



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

AVIS DE LA COMMISSION

15 novembre 2011

CONCLUSIONS	
Nom :	PIPELINE , stent intracrânien auto-expansible à largage contrôlé (dit stent flow diverter)
Modèles et références :	<i>cf. page 4</i>
Demandeur :	Ev3 SAS
Fabricant :	Ev3 Inc.
Données disponibles :	Trois études non comparatives spécifiques au dispositif d'embolisation PIPELINE ont été soumises : - l'étude Pipeline for Intracranial Treatment of Aneurysms (PITA) de faisabilité, prospective, multicentrique (4 centres en Allemagne, Autriche, Argentine et Hongrie) publiée. - une étude prospective monocentrique publiée. - l'étude PIPELINE for Uncoilable or Failed Aneurysms (PUFS), prospective multicentrique, non publiée, le rapport d'étude clinique est disponible. L'étude PITA est une étude prospective non comparative de faisabilité, évaluant l'efficacité et les performances du système d'embolisation PIPELINE chez des patients ayant un anévrisme intracrânien à large collet (longueur du collet ≥ 4 ou rapport dome/collet < 2) et/ou un anévrisme pour lequel les traitements antérieurs ont échoué. Les critères de jugement principaux étaient le succès de pose du dispositif, défini comme le déploiement du dispositif au niveau du site ciblé ; ainsi que le nombre de décès et d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) ipsilatéraux à 30 jours après la procédure. La durée de suivi prévu était de 180 jours. Trente et un patients ont été inclus. 46/47 dispositifs d'embolisation PIPELINE ont été implantés avec succès. A 30 jours, aucun décès n'a été rapporté. Deux d'AVC ipsilatéraux (considérés comme liés à l'intervention ou à PIPELINE) se sont produits à 30 jours. L'étude Lylyk, série de cas monocentrique avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et les performances du système d'embolisation PIPELINE chez des patients ayant un anévrisme petit (< 10 mm) ($n = 33$), un anévrisme grand (10-25 mm) ($n = 22$) ou un anévrisme géant (> 25 mm) ($n = 8$). Cinquante trois patients (63 anévrismes) étaient inclus, parmi lesquels 6 patients étaient inclus dans l'étude PITA. PIPELINE était utilisé seul pour 59 anévrismes. Soixante-douze dispositifs d'embolisation PIPELINE étaient utilisés. La durée de suivi angiographique moyenne est de 5,9 mois, (51 patients à 1 mois, 42 patients à 3 mois, 28 patients à 6 mois et 18 patients à 12 mois). Le nombre d'anévrisme avec une occlusion complète était de 5 en post-opératoire, 18 à 1 mois, 23 à 3 mois et 26 à 6 mois. Aucun évènement clinique grave (décès ou AVC) n'était rapporté dans les 30 jours suivant la procédure. L'étude PUFS est une étude prospective, multicentrique (10 centres), en ouvert incluant 111 patients ayant un anévrisme intracrânien non rompu à large collet (≥ 4 mm) et un diamètre du sac anévrisimal ≥ 10 mm dont le diamètre du vaisseau porteur est compris entre 2,5 et 5 mm. Ces anévrismes devaient être localisés dans les segments pétreux, caverneux, para ophtalmiques (paraclinioïde, ophtalmique et

hypophysaire) de l'artère carotide interne. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du système d'embolisation PIPELINE.

Les critères de jugement principaux étaient les suivants

- le critère de jugement principal d'efficacité était pourcentage de patients ayant une occlusion complète de l'anévrisme à 180 jours et une sténose $\leq 50\%$ de l'artère porteuse au niveau de l'anévrisme et pour lesquels aucun autre traitement de l'anévrisme n'a été effectué.

L'occlusion était évaluée par un comité indépendant.

- Le critère de jugement principal de sécurité : pourcentage de patients dont le décès est lié à des problèmes neurologiques ou ayant un accident vasculaire cérébral (AVC) ipsilatéral majeur dans les 180 jours suivant la procédure ;

La durée de suivie prévue est de 5 ans.

Les données sont disponibles à 1 an.

Tous les patients ont reçus en préopératoire un traitement associant clopidogrel et aspirine. Ces traitements étaient administrés conformément au protocole chez 103 patients pour l'aspirine (> 325 mg au moins 2 jours avant l'opération puis tous les jours pendant 6 mois) et chez 98 patients pour le clopidogrel (dose de charge de 600 mg 1 jour avant l'opération ou 75 mg pendant au moins 7 jours avant l'opération, puis 75 mg par jour pendant au moins 3 mois)

Tous les patients ont reçu de l'héparine.

Le score de Rankin des patients inclus était de 0 ou 1 pour 94 des patients traités.

