

**COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ**

AVIS DE LA CNEDiMTS

3 décembre 2013

CONCLUSIONS**ONYX LES, implant d'embolisation liquide**

Demandeur : Ev3 Inc.

Fabricant : COVIDIEN France SAS

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

Indications retenues :	- Embolisation des hémoptysies massives et/ou récidivantes, lorsque l'embolisation ne peut pas être réalisée à l'aide de particules non résorbables. - Embolisation des malformations artérioveineuses périphériques - Embolisation des endofuites de type II (notamment en cas de croissance du sac anévrisimal) après traitement endovasculaire des anévrismes de l'aorte abdominale
Service Attendu :	Suffisant, en raison de : - l'intérêt thérapeutique de l'implant d'embolisation liquide ONYX chez les patients nécessitant une embolisation et ayant des hémoptysies massives ou récidivantes, lorsque les particules non résorbables ne peuvent pas être utilisées, des malformations artérioveineuses périphériques, une endofuite de type II (notamment en cas de croissance du sac anévrisimal), après traitement endovasculaire des anévrismes de l'aorte abdominale. - l'intérêt de santé publique de l'implant d'embolisation liquide ONYX, compte tenu du caractère de gravité des pathologies traitées
Comparateur(s) retenu(s) :	- Hémoptysie massive et/ou récidivante Compte tenu de la place d'ONYX dans la stratégie thérapeutique (utilisation si les particules non résorbables ne peuvent pas être utilisées), aucun comparateur n'a été retenu. - Malformations artérioveineuses périphériques Le comparateur retenu est les colles à base de cyanoacrylates. - Endofuite de type II

	Le comparateur retenu est les colles à base de cyanoacrylates.
Amélioration du SA :	- Hémoptysie massive et/ou récidivante ASA IV en absence d'alternative thérapeutique si les particules non résorbables ne peuvent pas être utilisées ou après échec de leur utilisation. - Malformations artérioveineuses périphériques ASA IV de l'implant d'embolisation liquide ONYX par rapport aux colles à base de cyanoacrylates chez les patients ayant une malformation artérioveineuse périphérique. - Endofuite de type II : ASA IV de l'implant d'embolisation liquide ONYX par rapport aux colles à base de cyanoacrylates chez les patients ayant une endofuite de type II et non éligibles à la chirurgie, ASA V de l'implant d'embolisation liquide ONYX par rapport aux colles à base de cyanoacrylates chez les patients ayant une endofuite de type II et éligibles à la chirurgie.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Onze études cliniques spécifiques de l'implant d'embolisation liquide ONYX ont été fournies : - Trois études rétrospectives incluant des patients ayant hémoptysie massive ou récidivante, - Trois études rétrospectives incluant des patients ayant une malformation artérioveineuse périphérique - Quatre études rétrospectives incluant des patients ayant une endofuite de type II persistante associée à une augmentation du sac anévrysmal Compte tenu du faible niveau méthodologique de ces études (caractère monocentrique, recueil de données rétrospectif, durée de suivi, nombre de patients inclus, nombre de perdus de vue, représentativité des populations étudiées), celles-ci ne sont pas retenues. Cependant selon les experts, les caractéristiques physiques d'ONYX (caractère cohésif et non adhésif) permettraient un remplissage lent et progressif sous contrôle fluoroscopique. Cet agent liquide étant non adhésif, le microcathéter peut être laissé en place pendant des injections lentes et contrôlées. Ces caractéristiques permettraient de diminuer le risque d'embolisation d'un territoire non ciblé ainsi que le risque de blocage du cathéter ou de difficulté de retrait du cathéter. Les experts ont cependant rapportés quelques cas de réactions immuno-allergiques pulmonaires liée à la toxicité propre du DMSO. Ils ont souligné la radio-opacité d'ONYX qui constitue un problème pour le suivi tomodensitométrique. <u>Matérovigilance</u> ONYX est utilisé dans les indications périphériques depuis 2012 en Europe. Fin avril 2013, 4 240 unités d'ONYX ont été utilisées. Durant cette période, 3 cas de matériovigilance ont été rapportés, dont 2 potentiellement imputables à ONYX. Ces deux cas ont été considérés comme liés à l'intervention.
---------------------	---

Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant
Modalités de prescription et d'utilisation :	La décision d'implantation doit se faire dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire.
Conditions du renouvellement :	Sans objet
Population cible :	1 500 patients par an

Avis 1 définitif

01 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 (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

	Concentration en copolymère d'alcool éthylène-vinyl	Référence
ONYX 18	6%	105-7200-060
ONYX 34	8%	105-7200-080

01.2. CONDITIONNEMENT

Chaque conditionnement d'ONYX comprend :

- un flacon de 1,5 ml d'ONYX,
- un flacon de 1,5 ml de diméthylsuloxyde (DMSO),
- deux seringues d'injection d'ONYX de 1 ml,
- une seringue de DMSO de 1 ml.

