

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

AVIS DE LA CNEDIMTS

14 mai 2013

CONCLUSIONS

EMBOSPHERE, microsphères d'embolisation

Demandeur : BioSphere Medical S.A.

Fabricant : BioSphere Medical S.A.

Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 4)

Indications
retenues :

INDICATIONS CRANIOENCEPHALIQUES ET VERTEBROMEDULLAIRES

- Fistules artério-veineuses dures :

Le traitement est toujours indiqué dans les fistules à drainage veineux cortical compte tenu du risque hémorragique.

Il est également indiqué en cas d'atteintes invalidantes des nerfs crâniens et notamment en cas d'atteinte visuelle.

Dans les autres fistules l'indication thérapeutique dépend de l'intensité de la symptomatologie.

- Fistules carotidocaverneuses
- Tumeurs hypervasculaires du rachis : traitement d'appoint et préopératoire des tumeurs bénignes (ostéoblastomes, hémangiomes vertébraux, kystes osseux anévrismaux) et des métastases, les tumeurs intrarachidiennes
- Epistaxis essentielles
 - épistaxis traumatiques et iatrogènes
 - épistaxis dans le cadre de la maladie de Rendu Osler
- Lésions artérioveineuses spinale
- Tumeurs hypervasculaires de l'encéphale, de la tête et du cou

INDICATIONS EN DEHORS DE LA TOPOGRAPHIE CRANIOENCEPHALIQUE

- Fibromes utérins symptomatiques
- Embolisation artérielle tumorale (tumeurs hépatiques (primitives et métastases) :
- Embolisation portale pré-opératoire dans le traitement des cancers primitifs et métastatiques du foie et des cancers des voies biliaires.
- Tumeurs rénales bénignes et malignes à titre palliatif

	- Tumeur des organes pleins en dehors du foie (notamment hémorragies des tumeurs du sein ulcérées non opérables ou en pré opératoire), - Tumeurs osseuses primitives ou secondaires , en contexte palliatif ou pré opératoire - Hémoptysies d'origine systémique : L'embolisation des artères bronchiques ou systémiques des patients asymptomatiques est exceptionnelle (insuffisance cardiaque par hyper débit sur shunt gauche/gauche). L'embolisation des artères bronchiques ou systémiques des patients symptomatiques est effectuée en cas : ▸ De saignement chronique ou récidivant ▸ D'hémoptysies sévères soit pour des critères quantitatifs (liée à l'importance du saignement supérieur à 200 ml en 24 heures) soit en fonction du retentissement clinique - Hémoptysies d'origine artérielle pulmonaire - Hémorragie d'origine vasculaire : ▸ Embolisation artérielle des hémorragies digestives hautes, hépatiques, spléniques. ▸ Hémorragie d'origine pelvienne en dehors du post partum (complications de la chirurgie gynécologique, vesico prostatique, tumeurs inopérables d'origine gynécologique ou vésico prostatique ▸ Hémorragie du post-partum
Service Rendu (SR) :	Suffisant, en raison de : - l'intérêt thérapeutique dans l'embolisation artérielle et veineuse. - l'intérêt de santé publique au vu de la gravité des pathologies concernées.
Comparateur(s) retenu(s) :	- les particules d'alcool polyvinylique (PVA) sphériques ou non sphériques. - les lignes génériques particules sphériques (1 ml) et (2 ml) et particules non sphériques (1ml) et (2 ml).
Amélioration du SR :	ASR V - par rapport aux particules de PVA sphériques ou non. - Par rapport aux descriptions génériques « particules sphériques (1 ml) et (2 ml) et particules non sphériques (1ml) et (2 ml) décrites dans la nomenclature recommandée dans son avis relatif aux implants d'embolisation du 28 juin 2011.
Type d'inscription :	- Selon la nomenclature en vigueur : Nom de marque - Selon la proposition de nouvelle nomenclature (Avis CNEDiMTS du 28 juin 2011) : Description générique
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Une nouvelle étude prospective, randomisée, en double aveugle dans 2 centres comparant les particules de PVA sphériques (Bead Block) aux microsphères de tris-acryl (EMBOSPHERE) (étude de non infériorité) est disponible. Cette étude avait pour objectif de comparer les performances des particules sphériques de PVA à EMBOSPHERE dans le traitement des fibromes utérins symptomatiques. Cette étude a inclus 46 patientes : 22 patientes dans le groupe PVA et 24 patientes dans le groupe EMBOSPHERE. Le critère de jugement principal était le taux de dévascularisation des fibromes mesuré par IRM quelques jours ($\pm$ 15 jours) après l'embolisation et 3 mois après l'embolisation.
---------------------	--