A 180 jours, 78/106 anévrismes traités (73,6%, intervalle de crédibilité à 95 % [64,4% - 81,0%]) ont une occlusion complète de l'anévrisme et une absence de sténose de l'artère parente $> 50\%$ à 180 jours:

A 180 jours, un AVC ipsilatéral majeur ou un décès ont été observés chez 6 patients ((5,6%) intervalle de crédibilité à 95 % [2,6% - 11,7%]).

Matéiovigilance

A la fin 2010, environ 1 500 systèmes d'embolisation PIPELINE ont été implantés. 11 cas de matéiovigilance sont rapportés dans le dossier, dont 2 en France :

- 2 ruptures du fil de mise en place ayant pour conséquence une dissection artérielle avec saignement pour un patient et une hémiplégie pour l'autre
- 1 déploiement incomplet du système d'embolisation PIPELINE (cause non déterminée)
- 7 décès considérés comme lié au patient et/ou à la procédure
- 1 accident vasculaire cérébral (cause non déterminée)

Service Attendu (SA) :	Suffisant en raison de : – l'intérêt thérapeutique du système d'embolisation PIPELINE dans la prise en charge des anévrismes intracrâniens non rompus – l'intérêt de santé publique attendu du système d'embolisation PIPELINE compte tenu du caractère de gravité des anévrismes intracrâniens, pouvant engager le pronostic vital.
Indications :	Prise en charge : - des anévrismes intracrâniens non rompus, sacciformes ou fusiformes, dont le diamètre du sac anévrisimal est > 15 mm et inaccessibles aux thérapeutiques actuelles (traitement endovasculaire par confinement de microspires associé ou non à une technique d'aide à la mise en place (stents intracrâniens) ou utilisation d'un ballon temporaire ou traitement chirurgical) du fait de ses caractéristiques morphologiques - des anévrismes déjà traités ayant une recanalisation non rompue du sac anévrisimal mesurant plus de 7 mm de diamètre et non accessible à un traitement conservateur.

Eléments conditionnant le SA :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Spécifications techniques :	- Modalités d'utilisation et de prescription
Conditions de prescription et d'utilisation :	La décision d'implantation doit se faire dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire incluant un neuroradiologue, un neurochirurgien et un neurologue. 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). L'arrêté du 15 mars 2010 fixe les conditions permettant de justifier d'une formation et d'une expérience dans la pratique d'actes interventionnels par voie endovasculaire en neuroradiologie. Ce dispositif est réservé aux médecins formés aux techniques et aux interventions percutanées travaillant au sein d'établissements médicaux dotés d'un équipement radioscopique approprié. PIPELINE doit être utilisé exclusivement par des médecins ayant reçus une formation appropriée à son emploi. Le nombre de dispositif d'embolisation PIPELINE utilisé dans l'étude PUFs est en moyenne de 3 (1 – 15).
Amélioration du SA :	Amélioration du service attendu mineure (ASA IV) du système d'embolisation PIPELINE par rapport à l'abstention thérapeutique.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	3 ans
Conditions de renouvellement :	La CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription du système d'embolisation PIPELINE à la transmission des résultats d'une étude observationnelle prospective ayant pour objectif principal d'évaluer la morbi-mortalité à 6 mois. La CNEDiMTS recommande qu'un suivi de ces patients soit effectué à plus long terme (5 ans). Par ailleurs, la Commission souhaite que soit évalué en particulier - les modalités de traitement de l'anévrisme intracrânien : médication pré per et post opératoire, type et nombre de stents de type flow diverter utilisé et les traitements associés (microspires, stents standards). - les taux de ruptures per, post opératoires.
Population cible :	100 à 300 patients