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

- Embolisation des hémoptysies massives et/ou récidivantes
- Embolisation des malformations artérioveineuses périphériques
- Embolisation des endofuites de type II

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Hémoptysie massive et/ou récidivante : particules non résorbables

Malformation artérioveineuse : colles à base de cyanoacrylates

Endofuite de type II : colles à base de cyanoacrylates

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

ONYX 18, 20 et 34 sont inscrits sur la LPPR par arrêté du 9 mai 2011 (JO du 12 mai 2011¹) dans les indications suivantes :

- Embolisation des malformations artérioveineuses cérébrales ayant un nidus compact visible à l'imagerie permettant un reflux du produit dans la partie distale du vaisseau choisi pour le cathétérisme.

La présence d'une fistule artério-veineuse de haut débit à plein canal est une contre-indication à l'utilisation d'ONYX seul.

- Embolisation des fistules artérioveineuses dures intracrâniennes.

La date de fin de prise en charge est fixée au 15 mai 2014.

¹ Arrêté du 9 mai 2011 relatif à l'inscription de l'implant d'embolisation liquide ONYX de la société EV3 SAS au chapitre 1er 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 12 mai 2011.
http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20110512&numTexte=44&pageDebut=08231&pageFin=08232.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

03.2. DESCRIPTION

ONYX est un agent embolique liquide non adhésif composé d'un copolymère EVOH (éthylène alcool de vinyle) dissout dans du DMSO (diméthylsulfoxyde) et de la poudre de tantale micronisée en suspension pour fournir un contraste de visualisation sous fluoroscopie.

L'utilisation d'ONYX nécessite un microcathéter d'injection compatible avec le DMSO et un adaptateur d'interface seringue-cathéter fournissant une interface entre la seringue d'injection d'ONYX et le cathéter d'injection. Ces éléments ne sont pas fournis.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Après l'injection intra-artérielle de ONYX, le solvant DMSO se dissipe dans le sang et les liquides interstitiels entraînant une précipitation du copolymère EVOH et du tantale en suspension in situ qui embolise le vaisseau considéré.

03.4. ACTE(S)

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
EDSF004 :	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
EDSF016 :	Embolisation sélective ou hypersélective de l'artère iliaque interne ou d'une branche extradigestive de l'aorte abdominale, par voie artérielle transcutanée
ECSF002 :	Embolisation suprasélective d'une artère du membre supérieur, par voie artérielle transcutanée
ECSF008 :	Embolisation sélective ou hypersélective d'une artère du membre supérieur, par voie artérielle transcutanée
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
ECNH001 :	Sclérose d'une tumeur ou d'une malformation vasculaire du membre supérieur, par injection transcutanée intralésionnelle d'agent pharmacologique avec guidage radiologique
EMNH001 :	Sclérose d'une tumeur ou d'une malformation vasculaire du membre inférieur, par injection transcutanée intralésionnelle d'agent pharmacologique avec guidage radiologique
EBNH001 :	Sclérose d'une malformation vasculaire cervicale et/ou faciale, par injection transcutanée intralésionnelle d'agent pharmacologique avec guidage radiologique
EESF004 :	Embolisation hypersélective de plusieurs artères du membre inférieur, par voie artérielle transcutanée
EESF006 :	Embolisation suprasélective d'une artère du membre inférieur, par voie artérielle transcutanée
EESF007 :	Embolisation sélective ou hypersélective d'une artère du membre inférieur, par voie artérielle transcutanée

04 SERVICE ATTENDU

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. DONNEES SPECIFIQUES

Données cliniques

- Hémoptysie

Trois études rétrospectives spécifiques de l'implant d'embolisation liquide ONYX et incluant des patients ayant hémoptysie massive ou récidivante, sont fournies dans le dossier :