Éléments conditionnant le SR :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel.
Modalités de prescription et d'utilisation :	L'utilisation doit être réservée à des équipes compétentes. L'utilisation des microsphères de 40 – 120 µm et de 100 – 300 µm est déconseillée dans le réseau bronchique. Les microsphères 40-120 microns sont spécialement conçues pour l'embolisation des méningiomes et des tumeurs du foie. 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).
Conditions du renouvellement :	Sans objet
Population cible :	4 000 patients par an

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement d'inscription sous nom de marque sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

Calibre	Références microsphères EMBOSPHERE en flacon		Références microsphères EMBOSPHERE en seringue		Couleur de l'étiquette
	1 ml	2 ml	1 ml	2 ml	
40 – 120	V110GH	V120GH	S110GH	S120GH	Orange
100 – 300	V210GH	V220GH	S210GH	S220GH	Doré jaune
300 – 500	V410GH	V420GH	S410GH	S420GH	Bleu
500 – 700	V610GH	V620GH	S610GH	S620GH	Rouge
700 – 900	V810GH	V820GH	S810GH	S820GH	Vert
900 - 1200	V1010GH	V1020GH	S1010GH	S1020GH	Violet

01.2. CONDITIONNEMENT

EMBOSPHERE est conditionné :

- en flacon de verre de 8 ml avec bouchon à vis, contenant 1 ou 2 ml de microsphère dans du NaCl 0,9% apyrogène et stérile (volume total du sérum physiologique et des microsphères : 5 ml)
- en seringue pré-remplie de 20 ml contenant 1 ou 2 ml de microsphère dans du NaCl 0,9% apyrogène et stérile

Chaque flacon ou seringue sont conditionnés individuellement sous blister rigide scellé par un film pelable en Tyvek.

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

Les microsphères EMBOSPHERE sont indiquées pour l'occlusion des vaisseaux du réseau artériel, à visée thérapeutique ou pré-chirurgicale, dans la cadre des procédures suivantes :

- embolisation d'artères nourricières de tumeurs hyper-vascularisées,
- embolisation de malformations artério-veineuses,
- embolisation pour hémorragies (hémostase).

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Le comparateur proposé sont les particules synthétiques en polyvinyle alcool (PVA), sphériques ou non, non chargées principe actif.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Les microsphères EMBOSPHERE en flacon de 1ml sont pris en charge depuis 1997 (arrêté du 01 juin 1998), au titre III du tarif interministériel des Prestations sanitaires relatif aux implants d'origine animale d'embolisation artérielle.

Les microsphères EMBOSPHERE en flacon de 1 ml et 2 ml sont inscrites sur la LPPR par arrêté du 18 juillet 2003 (JO du 31 juillet 2003) suite à l'avis rendu par la Commission le 09 octobre 2002¹.

La dernière évaluation des microsphères d'embolisation EMBOSPHERE par la Commission date du 14 octobre 2008². Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté³ du 25 juin 2009 (Journal officiel du 30 juin 2009).

La date de fin de prise en charge des microsphères d'embolisation EMBOSPHERE est fixée au 1^{er} janvier 2013.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par le Laboratoire Nationale de métrologie et d'essais (LNE) (n°0459), France.

03.2. DESCRIPTION

Microsphères biocompatibles, hydrophiles, non résorbables, calibrées, en polymère acrylique et imprégnées de gélatine porcine

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Embolisation en flux libre, en imagerie interventionnelle, de certaines lésions vascularisées. Les microsphères sont larguées à l'aide d'un cathéter ou d'un micro-cathéter en amont de la zone à emboliser. Elles suivent ensuite le flux libre sanguin maximum qui les amène au site à emboliser.

03.4. ACTES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 29, 04-04-2013), l'acte associé à une embolisation à l'aide des microsphères EMBOSPHERE référencé sous le chapitre 04.03 Actes thérapeutiques sur les artères

Code	Libellé de l'acte
EDSF005	Embolisation sélective ou hypersélective d'une artère digestive, par voie artérielle transcutanée
EDSF006	Embolisation suprasélective d'une artère digestive, par voie artérielle transcutanée
EDSF012	Embolisation sélective et/ou hypersélective de plusieurs artères digestives, par voie artérielle transcutanée
EDSF015	Embolisation suprasélective de plusieurs artères digestives, par voie artérielle transcutanée
EDSF003	Embolisation sélective ou hypersélective de l'artère rénale, par voie artérielle transcutanée
EDSF008	Embolisation suprasélective de l'artère rénale, par voie artérielle transcutanée
EDSF004	Embolisation suprasélective de branche de l'artère iliaque interne ou de branche extradigestive de l'aorte abdominale, par voie artérielle transcutanée <i>Note de l'acte</i> : À l'exclusion de : embolisation des artères utérines pour hémorragie du post-partum, par voie artérielle transcutanée (EDSF011) Formation : spécifique à cet acte en plus de la formation initiale Environnement : spécifique