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande 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 (en mm)	Longueur (en mm)	Références	Diamètre (en mm)	Longueur (en mm)	Références	Diamètre (en mm)	Longueur (en mm)
FA-77250-10	2,5	10	FA-77350-14	3,50	14	FA-71425-35	4,25	35
FA-77250-12		12	FA-77350-16		16	FA-77450-10	4,50	10
FA-77250-14		14	FA-77350-18		18	FA-77450-12		12
FA-77250-16		16	FA-77350-20		20	FA-77450-14		14
FA-77250-18		18	FA-71350-25		25	FA-77450-16		16
FA-77250-20		20	FA-71350-30		30	FA-77450-18		18
FA-77275-10	2,75	10	FA-71350-35	3,75	35	FA-77450-20		20
FA-77275-12		12	FA-77375-10		10	FA-71450-25	4,75	25
FA-77275-14		14	FA-77375-12		12	FA-71450-30		30
FA-77275-16		16	FA-77375-14		14	FA-71450-35		35
FA-77275-18		18	FA-77375-16		16	FA-77475-10		10
FA-77275-20		20	FA-77375-18		18	FA-77475-12		12
FA-77300-10	3,00	10	FA-77375-20	4,00	20	FA-77475-14	5,00	14
FA-77300-12		12	FA-71375-25		25	FA-77475-16		16
FA-77300-14		14	FA-71375-30		30	FA-77475-18		18
FA-77300-16		16	FA-71375-35		35	FA-77475-20		20
FA-77300-18		18	FA-77400-10		10	FA-71475-25		25
FA-77300-20		20	FA-77400-12		12	FA-71475-30		30
FA-71300-25	3,25	25	FA-77400-14	4,25	14	FA-71475-35		35
FA-71300-30		30	FA-77400-16		16	FA-77500-10	5,00	10
FA-71300-35		35	FA-77400-18		18	FA-77500-12		12
FA-77325-10		10	FA-77400-20		20	FA-77500-14		14
FA-77325-12		12	FA-71400-25		25	FA-77500-16		16
FA-77325-14		14	FA-71400-30		30	FA-77500-18		18
FA-77325-16	3,50	16	FA-71400-35	4,25	35	FA-77500-20		20
FA-77325-18		18	FA-77425-10		10	FA-71500-25	5,00	25
FA-77325-20		20	FA-77425-12		12	FA-71500-30		30
FA-71325-25		25	FA-77425-16		16	FA-71500-35		35
FA-71325-30		30	FA-77425-18		18			
FA-71325-35		35	FA-77425-20		20			
FA-77350-10	3,50	10	FA-71425-25	4,25	25			
FA-77350-12		12	FA-71425-30		30			

■ Conditionnement

Unitaire stérile.

Le système d'embolisation PIPELINE (implant fixé sur le système de guidage/positionnement, préchargé dans le tube introducteur) est conditionné dans un tube en polyéthylène enroulé en spirale, stérile et apyrogène, lui-même placé dans une poche d'emballage en Tyvek scellée.

Une étiquette rappelant son contenu est présente sur la poche d'emballage.

■ Applications

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

Prise en charge des anévrysmes intracrâniens non rompus pour lesquels l'utilisation des traitements endovasculaires existants (embolisation par microspires seules, embolisation par microspires assistées par ballon, ou embolisation par microspires associées à l'implantation d'un stent intracrânien) est impossible ou présente un risque de morbi- mortalité important.

Les anévrismes concernés sont :

- Les anévrismes de grande taille ou géants, et de morphologie complexe : à collet large, fusiformes, disséquants.
- Les anévrismes n'ayant jamais été traités ou recanalisés après un traitement préalable par microspires ou associées ou non à un stent.

L'implantation du dispositif PIPELINE est contre-indiquée dans les cas suivants :

- Patients présentant une infection bactérienne évolutive ;
- Patients chez qui le traitement par antiplaquettaire et/ou anticoagulants est contre-indiqué ;
- Le dispositif d'embolisation PIPELINE ne doit pas être utilisé seul dans le traitement des ruptures aiguës d'anévrismes ;
- Patients n'ayant pas reçu d'agents antiplaquettaires avant l'intervention.

Historique du remboursement

Première demande d'inscription sur la LPPR

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe III, notification par DQS GmbH (n°0297), Allemagne

■ Description

Le dispositif d'embolisation PIPELINE est une endoprothèse souple en treillis (92% platine / 8% fil de tungstène).

Le dispositif d'embolisation PIPELINE, préchargé dans un système de mise en place (introduceur et fil de mise en place souple et effilé) est conçu pour être introduit dans un microcathéter de 0,69 mm (0,027 po) de diamètre intérieur.

Une spirale en platine située à l'extrémité distale permet la visualisation radioscopique du dispositif.

Un mécanisme de retenue est situé à l'extrémité proximale de cette spirale en platine.

Le fil de mise en place comporte un marqueur en platine, en aval du dispositif d'embolisation PIPELINE. Ce marqueur permet la visualisation radioscopique de la position de l'extrémité proximale du dispositif d'embolisation PIPELINE.

■ Fonctions assurées

Redirection du flux sanguin au niveau du vaisseau porteur de l'anévrisme, induisant la stagnation et la thrombose du sang dans l'anévrisme.

Ce dispositif peut être utilisé seul ou en association avec des microspires.