- Les résultats préliminaires de l'étude française de Khalil² et al (2010), monocentrique, rétrospective, chez des patients ayant une hémoptysie ayant pour origine la circulation artérielle systémique. Quinze patients ont été inclus entre avril 2006 et mars 2008. Huit patients ont été traités en première intention avec ONYX et 7 ont été traités pour une hémoptysie récidivante en dépit d'une embolisation artérielle. Neuf patients ont eu un suivi moyen de 13,9 mois (9 à 20 mois). Le volume moyen d'ONYX utilisé était de 0,72 ml (0,6 – 1 ml).
- Les résultats préliminaires de l'étude française de Khalil³ et al (2012) rétrospective, monocentrique ayant pour objectif d'évaluer la faisabilité et l'efficacité de l'embolisation par ONYX chez des patients ayant une hémoptysie provenant de la circulation pulmonaire. Douze patients consécutifs ont été inclus entre avril 2006 et mai 2010. Quatre patients ont eu un traitement chirurgical. Deux patients sont décédés au cours de l'hospitalisation. La durée de suivi était comprise entre 10 jours et 30 mois.
- Les résultats de l'étude française de Bommart⁴ et al (2012), rétrospective, monocentrique, ayant pour objectif d'évaluer la faisabilité de l'embolisation des artères bronchiques par ONYX chez des patients ayant une hémoptysie engageant le pronostic vital. Quinze patients ont été inclus dans l'étude entre janvier 2008 et mars 2010. La durée de suivi moyenne était de 43,5 jours.

- Malformation artérioveineuses périphériques

Trois études rétrospectives spécifiques de l'implant d'embolisation liquide ONYX ont été fournies dans le dossier :

- les résultats de l'étude rétrospective, monocentrique de Cantasdemir et al⁵ incluant 16 enfants (25 procédures d'embolisation) ayant une malformation artérioveineuse (MAV) périphérique congénitale traitée par ONYX. L'objectif était d'évaluer l'utilisation d'ONYX dans l'embolisation des MAV périphériques. La durée de suivi moyenne était de 20 mois (12 à 48 mois).
- Les résultats de l'étude rétrospective monocentrique de Thiex et al⁶ ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'ONYX chez des patients ayant une MAV extracrânienne de la tête ou du cou. Cette étude a inclus 22 patients (71 embolisations)

² Khalil A, Fartoukh M, Bazot M, Parrot A, Marsault C, Carette MF. Systemic arterial embolization in patients with hemoptysis: initial experience with ethylene vinyl alcohol copolymer in 15 cases. AJR Am J Roentgenol. 2010 Jan ;194 (1):W104-10.

³ Khalil A, Parrot A, Fartoukh M, Djibre M, Tassart M, Carette MF. Pulmonary artery occlusion with ethylene vinyl alcohol copolymer in patients with hemoptysis: initial experience in 12 cases. Am J Roentgenol. 2012 Jan; 198(1):207-12.

⁴ Bommart S, Bourdin A, Giroux MF, Klein F, Micheau A, Bares VM, Kovacsik H. Transarterial ethylene vinyl alcohol copolymer visualization and penetration after embolization of life-threatening hemoptysis: technical and clinical outcomes. Cardiovasc Intervent Radiol. 2012 Jun; 35(3):668-75.

⁵ Cantasdemir M, Gulsen F, Solak S, Gulsen GY, Kantarci F, Numan F. The use of ONYX for embolization of peripheral vascular malformations in pediatric patients. Pediatr Surg Int. 2012 May; 28(5):477-87.

⁶ Thiex R, Wu I, Mulliken JB, Greene AK, Rahbar R, Orbach DB. Safety and clinical efficacy of ONYX for embolization of extracranial head and neck vascular anomalies. Am J Neuroradiol. 2011 Jun-Jul; 32(6):1082-6.

entre mars 2007 et janvier 2010. ONYX était utilisé seul ou en association avec des microspires. La durée de suivi n'était pas précisée.

- ▀ Les résultats de l'étude monocentrique, rétrospective de Numan et al⁷ incluant 9 patients (15 embolisations) ayant une MAV périphérique congénitale (5 à haut débit et 4 à bas débit) (ayant un âge compris entre 11 ans à 33 ans). La durée de suivi était comprise entre 3 mois et 28 mois.