¹ Avis de la Commission du 09 octobre 2002 relatif aux microsphères d'embolisation EMBOSPHERE, HAS ; 2002. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pp020077.pdf> [consulté le 04/04/2013]

² Avis de la Commission du 14 octobre 2008 relatif aux microsphères d'embolisation EMBOSPHERE, HAS ; 2008. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-10/cepp-1743_embosphere.pdf [consulté le 04/04/2013]

³ Arrêté du 25 juin 2009 relatif au renouvellement d'inscription des implants d'embolisation artérielle EMOGOLD et EMBOSPHERE de la société Biosphere Medical SA au chapitre 2 du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 30 juin 2009. http://legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20090630&numTexte=19&pageDebut=10904&pageFin=10904 [consulté le 04/04/2013]

	Recueil prospectif de données : nécessaire pour embolisations de fibrome utérin
EDSF014	Embolisation sélective et/ou hypersélective de plusieurs branches de l'artère iliaque interne ou de plusieurs branches extradigestives de l'aorte abdominale, par voie artérielle transcutanée <i>Note de l'acte</i> : À l'exclusion de : embolisation des artères utérines pour hémorragie du post-partum, par voie artérielle transcutanée (EDSF011) Formation : spécifique à cet acte en plus de la formation initiale Environnement : spécifique Recueil prospectif de données : nécessaire
EDSF016	Libellé : Embolisation sélective ou hypersélective de l'artère iliaque interne ou d'une branche extradigestive de l'aorte abdominale, par voie artérielle transcutanée <i>Note de l'acte</i> : Formation : spécifique à cet acte en plus de la formation initiale Environnement : spécifique Recueil prospectif de données : nécessaire pour embolisations de fibrome utérin
ECSF004	Embolisation sélective ou hypersélective d'artère à destination bronchique ou pleuropulmonaire, par voie artérielle transcutanée
ECSF006	Embolisation suprasélective d'artère à destination bronchique ou pleuropulmonaire, par voie artérielle transcutanée
EDSF011	Embolisation des artères iliaques internes [hypogastriques] et/ou de ses branches pour hémorragie du post-partum, par voie artérielle transcutanée
EHSF001	Embolisation de varices œsogastriques ou des branches intrahépatiques de la veine porte, par voie veineuse transcutanée ou transpariétohépatique
DFSF001	Embolisation d'une fistule artérioveineuse rénale, par voie vasculaire transcutanée
DFSF002	Embolisation de fistule artérioveineuse intrathoracique, par voie artérielle transcutanée

EBSF003	Embolisation sélective ou hypersélective unilatérale ou bilatérale de branche de l'artère carotide externe, par voie artérielle transcutanée
EBSF004	embolisation supra sélective branche carotide ext. cathé art.
EASF004	Embolisation suprasélective unilatérale ou bilatérale de branche de l'artère carotide interne, par voie artérielle transcutanée
EASF014	Embolisation sélective ou hypersélective unilatérale ou bilatérale de branche de l'artère carotide interne, par voie artérielle transcutanée
EASF005 :	Embolisation d'une fistule artérioveineuse dure craniocéphalique multipédiculaire, par voie artérielle et par voie veineuse transcutanées
EASF006 :	Embolisation d'une fistule artérioveineuse dure craniocéphalique unipédiculaire, par voie artérielle ou veineuse transcutanée
EASF009	Embolisation d'une fistule artérioveineuse dure craniocéphalique unipédiculaire, par voie artérielle et par voie veineuse transcutanées
EASF015 :	Embolisation d'une fistule artérioveineuse dure craniocéphalique multipédiculaire, par voie artérielle ou veineuse transcutanée
ENSF001	Embolisation d'une malformation vasculaire ou d'une lésion vertébrale, par voie vasculaire transcutanée
ENSF002	Embolisation de malformation artérioveineuse intraparenchymateuse de la moelle épinière, par voie vasculaire transcutanée
ENSF003	Embolisation de malformation artérioveineuse dure spinale, par voie vasculaire transcutanée

04 SERVICE RENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis d'inscription du 09 octobre 2002, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau V d'EMBOSPHERE en flacon de 2 ml par rapport au conditionnement en flacon 1 ml sur la base des éléments suivants :

- une étude prospective⁴, monocentrique, non comparative ayant pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité des microsphères EMBOSPHERE dans des cas d'embolisation supersélective (à visée antalgique, pré-opératoire et préventive) dans le cas d'hémorragies récurrentes et incluant 105 patients
- une étude prospective⁵, randomisée comparant les microsphères EMBOSPHERE (n = 30) aux particules de polyalcool vinyle (PVA) (n = 30) dans des cas d'embolisation pré-opératoires de méningiomes
- une étude prospective⁶ multicentrique non randomisée ayant pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité des microsphères EMBOSPHERE dans le traitement des fibromes utérins et ayant inclus 30 patients
- 1 registre français multicentrique (18 centres) : Registre Fibromes Embolisés aux Microsphères Calibrées FEMIC (France), incluant 85 patients ayant un fibrome utérin symptomatique