■ Acte ou prestation associée

EASF001	4.3.8.5	Oblitération de plusieurs anévrismes sacculaires artériels intracrâniens en dehors d'une période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée
EASF011	4.3.8.5	Oblitération d'un anévrisme sacculaire artériel intracrânien en dehors d'une période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée

Service Attendu

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

Etudes cliniques

Trois études non comparatives spécifiques au dispositif d'embolisation PIPELINE ont été soumises :

- l'étude Pipeline for Intracranial Treatment of Aneurysms (PITA) de faisabilité, prospective, multicentrique (4 centres en Allemagne, Autriche, Argentine et Hongrie)¹
- une étude prospective monocentrique²
- l'étude PIPELINE for Uncoilable or Failed Aneurysms (PUFS), prospective multicentrique, non publiée ; le rapport d'étude clinique est disponible.

Pipeline for Intracranial Treatment of Aneurysms (PITA) : 31 patients (31 anévrismes) suivis 180 jours :

PITA est une étude prospective non comparative de faisabilité, évaluant l'efficacité et les performances du système d'embolisation PIPELINE chez des patients ayant un anévrisme intracrânien à large collet (longueur du collet ≥ 4 ou rapport dome/collet < 2) et/ou un anévrisme pour lequel les traitements antérieurs ont échoué. Les critères de jugement principaux étaient le succès de pose du dispositif, défini comme le déploiement du dispositif au niveau du site ciblé ; ainsi que le nombre de décès et d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) ipsilatéraux à 30 jours après la procédure. La durée de suivi prévu était de 180 jours. Trente et un patients ont été inclus. Douze patients avaient eu un traitement antérieur de l'anévrisme ciblé (13 embolisation par microspires et 6 traitements par anévrisme). Les anévrismes étaient localisés au niveau de l'artère carotide interne (segment caveux (5), segment paraophtalmique (15), segment hypophysaire supérieur (4), segment communicant postérieur (4)), de l'artère cérébrale moyenne (1), l'artère vertébrale (1), ainsi qu'au niveau de la jonction vertébro-basilaire Artère vertébrale/artère cérébelleuse inférieure et postérieure (1). Les dimensions des anévrismes traités étaient les suivantes :

Tableau 1 : caractéristiques des anévrismes		N = 31
Collet de l'anévrisme	< de 4 mm	9 (29,0%)
	≥ 4 mm	22 (71,0%)
Dimension moyenne de l'anévrisme	Moyenne $\pm$ écart-type (min-max)	11,51 $\pm$ 7,52 mm (2,5 – 26,6)
Taille de l'anévrisme	< 10 mm	20 (64,5%)
	10 – 25 mm	9 (29,0%)
	> 25 mm	2 (6,5%)

Quarante sept dispositifs d'embolisation PIPELINE ont été implantés chez 31 patients : 18 patients ont été traités avec 1 seul dispositif d'embolisation PIPELINE, 11 patients avec 2 dispositifs d'embolisation PIPELINE, 1 patient avec 3 dispositifs d'embolisation PIPELINE et 1 patient avec 4 dispositifs d'embolisation PIPELINE. Des microspires ont été utilisées chez 16 patients (51,6%) et un stent NEUROFORM a été utilisé chez un patient.

¹ Nelson PK, Lylyk P, Szikora I, Wetzel SG, Wanke I, Fiorella D. The Pipeline Embolization Device for the Intracranial treatment of Aneurysms Trial, AJNR Am J Neuroradiol. 2011 Jan;32(1):34-40. Epub 2010 Dec 9.

² Lylyk P, Miranda C, Ceratto R, Ferrario A, Scrivano E, Ramirez H et al. Curative endovascular reconstruction of cerebral aneurysms with the Pipeline embolization device: the Buenos Aires experience. Neurosurgery. 2009 Apr;64(4):632-42.

46/47 dispositifs d'embolisation PIPELINE ont été implantés avec succès.
Le nombre décès et d'AVC ipsilatéraux à 30 jours sont décrits dans le tableau 2.

Tableau 2 : Décès et AVC ipsilatéraux à 30 jours après l'implantation

n = 31 patients	Nombre de patients à 30 jours
Décès à 30 jours	0
AVC ipsilatéral	2 ^{\$}
Décès + AVC ipsilatéral	2

^{\$} Les deux événements sont considérés comme liés à l'intervention ou à PIPELINE

Etude Lylyk : 53 patients (63 anévrismes) inclus, 18 patients suivis à 6 mois

L'étude de Lylyk est une série de cas monocentrique qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et les performances du système d'embolisation PIPELINE chez des patients ayant un anévrisme intracrânien sacculaire avec un large collet (longueur du collet ≥ 4 mm ou rapport dome/collet < 2), un anévrisme non sacculaire et un anévrisme pour lequel les traitements précédents ont échoué. Cinquante trois patients (63 anévrismes) ont été inclus, parmi lesquels 6 patients ont été inclus dans l'étude PITA.