– Endofuite de type II

Quatre études spécifiques de l'implant d'embolisation liquide ONYX ont été fournies dans le dossier :

- ▀ Les résultats de l'étude allemande rétrospective monocentrique de Müller-Wille⁸ et al incluant 11 patients ayant une endofuite de type II persistante associée à une augmentation du sac anévrismal, traitée par ONYX par voie transartérielle entre janvier 2005 et Décembre 2011. L'anévrisme de l'aorte abdominale avait été traité par voie endovasculaire chez 10 patients et par chirurgie chez 1 patient. Neuf endofuites étaient complexes (afférence et efference impliquant 2 vaisseaux distincts) et 2 étaient considérées comme simples. La durée moyenne de suivi était de 26,0 (6 – 50) mois.
- ▀ Les résultats de l'étude allemande de Bosier⁹ et al rétrospective (base prospective) monocentrique incluant 10 patients (13 endofuites de type II persistant plus de 6 mois induisant une augmentation du sac anévrismal > 5 mm) entre janvier 2010 et décembre 2011. Les endofuites étaient traitées par ONYX par voie transartérielle. La durée de suivi était de 19,8 mois (3 – 31 mois).
- ▀ Les résultats de l'étude américaine de Massis¹⁰ et al, rétrospective monocentrique incluant 95 patients entre août 2006 et juin 2011, ayant une endofuite de type II après un traitement endovasculaire d'un anévrisme de l'aorte abdominale (101 endofuites de type II) traités par ONYX. Les critères de sélection des patients étaient les suivants : patients ayant un anévrisme ≥ 5 mm au cours des 6 derniers mois, diamètre du sac anévrismal > 6 cm, modification de la morphologie du sac anévrismal, modification de la position ou de l'orientation de l'endoprothèse dans le sac anévrismal. La durée de suivi moyenne était de 15 semaines. L'imagerie par tomodensitométrie avant et après embolisation était disponible pour 53/101 (52,5%) des endofuites de type II traitées.
- ▀ Les résultats de l'étude américaine d'Abularrage¹¹ et al, 2012, rétrospective, monocentrique incluant 136 patients ayant une endofuite de type II après un traitement endovasculaire d'un anévrisme de l'aorte abdominale. L'objectif de cette étude était d'évaluer les différentes modalités d'embolisation des endofuites de type II suite à la mise en place d'une endoprothèse pour le traitement des anévrismes de l'aorte abdominale sous-rénale. Les dispositifs d'embolisation utilisés incluaient les microspires, des colles à base de cyanoacrylate et ONYX (18 et 34). Entre janvier 1999 et décembre 2007, une endoprothèse a été mise en place chez 832 patients ayant un anévrisme de l'aorte abdominale sous-rénale. 595 ont été suivis plus de 6 mois, 136 patients ont eu une endofuite de type II persistante (≥ 6 mois). Cinquante et un patients (68 interventions) ayant une endofuite de type II avec une augmentation de la taille du sac anévrismal ont eu une intervention. La durée de suivi moyenne était de 13,7 mois. Parmi les 68 interventions, 3 étaient par chirurgie ouverte et 65 par voie endovasculaire. ONYX a été utilisé au cours de 17 procédures ; des microspires au cours de 48

⁷ Numan F, Omeroglu A, Kara B, Cantaşdemir M, Adaletli I, Kantarci F. Embolization of peripheral vascular malformations with ethylene vinyl alcohol copolymer (ONYX). J Vasc Interv Radiol. 2004 Sep; 15(9):939-46.

⁸ Müller-Wille R, Wohlgemuth WA, Heiss P, Wiggermann P, Güntner O, Schreyer AG, Hoffstetter P, Stroszczyński C, Zorger N. Transarterial Embolization of Type II Endoleaks after EVAR: The Role of Ethylene Vinyl Alcohol Copolymer (ONYX). Cardiovasc Intervent Radiol. 2013 Feb 9. [Epub ahead of print]

⁹ Bosiers MJ, Schwindt A, Donas KP, Torsello G. Midterm results of the transarterial use of ONYX in the treatment of persisting type II endoleaks after EVAR. J Cardiovasc Surg (Torino). 2013 Apr 5.

¹⁰ Massis K, Carson WG 3rd, Rozas A, Patel V, Zwiebel B. Treatment of type II endoleaks with ethylene-vinyl-alcohol copolymer (ONYX). Vasc Endovascular Surg. 2012 Apr;46(3):251-7.

¹¹ Abularrage CJ, Patel VI, Conrad MF, Schneider EB, Cambria RP, Kwolek CJ. Improved results using ONYX glue for the treatment of persistent type 2 endoleak after endovascular aneurysm repair. J Vasc Surg. 2012 Sep;56(3):630-6.

procédures et des colles à base de cyanoacrylate au cours de 10 procédures. Une augmentation du sac anévrismal était observée chez 80% des patients traités.