Dans son avis de renouvellement d'inscription du 18 octobre 2008, la Commission s'est prononcée pour un service rendu suffisant, avec une ASR de niveau V par rapport aux descriptions génériques implant d'embolisation artérielle non métallique (1 ml) et implant d'embolisation artérielle non métallique (2 ml), sur la base des éléments suivants :

- Dans le traitement des fibromes utérins
 - Trois études non comparatives :
 - Une étude observationnelle⁷ chez 20 patientes évaluant l'efficacité et la tolérance de l'embolisation, effectuée au moyen de microsphères d'EMBOGOLD avec un suivi à 30 mois.
 - les résultats à 36 mois de l'étude Spies⁸ et al prospective multicentrique non comparative chez 61 patientes.
 - les résultats du registre américain multicentrique⁹ (72 centres aux Etats-Unis) incluant 3160 patients et évaluant à 30 jours la sécurité de l'embolisation utérine chez des patientes ayant un fibrome utérin.
 - Quatre études comparatives
 - Trois études prospectives, randomisées comparant EMBOGOLD aux particules de polyvinyle alcool (PVA), et incluant 85¹⁰, 36¹¹ et 53¹² patients avec un suivi respectif de 3 mois, 12 mois et 4 semaines.
 - 1 étude prospective comparant EMBOGOLD et EMBOSPHERE¹³ et ayant inclus 158 patientes suivies pendant 12 mois.
- En embolisation pré-opératoire
 - L'étude Madoff¹⁴ et al, rétrospective, dans 2 centres comparant chez 21 patients l'efficacité des microsphères EMBOGOLD aux particules de PVA (chez 23 patients) lors d'une

⁴ Beaujeux R, Laurent A, Wassef M, et al. Trisacryl Gelatin Microspheres for Therapeutic Embolization, II: Preliminary Clinical Evaluation in Tumors and Arteriovenous Malformations. Am. J. Neuroradiol. 1996 ; 17 : 541-548

⁵ Bendszus M, Klein R, Burger R et al. Efficacy of Trisacryl Gelatin Microspheres Versus Polyvinyl Alcohol Particles in the Preoperative Embolization of Meningiomas.. et al. Am. J. Neuroradiol. 2000 ; 21 : 255-261

⁶ Spies JB, Benenati JF, Worthington-Kirsch R, Pelage, JP. Initial U.S. Experience using tris-acryl gelatin microspheres for uterine artery embolization for leiomyomata. J Vasc Interv Radiol 2001;12:1059-1063.

⁷ Pelage JP, Le Dref O, Beregi JP et al. Limited Uterine Artery Embolization with Tris-acryl Gelatin Microspheres for Uterine Fibroids. J Vasc Interv Radiol 2003;14:15-20.

⁸ Spies JB, Cornell C, Worthington-Kirsch R, Lipman JC, Benenati JF. Long-term outcome from uterine fibroid embolization with tris-acryl gelatin microspheres: results of a multicenter study. J Vasc Interv Radiol. 2007 Feb;18(2):203-7.

⁹ Worthington-kirsch R, Spies JB, Myers ER et al. The Fibroid Registry for Outcomes Data (FIBROID) for Uterine Embolization. Obstetrics & Gynecology 2005;106:52-59.

¹⁰ Spies JB, Allison S, Flick P et al. Limited Uterine Artery Embolization for Leiomyomas with Tris-Acryl Gelatin Microspheres. Results of a Randomized Comparative Study. J EVAc Interv Radiol 2004;15:793-800.

¹¹ Spies JB, Allison S, Flick P et al. Spherical Polyvinyl Alcohol versus Tris-acryl Gelatin Microspheres for Uterine artery Embolization for Leiomyomas : Results of a Limited Randomized Comparative Study. J Vasc Interv Radiol 2005;16:1431-1437.

¹² Siskin Gary P., Beck Avi, Schuster Michael, Kenneth Mandato, Meridith Englander, and Allen Herr. Leiomyoma Infarction after Uterine Artery Embolization: A Prospective Randomized Study Comparing Tris-acryl Gelatin Microspheres versus Polyvinyl Alcohol Microspheres. J Vasc Interv Radiol 2008; 19:58-65.

¹³ Lohle PNM, Boekkooi FP, Smeets AJ et al. Limited Uterine Artery Embolization for Leiomyomas with Tris-Acryl Gelatin Microspheres. J Vasc Interv Radiol 2006;17:283-287.