Les patients inclus avaient des anévrismes de taille hétérogène :

- < 10 mm pour 33 anévrismes
- de 10 à 25 mm pour 22 anévrismes
- > 25 mm pour 8 anévrismes.

Cinquante cinq anévrismes étaient sacculaires et 8 non sacculaires (fusiforme, disséquant). Le traitement était *de novo* pour 40 anévrismes ou suite à l'échec d'un traitement précédent chez 23 patients. PIPELINE a été utilisé seul pour 59 anévrismes. Soixante-douze dispositifs d'embolisation PIPELINE ont été utilisés. Un seul dispositif d'embolisation PIPELINE a été utilisé pour traiter 44 anévrismes, 2 dispositifs pour traiter 17 anévrismes et 3 dispositifs pour traiter 2 anévrismes. La durée moyenne de suivi angiographique est de 5,9 mois, (51 patients à 1 mois, 42 patients à 3 mois, 28 patients à 6 mois et 18 patients à 12 mois). Le nombre d'anévrisme avec une occlusion complète est décrit dans le tableau 3 :

La durée de suivi angiographique moyenne est de 5,9 mois, (51 patients à 1 mois, 42 patients à 3 mois, 28 patients à 6 mois et 18 patients à 12 mois). Le nombre d'anévrisme avec une occlusion complète est décrit dans le tableau 3 :

Tableau 3 : Taux d'occlusion complète de l'anévrisme

	Post opératoire	1 mois	3 mois	6 mois	12 mois
N (anévrismes)	N = 63	N = 51	N = 42	N = 28	N = 18
Occlusion complète	5 (tous < 10 mm)	18	23	26	17

Aucun événement clinique grave (décès ou AVC) n'a été rapporté dans les 30 jours suivant la procédure. Trois patients ont eu une aggravation transitoire de la paralysie de nerf crâniens ou de céphalées préexistantes.

Des complications mineures ont été observées chez 6/53 patients.

Etude PIPELINE for Uncoilable or Failed Aneurysms (PUFS) : 111 patients inclus, 92 patients suivis à 1 an

PUFS est une étude prospective, multicentrique (10 centres), en ouvert incluant des patients avec un anévrisme intracrânien non rompu à large collet (≥ 4 mm) et un diamètre du sac anévrisimal ≥ 10 mm dont le diamètre du vaisseau porteur est compris entre 2,5 et 5 mm. Ces anévrismes devaient être localisés dans les segments pétreux, caverneux, para ophtalmique (paraclinioïde,

ophtalmique et hypophysaire) de l'artère carotide interne. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du système d'embolisation PIPELINE.

Les critères de jugement principaux étaient les suivants

- le critère de jugement principal d'efficacité était pourcentage de patients ayant une occlusion complète³ de l'anévrisme à 180 jours et une sténose $\leq 50\%$ de l'artère porteuse au niveau de l'anévrisme et pour lesquels aucun autre traitement de l'anévrisme n'a été effectué.

L'occlusion était évaluée par un comité indépendant.

- Le critère de jugement principal de sécurité : pourcentage de patients dont le décès est lié à des problèmes neurologiques ou ayant un accident vasculaire cérébral (AVC) ipsilatéral majeur⁴ dans les 180 jours suivant la procédure ;

L'analyse des résultats de ces 2 critères de jugements est fondée sur une analyse bayésienne. L'embolisation était considérée comme réussie si :

- plus de 50% des patients avaient une occlusion complète de l'anévrisme à 180 jours et une sténose $\leq 50\%$ de l'artère porteuse au niveau de l'anévrisme cible,
- et moins de 20 % des patients étaient décédés ou avaient un AVC ipsilatéral majeur.

La durée de suivie prévue est de 5 ans.

Les données sont disponibles à 1 an.

111 patients ont été inclus. Le résultat de leur suivi est décrit dans le tableau 4.

Tableau 4 : Suivi des patients dans l'étude PUFs

	Avant procédure	la 30 jours	90 jours	180 jours	1 an
Théorique	111	108	108	108	108
Décès (cumulé)		3	3	3	3
Echec (cumulé)		1	1	1	1
Attendus		104	104	104	104
Actuel (1)		NR	NR	100	92
Actuel (2)		102	101	100	100
% de suivi (1)		98,1%	97,1%	96,2%	88,5%

(1) patients ayant un suivi angiographique pour chaque point, évaluation per protocole

(2) Patient dont le suivi a été revu ou évalué par l'investigateur

Tous les patients ont reçus en préopératoire un traitement associant clopidogrel et aspirine. Ces traitements étaient administrés conformément au protocole chez 103 patients pour l'aspirine (> 325 mg au moins 2 jours avant l'opération puis tous les jours pendant 6 mois) et chez 98 patients pour le clopidogrel (dose de charge de 600 mg 1 jour avant l'opération ou 75 mg pendant au moins 7 jours avant l'opération, puis 75 mg par jour pendant au moins 3 mois)

Tous les patients ont reçu de l'héparine. La dose recommandée par le protocole était de 50 – 100 U/kg.