Compte tenu du faible niveau méthodologique de ces études (caractère monocentrique, recueil de données rétrospectif, durée de suivi, nombre de patients inclus, nombre de perdus de vue, représentativité des populations étudiées), celles-ci ne sont pas retenues.

Avis d'expert

Cependant selon les experts, les caractéristiques physiques d'ONYX (caractère cohésif et non adhésif) permettraient un remplissage lent et progressif sous contrôle fluoroscopique. Cet agent liquide étant non adhésif, le microcathéter peut être laissé en place pendant des injections lentes et contrôlées.

Ces caractéristiques permettraient de diminuer le risque d'embolisation d'un territoire non ciblé ainsi que le risque de blocage du cathéter ou de difficulté de retrait du cathéter.

Les experts ont cependant rapportés quelques cas de réactions immuno-allergiques pulmonaires liée à la toxicité propre du DMSO.

Ils ont souligné la radio-opacité d'ONYX qui constitue un problème pour le suivi tomodensitométrique.

04.1.1.2. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Matériorivigilance

ONYX est utilisé dans les indications périphériques depuis 2012 en Europe. Fin avril 2013, 4 240 unités d'ONYX ont été utilisées. Durant cette période, 3 cas de matériovigilance ont été rapportés, dont 2 potentiellement imputables à ONYX. Ces deux cas ont été considérés comme liés à l'intervention.

Marquage CE

Selon la notice du marquage CE les complications possibles sont : un hématome, une thrombose artérielle, des événements ischémiques à la suite d'une migration embolique, d'un vasospasme d'une thrombose, des accidents hémorragiques (rupture, perforation vasculaire), certains changements hémodynamiques provoqués par l'embolisation peuvent entraîner des complications hémorragiques. Les complications hémorragiques ou ischémiques peuvent entraîner divers déficits neurologiques fonctionnels et même parfois la mort.

Des douleurs lors de l'injection de DMSO dans les artères systémiques nécessitant un protocole antalgique ont été rapportées¹².

04.1.1.3. DONNEES MANQUANTES

Le Commission souligne l'absence de données de bon niveau de preuve permettant de comparer ONYX aux autres implants d'embolisation. La Commission constate l'absence de résultats à long terme permettant de s'assurer de la pérennité de l'embolisation dans ces indications.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

– Hémoptysie massive et/ou récidivante

La prise en charge d'une hémoptysie dépend de sa gravité et de son origine (artérielle systémique ou pulmonaire). Celle-ci est évaluée soit par l'importance de la déperdition sanguine et soit par l'importance de la détresse respiratoire associée¹³.

¹² Khalil A, Fartoukh M, Bazot M, Parrot A, Marsault C, Carette MF. Systemic arterial embolization in patients with hemoptysis: initial experience with ethylene vinyl alcohol copolymer in 15 cases. AJR Am J Roentgenol. 2010 Jan;194(1):W104-10.

- Quelle que soit l'origine de l'hémoptysie, l'embolisation est le traitement de première intention. La chirurgie est exceptionnelle soit en cas d'échec de l'embolisation, soit si la cause de, l'hémoptysie est chirurgicale¹⁴.
- L'embolisation des artères bronchiques ou systémiques des patients symptomatiques est effectuée dans deux situations : en cas de saignement chronique ou récidivant ; ou en cas d'hémoptyxies sévères en raison de l'importance du saignement (supérieur à 200 ml en 24 heures), soit en fonction du retentissement clinique¹³.

Les implants utilisés dans l'embolisation des hémoptyxies sont les microspires poussées et les particules non résorbables.

Les microspires doivent être utilisées de manière distale, afin de diminuer le risque de récurrence. Elles sont choisies en fonction du diamètre de l'artère afférente¹³.

Les particules sont utilisées pour éviter les occlusions trop distales et le passage à travers les anastomoses broncho-pulmonaires¹⁵.

En cas de danger de l'embolisation avec des particules, ou en cas de besoin d'une occlusion définitive (artère avec des collatérales dangereuses, artère dont le cathétérisme est difficile ou dangereux) l'utilisation d'ONYX ou des microspires est préférée. L'embolisation doit se faire par des radiologues interventionnels dans des centres ayant une expérience de l'embolisation des artères bronchiques dans le cadre de l'hémoptysie.