¹⁴ Madoff DC, Abdalla EK, Gupta S et al. Transhepatic Ipsilateral Right Portal Vein Embolization Extended to Segment IV : Improving Hypertrophy and Resection Outcomes with Spherical Particles and Coils. J Vasc Interv Radiol 2005;16:215-225.

embolisation de la veine porte droite étendue au segment IV avant hépatectomie droite étendue.

- L'étude Basile¹⁵ et al prospective, multicentrique comparant l'efficacité des microsphères EMBOGOLD par rapport aux particules d'alcool polyvinylique (PVA) dans l'embolisation préopératoire de néoplasmes osseux.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES NON SPECIFIQUES

En 2011, la HAS a mené la réévaluation des description génériques des implants d'embolisation artérielle.

Cette évaluation a été réalisée en se fondant sur l'interrogation protocolisée des bases de données bibliographiques (Medline, Cochrane Library), l'analyse des données de la littérature scientifique (entre 1995 et 2011) et la position d'un groupe d'experts multidisciplinaire.

Dans le cadre de cette révision des lignes génériques, la CNEDiMTS a recommandé pour les particules non résorbables la création de descriptions génériques concernant les particules sphériques (1 ml) et (2 ml) et les particules non sphériques (1ml) et 2 ml).

Ces particules ont les propriétés suivantes : calibrage (facilité d'usage permettant une embolisation ciblée), non résorbables, non chargées en principe actif.

Les indications retenues regroupaient des indications en dehors de la topographie crânioencéphalique¹⁶ ainsi que des indications crânioencéphaliques et vertébro-médullaires¹⁷. Les microsphères d'embolisation EMBOSPHERE sont compatibles avec ces descriptions génériques.

¹⁵ Basile A, Rand T, Lomoschitz F et al. Trisacryl Gelatin Microspheres Versus Polyvinyl Alcohol Particles in the Preoperative Embolization of Bone Neoplasms. Cardiovasc Intervent Radiol 2004; 27:495-502

¹⁶ - Fibromes utérins symptomatiques

- Embolisation artérielle tumorale (tumeurs hépatiques (primitives et métastases) :

- Tumeurs rénales bénignes et malignes à titre palliatif

- Tumeur des organes pleins en dehors du foie (notamment hémorragies des tumeurs du sein ulcérées non opérables ou en pré opératoire),

- Tumeurs osseuses primitives ou secondaires , en contexte palliatif ou pré opératoire

- Hémoptysies d'origine systémique (l'embolisation des artères bronchiques ou systémiques des patients asymptomatiques est exceptionnelle (insuffisance cardiaque par hyper débit sur shunt gauche/gauche).

L'embolisation des artères bronchiques ou systémiques des patients symptomatiques est effectuée en cas :

De saignement chronique ou récidivant

D'hémoptysies sévères soit pour des critères quantitatifs (liée à l'importance du saignement supérieur à 200 ml en 24 heures) soit en fonction du retentissement clinique

- Hémoptysies d'origine artérielle pulmonaire

- Hémorragie d'origine vasculaire :

Embolisation artérielle des hémorragies digestives hautes, hépatiques, spléniques.

- Hémorragie d'origine pelvienne en dehors du post partum (complications de la chirurgie gynécologique, vesico prostatique, tumeurs inopérables d'origine gynécologique ou vésico prostatique

- Hémorragie du post-partum :

L'embolisation artérielle est recommandée en cas d'atonie utérine, en particulier après un accouchement par voie basse, d'hémorragie cervico-utérine (placenta recouvrant), de déchirure cervico-vaginale (suturée ou non accessible à la chirurgie) et de thrombus vaginal, y compris en cas de coagulopathie.

Le placenta accreta peut également bénéficier d'un traitement par embolisation pour éviter l'hystérectomie.

17 - Fistules artério-veineuses dures :Le traitement est toujours indiqué dans les fistules à drainage veineux cortical compte tenu du risque hémorragique.

Il est également indiqué en cas d'atteintes invalidantes des nerfs crâniens et notamment en cas d'atteinte visuelle.

Dans les autres fistules l'indication thérapeutique dépend de l'intensité de la symptomatologie.

- Fistules carotidocaverneuses

- Tumeurs hypervasculaires du rachis : traitement d'appoint et préopératoire des tumeurs bénignes (ostéoblastomes, hémangiomes vertébraux, kystes osseux anévrismaux) et des métastases, les tumeurs intrarachidiennes

- Epistaxis essentielles : épistaxis traumatiques et iatrogènes, épistaxis dans le cadre de la maladie de Rendu Osler

- Lésions artérioveineuses spinale

- Tumeurs hypervasculaires de l'encéphale, de la tête et du cou

Les indications de l'embolisation concernent toutes les tumeurs hypervascularisées accessibles à un abord endovasculaire

04.1.1.3. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Une nouvelle étude prospective¹⁸, randomisée, en double aveugle dans 2 centres comparant les particules de PVA sphériques (Bead Block) aux microsphères de tris-acryl (EMBOSPHERE) (étude de non infériorité) est disponible. Cette étude avait pour objectif de comparer les performances des particules sphériques de PVA à EMBOSPHERE dans le traitement des fibromes utérins symptomatiques. Cette étude a inclus 46 patientes : 22 patientes dans le groupe PVA et 24 patientes dans le groupe EMBOSPHERE.