94 des patients traités avaient un score de Rankin de 0 ou 1.

Les caractéristiques des anévrismes traités sont décrites dans le tableau 5 :

³ Evaluation selon l'échelle de ROY

- occlusion complète : aucun contraste visible

- collet résiduelle : occlusion partielle

- anévrisme résiduel : occlusion incomplète, flux apparent dans le sac

⁴ AVC majeur : AVC, présent après 7 jours, et correspondant à une augmentation du score NIHSS (National Institute of Health Stroke Scales) ≥ 4 (http://www.ninds.nih.gov/doctors/NIH_Stroke_Scale.pdf)

Tableau 5 : Description des anévrismes traités

Caractéristiques (n = 108)	N (%)
Localisation de l'anévrisme cible	
Segment pétreux	4 (3,7%)
Segment caverneux	45 (41,7%)
« Carotid cave »	2 (1,9%)
Segment hypophysaire supérieur	10 (9,3%)
Segment latéral clinoidal	2 (1,9%)
Segment para ophtalmique	35 (32,4%)
Segment supra-clinoïde	9 (8,3%)
Segment postérieur communiquant	1 (0,9%)
Dimension de l'anévrisme, moyenne ± écart-type (min-max)	18,2 ± 6,4 (6,2*-36,1) mm
Anévrisme « étroit » (<10 mm),	1* (0,9%)
Anévrisme « de grande taille » (>10 mm)	85 (78,7%)
Anévrisme « géant » (>25 mm)	22 (20,4%)
Collet de l'anévrisme, moyenne ± écart-type (min-max)	8,8 ± 4,3 (4,1-36,1) mm
Sac anévrismal, moyenne ± écart-type (min-max)	14,6 ± 5,5 (4,4-29,5) mm
Ratio sac/collet, moyenne ± écart-type (min-max)	1,8 ± 0,6 (0,6-4,1) mm
Anévrisme cible partiellement thrombosé	17 (15,7%)

Le nombre moyen de dispositif utilisé était de 3,1 (1 – 15) (84 patients ont été traités avec 2 ou 3 dispositifs).

Huit patients avaient reçu un traitement antérieur pour leur anévrisme cible : 6 par microspires, 1 par chirurgie et 1 inconnu.

A 180 jours :

- 78/106 anévrismes traités (73,6%, intervalle de crédibilité à 95 % [64,4% - 81,0%]) ont une occlusion complète de l'anévrisme et une absence de sténose de l'artère parente > 50%:

- Un AVC ipsilatéral majeur⁵ ou un décès ont été observés chez 6 patients ((5,6%) intervalle de crédibilité à 95 % [2,6% - 11,7%]). Trois événements étaient d'origine ischémique, 2 étaient d'origine hémorragique et 1 étaient de cause inconnue.

Trois patients sont décédés suite à ces événements.

Trente-sept événements indésirables graves ont été rapportés respectivement à 180 jours et 44 événements indésirables graves ont été rapportés à 1 an.

Parmi ces les 44 événements indésirables graves, 15 ont été considérés comme probablement ou très probablement liés au traitement par PIPELINE, 8 liés à la procédure, 10 liés à l'utilisation de médicaments antithrombotiques et 15 liés à une condition préexistante.

Les événements indésirables neurologiques les plus fréquents à 1 an étaient : des hémorragies intracérébrales (n =4), des AVC d'origine ischémique (n= 5), des Amauroses fugax (n = 5).

89 patients (91 anévrismes) ont eu un suivi angiographique à 1an. Une occlusion complète était observée pour 78 anévrismes (85,7%).

Matéριοvigilance

A la fin 2010, environ 1 500 systèmes d'embolisation PIPELINE ont été implantés dans le monde. Onze cas de matériοvigilance sont rapportés dans le dossier, dont 2 en France :

- 2 ruptures du fil de mise en place ayant pour conséquence une dissection artérielle avec saignements pour un patient et une hémiparésie pour l'autre
- 1 déploiement incomplet du système d'embolisation PIPELINE (cause non déterminée)
- 7 décès considérés comme liés au patient et/ou à la procédure
- 1 AVC (cause non déterminée)

⁵ AVC majeur : :AVC, présent après 7 jours, et correspondant à une augmentation du score NIHSS (National Institute of Health Stroke Scales) ≥ 4 (http://www.ninds.nih.gov/doctors/NIH_Stroke_Scale.pdf)

Un STIC, ayant pour objectif de montrer que l'utilisation de PIPELINE pour le traitement des anévrismes non rompus sacciformes à large collet permet d'obtenir un taux d'anévrismes avec occlusion complète à 12 mois supérieur à celui obtenu par une stratégie d'embolisation conventionnelle devrait débuter en octobre. Les indications retenues pour le STIC sont différentes de celles recommandées par la CNEDiMTS.