Le critère de jugement principal était le taux de dévascularisation des fibromes mesuré par IRM quelques jours (± 15 jours) après l'embolisation et 3 mois après l'embolisation.

Les caractéristiques des patientes étaient comparables entre les 2 groupes.

Dans le groupe EMBOSPHERE, 2 patientes ont été perdues de vue et 1 patiente s'est retirée de l'étude. Deux nouvelles patientes ont été recrutées dans le groupe EMBOSPHERE. Toutes les patientes sont sorties de l'hôpital 24 heures après l'embolisation.

Les taux de dévascularisation étaient $\geq 90\%$, chez

- 35/43 patientes à 1 semaine
- 38/39 patientes à 3 mois
- 36/38 patientes à 6 mois

Aucune différence significative à 1 semaine, 3 mois et 6 mois n'a été mise en évidence entre les particules sphériques de PVA et les EMBOSPHERE concernant le taux de dévascularisation des fibromes.

Aucune complication procédurale n'a été rapportée.

A 30 jours, une gastroentérite a été diagnostiquée chez une patiente, celle-ci a été considérée comme non liée à la procédure.

Une patiente a consulté son médecin en raison d'un état de fatigue et d'une anémie modérée. L'anémie existait avant la procédure. Cette patiente a été transfusée.

Cette étude est décrite en annexe.

Les limites de cette étude concernent notamment la petite taille de l'effectif rendant difficile l'interprétation des résultats, l'absence d'analyse per protocole ne permettant pas de comparer à l'analyse en intention de traiter. Cette étude a été financée par le laboratoire Terumo.

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Entre 2007 et 2012, 10 notifications d'incidents graves ont été enregistrés dans le monde.

Durant cette période, le nombre d'unités EMBOSPHERE et EMBOGOLD utilisées dans le monde a été de 734 330.

Au total, une seule nouvelle étude comparant EMBOSPHERE aux particules de PVA sphériques dans le traitement des fibromes utérins symptomatiques incluant 46 patientes est disponible.

Le rapport effet thérapeutique / effets indésirables, des microsphères EMBOSPHERE est établi pour l'embolisation vasculaire, dans les indications retenues en dehors de la topographie cranioencéphalique ainsi que des indications cranioencéphaliques et vertébro-médullaires

¹⁸ Worthington-Kirsck RL, Siskin GP, Hegener P, Chesnick R. Comparison of the Efficacy of the Embolic Agents Acrylamido Polyvinyl Alcohol Microspheres and Tris-Acryl Gelatin Microspheres for Uterine Artery Embolization for Leiomyomas: A Prospective Randomized Controlled Trial. Cardiovasc Intervent Radiol (2011) 34:493–501

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'embolisation vasculaire à l'aide de particules non résorbables est utilisée dans de nombreuses situations cliniques :

- en pré-opératoire : embolisation d'artères nourricières de tumeur bénigne hypervascularisée (méningiome, fibrome), de tumeurs malignes (sarcome, métastases osseuses, carcinome hépatocellulaire, cancers du rein). Le traitement palliatif a alors pour objectif de réduire le volume, faciliter un éventuel traitement secondaire chirurgical.
- à visée thérapeutique définitive de malformations artério-veineuses, hémostase, fibrome.

La prise en charge des affections concernées par l'embolisation en flux libre peut faire appel à d'autres techniques notamment chirurgicales ou à la chimio-embolisation pour les carcinomes hépatocellulaires.

Les microsphères d'embolisation EMBOSPHERE sont des particules non résorbables, non chargées en principe actif. Les autres particules non résorbables, non chargées en principe actif disponibles sont les particules de PVA et les particules constituées d'une partie centrale en hydrogel et recouverte d'un polymère.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Les particules d'embolisation ont un intérêt thérapeutique, en pré-opératoire, afin de réduire le volume, et faciliter un éventuel traitement secondaire chirurgical et pour un traitement à visée thérapeutique.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

L'embolisation de lésions vascularisées concerne diverses affections. les malformations artério-veineuses (MAV), les tumeurs malignes ou bénignes hypervascularisées, certaines hémorragies (hémoptysie, épitaxis, saignements digestifs, hémorragies post-traumatiques). Ces affections peuvent conduire à des handicaps variés (comme la perte de langage ou la paralysie des membres dans le cas de MAV cérébrales, la perte de fertilité dans les cas de fibromes utérins), ou encore engager le pronostic vital, par exemple dans certains cas de tumeurs malignes.

Les affections concernées par EMBOSPHERE peuvent être à l'origine d'un handicap et ou engager le pronostic vital.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

La prévalence des fibromes utérins augmente à partir de 30 ans. Elle est d'environ 25 % chez les femmes entre 40 et 50 ans et peut atteindre 50% des femmes âgées de plus de 50 ans.

Les cancers représentent la première cause de décès chez l'homme et la deuxième chez la femme après les maladies cardio-vasculaires.

Le cancer du foie est le 5^{ième} cancer le plus fréquent dans le monde et la 3^{ième} cause de mortalité liée au cancer.

La prévalence des MAVcs est difficile à estimer : l'étude rétrospective menée en Ecosse estimait la prévalence à 18 pour 100 000 habitants¹⁹.

L'incidence des MAVc est comprise entre 1,1 et 1,3 pour 100 000 patients par an^{11, 20}

¹⁹ Al-Shahi R, Fang JS, Lewis SC Warlow CP. Prevalence of adults with brain arteriovenous malformations : a community based study in Scotland using capture recapture analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 73 : 547 – 541.

²⁰ Brown RD, Wiebers DO, Torner JC et al. Frequency of intracranial hemorrhage as a presenting symptom and subtype analysis a population-based study of intracranial vascular malformations in Olmsted County, Minesota. J Neurosurg. 1996 ; 85 ; 29 - 32

Les fistules artérioveineuses dures intracrâniennes représentent environ 10 à 15 % de toutes les anomalies artérioveineuses intracrâniennes ²¹.

04.2.3. IMPACT

EMBOSPHERE répond à un besoin déjà couvert. Les microparticules de polyvinylalcool (PVA) peuvent être prises en charge grâce aux descriptions génériques implant d'embolisation artérielle non métallique (1ml) et implant d'embolisation artérielle non métallique (2ml).

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de leur caractère de gravité et de leur fréquence, le traitement des affections concernées par EMBOSPHERE, a un intérêt en terme de santé publique.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le service rendu par les microsphères d'embolisation EMBOSPHERE 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.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

L'utilisation des microsphères de 40 – 120 µm et de 100 – 300 µm est déconseillée dans le réseau bronchique.

Les microsphères 40-120 microns sont spécialement conçues pour l'embolisation des méningiomes et des tumeurs du foie.

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 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).

²¹ Ng PP, Higashida RT, Cullen S., Malek R., Halbach VV et al. Endovascular strategies for carotid cavernous and intracerebral dural arteriovenous fistulas. Neurosurg Focus 2003 15 (4)

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Compte tenu du compareur utilisé dans les études, et des caractéristiques des microsphères EMBOSPHERE (particules non résorbables, non chargées en principe actif), le compareur choisi sont les particules d'alcool polyvinylique (PVA) sphériques ou non sphériques.

Dans son avis du 28 juin 2011 sur les implants d'embolisation artérielle la Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service rendu entre les lignes génériques particules sphériques (1 ml) et (2 ml) et particules non sphériques (1ml) et (2 ml).

06.2. NIVEAU(X) D'ASR

Les données cliniques disponibles ne mettent pas en évidence une efficacité supérieure d'EMBOSPHERE par rapport aux particules de PVA sphériques ou non.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR V) d'EMBOSPHERE :

- par rapport aux particules de PVA sphériques ou non.
- Par rapport aux descriptions génériques « particules sphériques (1 ml) et (2 ml) et particules non sphériques (1ml) et (2 ml) décrites dans la nomenclature recommandée dans son avis relatif aux implants d'embolisation du 28 juin 2011.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

La population cible correspond à la population des patients nécessitant une embolisation par des particules non résorbables dans les indications retenues.

La commission ne dispose pas de données épidémiologiques fiables concernant les indications retenues.

La population cible a donc été approchée à partir de la population rejointe correspondant aux patients traités par des particules non résorbables.

Le nombre d'actes classants pour l'année 2012 issu de l'analyse des données agrégées de la base nationale publique et privée du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI)²² est de 12 497 actes dont 78% dans les établissements publics et établissements privés à but non lucratifs.

²² www.atih-sante.fr

Ces données prennent en compte le nombre de procédures réalisées par an, il est à noter que plusieurs poses peuvent être faites pour un même patient et que différents dispositifs d'embolisation sont disponibles.

Afin de pouvoir estimer le nombre de patients ayant reçu des particules non résorbables, une analyse des données brutes de la base du PMSI a été réalisée pour l'année 2011.