Les études fournies ont les limites suivantes :

- **les études prospectives non comparatives PITA et Lylyk sont de faible effectif (respectivement 53 et 31 patients) et avec une durée de suivi est courte (180 jours). Il est à noter que 20/31 patients inclus dans l'étude PITA et 33/53 patients inclus dans l'étude Lylyk avaient un diamètre du sac anévrisimal < 10 mm. Seuls 18 patients étaient suivis à 6 mois dans l'étude Lylyk.**
- **L'étude PUFs prospective est non comparative ; de plus les résultats ne sont disponibles qu'à un an chez 92 patients.**

La Commission considère que le rapport effet thérapeutique/effet indésirable du dispositif d'embolisation est favorable dans la prise en charge:

- **des anévrismes intracrâniens non rompus, sacciformes ou fusiformes, dont le diamètre du sac anévrisimal est > 15 mm et inaccessibles aux thérapeutiques actuelles (traitement endovasculaire par confinement de microspires associé ou non à une technique d'aide à la mise en place (stents intracrâniens) ou utilisation d'un ballon temporaire ou traitement chirurgical) du fait de ses caractéristiques morphologiques**
- **des anévrismes déjà traités ayant une recanalisation non rompue du sac anévrisimal mesurant plus de 7 mm de diamètre et non accessible à un traitement conservateur.**

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Les moyens disponibles pour la prise en charge des anévrismes intracrâniens sont :

- la chirurgie, qui consiste en l'exclusion de la malformation par la pose d'un clip au collet de l'anévrisme
- le traitement endovasculaire qui repose sur l'exclusion de l'anévrisme par la mise en place de microspires en son sein, éventuellement en s'assistant d'un ballon ou bien de la mise en place d'un stent. Dans de rares cas, un traitement non conservateur est entrepris et consiste en l'occlusion du vaisseau porteur de la malformation à l'aide de microspires ou de ballonnets.
- L'abstention thérapeutique

Plusieurs facteurs entrent en ligne de compte pour la décision thérapeutique, et notamment :

- l'existence de symptômes
- la taille de l'anévrisme, sa localisation
- l'âge du patient, ses pathologies associées

Les traitements chirurgicaux, 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).

Dans un certain nombre de cas, pour des raisons liées soit à l'anatomie de la malformation, soit à l'anatomie du patient, aucun des traitements habituels (microspires, stents) ne peut être réalisé. De plus ces traitements peuvent parfois se montrer insuffisant (recanalisation de l'anévrisme...). Selon les experts l'implantation du système d'embolisation PIPELINE dans un anévrisme de grande taille ou un anévrisme géant doit conduire le neuroradiologue à envisager l'implantation de microspires en association à PIPELINE.

La réponse aux anti-aggrégants plaquettaires variant d'un individu à l'autre, leur administration peut être à l'origine de phénomènes hémorragiques ou thrombotiques. Les experts ont souligné la nécessité d'un test préalable d'évaluation de la réponse du patient aux anti-aggrégants.

En conclusion, la Commission considère que le dispositif d'embolisation PIPELINE a une place dans la prise en charge

- des anévrismes intracrâniens non rompus, sacciformes ou fusiformes, dont le diamètre du sac anévrisimal est > 15 mm et inaccessibles aux thérapeutiques actuelles (traitement endovasculaire par confinement de microspires associé ou non à une technique d'aide à la mise en place (stents intracrâniens) ou utilisation d'un ballon temporaire ou traitement chirurgical) du fait de ses caractéristiques morphologiques

- des anévrismes déjà traités ayant une recanalisation non rompue du sac anévrisimal mesurant plus de 7 mm de diamètre et non accessible à un traitement conservateur.

2. Intérêt de santé publique

2.1 Gravité de la pathologie

Les anévrismes intracrâniens non rompus peuvent être symptomatiques ou asymptomatiques. Ils ne constituent pas une urgence chirurgicale.

Un anévrisme non rompu d'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

La prévalence mondiale des anévrismes non rompus est estimée à 2%. Ce chiffre tend à augmenter avec l'âge, en cas de prédisposition familiale ou en cas d'athérosclérose.