L'analyse repose sur une exploitation des bases de données disponibles au travers du recueil du nombre de dispositifs de la liste en sus facturés auprès de l'Assurance Maladie. Nous ne disposons que des données pour les établissements publics et établissements privés à but non lucratifs.

En 2011, le nombre total de patients traités par EMBOGOLD ou EMBOSPHERE ou par une particule non résorbable prise en charge sous les descriptions génériques « implant d'embolisation non métallique (1 ml ou 2 ml) ²³ » est de 3 127 patients dont 2 092 patients ont été traités par EMBOGOLD ou EMBOSPHERE.

Le nombre de flacons tous codes LPPR confondus (EMBOGOLD et EMBOSPHERE) en 2011 était de 5 982 flacons.

Le nombre moyen de flacons par patient en 2011 était de 2,9 [1-33].

La population cible d'EMBOSPHERE peut donc être estimée à 3 200 patients pour les établissements publics et établissements privés à but non lucratifs.

En extrapolant à l'ensemble des établissements, la population cible totale d'EMBOSPHERE est d'environ 4 000 patients par an.

²³ code LPPR 3136378 et 3106087

ANNEXE I Données cliniques

Référence	Worthington-Kirsck RL, Siskin GP, Hegener P, Chesnick R. Comparison of the Efficacy of the Embolic Agents Acrylamido Polyvinyl Alcohol Microspheres and Tris-Acryl Gelatin Microspheres for Uterine Artery Embolization for Leiomyomas: A Prospective Randomized Controlled Trial. Cardiovasc Intervent Radiol (2011) 34:493–501
Type de l'étude	Contrôle Randomisé de non infériorité 2 centres, prospective
Date et durée de l'étude	Site 1 : juillet 2006 – avril 2007 Site 2 : juin 2008 – mars 2009
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité clinique et le taux de dévascularisation des fibromes utérins après embolisation par des particules de PVA sphérique ou EMBOSPHERE
METHODE	
Critères de sélection	Age 30 – 50 ans - diagnostiqué par IRM - fibrome symptomatique (ménométrorragies et/ou symptômes de compression) - fonction rénale normale
Cadre et lieu de l'étude	2 sites
Produits étudiés	EMBOSPHERE (700- 900 µm) (900 – 1200 µm) Particules sphériques (BEAD BLOCK) (500 – 700µm) (700 – 900 µm)
Critère de jugement principal	Taux de dévascularisation du fibrome mesuré par IRM (un taux de dévascularisation ≥ 90% était considéré comme un succès)
Critères de jugement secondaires	Questionnaire de qualité de vie et de sévérité des symptômes (UFS-QOL)
Taille de l'échantillon	46 patients : - EMBOSPHERE : 24 patients - PVA sphérique : 22 patients 1 patients perdu de vue
Méthode de randomisation	NP
Méthode d'analyse des résultats	Nombre de sujet nécessaire 44 patients pour atteindre une puissance de 90 % Seuil de non infériorité 10% Analyse en ITT
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	46
Durée du suivi	1 an Les données de suivi ont été obtenues chez 86-97% des patientes en fonction des critères
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	

		EMBOSPHERE (n=24)	PVA (n=22)	p
	Age	45.0±2,2	44,0 ± 2,8	NS
	Ethnie :			
	• Caucasienne	20	16	NS
	• Afro-américaine	3	7	
	Sévérité des symptômes	70 ± 7,9	68 ± 8,8	NS
	Score de qualité de vie global	42 ± 19,6	41 ± 9,6	NS
	Localisation du fibrome dominant			
	Sous muqueux	5	3	
	Interstitiels	7	6	
	transmural	8	9	
	Sous séreux	3	5	
	Volume du fibrome dominant	96 ± 50	130 ± 69	NS
	Volume utérin (ml)	650 ± 180	650 ± 180	NS
	Volume d'implant d'embolisation (ml)	9,2 ± 2,3	8,8 ± 2,1	NS
	Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les différents groupes de traitement			
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Taux de dévascularisation (≥ 90%) : - à 1 semaine : 35/43 - 3 mois : 38/39 - 6 mois 36/38 Aucune différence significative à 1 semaine, 3 mois et 6 mois n'a été mise en évidence entre les particules sphériques de PVA et les EMBOSPHERE concernant le taux de dévascularisation des fibromes			
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Le taux de succès technique était de 45/46 (98%) Aucune différence significative à 3 mois, 6 mois et 12 mois n'a été mise en évidence entre les particules sphériques de PVA et les EMBOSPHERE concernant l'intensité des symptômes Aucune différence significative à 6 mois et 12 mois n'a été mise en évidence entre les particules sphériques de PVA et les EMBOSPHERE concernant la qualité de vie La réduction du volume utérin n'était pas différente entre les patientes.			