La taille et la localisation de l'anévrisme seraient des facteurs prédictifs de rupture (taille > 10 mm, localisation postérieure).

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

2.3 Impact

Le dispositif d'embolisation PIPELINE répond à un besoin non couvert dans les situations cliniques où les thérapeutiques actuelles ne peuvent pas être mises en œuvre soit ont un risque majeur de morbi-mortalité.

Le dispositif d'embolisation PIPELINE répond à un besoin déjà couvert chez les patients ayant un anévrisme non rompu permettant un traitement par stent intracrânien associé à des micro-spires.

Des cas de rupture à court terme et moyen terme d'anévrisme non rompus chez des patients traités par des stents intracrâniens de type « flow diverter » ont été rapportés. L'origine de ces ruptures est inconnue. Une étude observationnelle prospective est mise en place sous l'égide de la Société Française de Neuroradiologie. Cette étude aura pour objectif d'évaluer la morbi-mortalité des patients traités par un stent « flow diverter ».⁶

Les techniques d'embolisation ont un intérêt pour la santé publique, compte tenu du caractère de gravité des anévrismes intracrâniens.

⁶[http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Information-produit-Information-traitement/Stents-intracraniens-FLOW-DIVERTER/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Information-produit-Information-traitement/Stents-intracraniens-FLOW-DIVERTER/(language)/fre-FR),
dernière consultation 20 septembre 2011

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu du dispositif d'embolisation PIPELINE est suffisant pour l'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 dans la prise en charge

- des anévrismes intracrâniens non rompus, sacciformes ou fusiformes, dont le diamètre du sac anévrysmal est > 15 mm et inaccessibles aux thérapeutiques actuelles (traitement endovasculaire par confinement de microspires associé ou non à une technique d'aide à la mise en place (stents intracrâniens) ou utilisation d'un ballon temporaire ou traitement chirurgical) du fait de ses caractéristiques morphologiques

- des anévrismes déjà traités ayant une recanalisation non rompue du sac anévrysmal mesurant plus de 7 mm de diamètre et non accessible à un traitement conservateur.

Eléments conditionnant le Service Attendu

- Spécifications techniques minimales

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

- Modalités d'utilisation et de prescription

La décision d'implantation doit se faire dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire incluant un neuroradiologue, un neurochirurgien et un neurologue.

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 endovasculaires 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).

L'arrêté du 15 mars 2010 fixe les conditions permettant de justifier d'une formation et d'une expérience dans la pratique d'actes interventionnels par voie endovasculaire en neuroradiologie.

Ce dispositif est réservé aux médecins formés aux techniques et aux interventions percutanées travaillant au sein d'établissements médicaux dotés d'un équipement radioscopique approprié.

PIPELINE doit être utilisé exclusivement par des médecins ayant reçu une formation appropriée à son emploi.

Le nombre de dispositif d'embolisation PIPELINE utilisé dans l'étude PUFs est en moyenne de 3 (1 – 15).

Amélioration du Service Attendu

Compte tenu de la faible qualité méthodologique des éléments de preuve, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé s'est prononcée pour une amélioration du service attendu mineure (ASA IV) du système d'embolisation PIPELINE par rapport à l'abstention thérapeutique.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

La CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription du système d'embolisation PIPELINE à la transmission des résultats d'une étude d'une étude observationnelle prospective ayant pour objectif principal d'évaluer la morbi-mortalité à 6 mois.

La CNEDiMTS recommande qu'un suivi de ces patients soit effectué à plus long terme (5 ans).

Par ailleurs, la Commission que soit évalué en particulier

- les modalités de traitement de l'anévrisme intracrânien : médication pré per et post opératoire, type et nombre de stent de type flow diverter utilisé et les traitements associés (microspires, stents standards).

- les taux de ruptures per, post opératoires.

Durée d'inscription :

3 ans

Population cible

La commission ne dispose pas de données épidémiologiques fiables concernant les anévrismes intracrâniens non rompus, sacciformes ou fusiformes, dont le diamètre du sac anévrysmal est > 15 mm et inaccessibles aux thérapeutiques actuelles (traitement endovasculaire par confinement de microspires associé ou non à une technique d'aide à la mise en place (stents intracrâniens) ou utilisation d'un ballon temporaire ou traitement chirurgical) du fait de ses caractéristiques morphologiques ainsi que les anévrismes déjà traités ayant une recanalisation non rompue du sac anévrysmale mesurant plus de 7 mm de diamètre et non accessible à un traitement conservateur.

Les experts consultés estiment qu'entre 100 et 300 personnes par an seraient concernées en France.

La population cible peut être estimée entre 100 et 300 personnes par an