- Malformations artérioveineuses périphériques (MAV)

L'objectif du traitement est de prévenir le risque hémorragique et de guérir les symptômes. La décision de traitement va dépendre également de l'évolutivité en séparant les MAV quiescentes qui ne seront pas traitées et les MAV évolutives pour lesquelles on envisagera une stratégie thérapeutique agressive et si possible complète (ablation du ou des nids)¹⁶.

Les options thérapeutiques disponibles sont la chirurgie d'exérèse ou l'embolisation.

Si la MAV peut être embolisée complètement l'embolisation constitue le traitement de choix. Si la MAV doit être réséquée chirurgicalement car symptomatique (compression, saignement extériorisé,), une embolisation préalable est le plus souvent indiquée pour limiter les risques hémorragiques perchirurgicaux.

Les implants d'embolisation disponibles pour l'embolisation des MAV périphériques sont : l'alcool, les implants d'embolisation liquides (colles à base de cyanoacrylates, ONYX) ainsi que les microspires (poussées ou à détachement mécanique). Les implants d'embolisation liquides peuvent être utilisés en association avec les microspires.

- Endofuite de type II

Le traitement des endofuites de type II est notamment fonction de l'évolution du diamètre anévrysmal. Les options thérapeutiques sont l'embolisation et la reprise chirurgicale (ligature des artères, remplacement de l'endoprothèse,...).

Si l'endofuite peut être complètement occluse l'embolisation est le traitement de choix et de première intention. En cas d'échec technique ou clinique, l'endofuite de type II doit être traitée chirurgicalement car le risque de rupture de l'anévrysme est maintenu.

Les implants d'embolisation utilisés dans le traitement des endofuites sont les implants d'embolisation liquides (colles à base de cyanoacrylates, ONYX) et les microspires (poussées ou à détachement mécaniques).

En conclusion, ONYX a un intérêt thérapeutique :

¹³ Société française d'imagerie cardiaque et vasculaire diagnostique et interventionnelle, Rousseau H. Recommandations pour la pratique interventionnelle par la SFICV 2007. <<http://www.sficv.com/images/files/SFICV%202007%20Marseille.pdf>>

¹⁴ Rapport implant d'embolisation artérielle (indications en dehors de la topographie craniocéphalique). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/rapport_embolisation_hors_indications_craniocéphaliques_vd_2012_2012-01-19_11-19-37_67.pdf.

¹⁵ Embolisation. Chabrot P, Boyer L. Collection de la Société française d'imagerie cardiaque et vasculaire. Edition Juin 2012

¹⁶ Vidal V, Jacquier A, Le Corroller T, Moulin G, Bartoli JM. Traitement radiologique des malformations artérioveineuses périphériques. Ann Chir Plast Esth 2006 ; 51 :447-455

- Dans l'embolisation des hémoptysies massives ou récidivantes, lorsque les particules non résorbables ne peuvent pas être utilisées,
- Dans l'embolisation des malformations artérioveineuses périphériques qui le nécessitent,
- Dans l'embolisation des endofuites de type II notamment en cas de croissance du sac anévrysmal) après traitement endovasculaire des anévrysmes de l'aorte abdominale

Au vu des données disponibles, l'intérêt thérapeutique de l'implant d'embolisation ONYX est établi dans les indications suivantes : hémoptysies massives ou récidivantes, lorsque les particules non résorbables ne peuvent pas être utilisées, malformations artérioveineuses périphériques ainsi que les endofuites de type II.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

- Hémoptysie massive et/ou récidivante

Une hémoptysie est un rejet par la bouche et parfois par le nez, de sang rouge vif, aéré, spumeux, au cours d'effort de toux provenant de la région sous-glottique.

L'hémoptysie est un saignement provenant :

- le plus souvent de la circulation systémique (artères bronchiques), à haute pression. Les inflammations chroniques (une dilatation des bronches, les lésions nécrosantes (tuberculose et mycoses) et les pathologies d'origine tumorale (0 à 43 % des hémoptysies graves) peuvent entraîner, par le biais d'une néo-angiogénèse, une hypervascularisation localisée d'origine systémique, le plus souvent en provenance des artères bronchiques, mais parfois aussi des artères systémiques non bronchiques. C'est la rupture de ces néo-vaisseaux fragiles qui est la cause de la majorité des hémoptysies. Il est alors plutôt rouge vif et abondant, et peut mettre en jeu le pronostic vital ;
- plus rarement de la circulation pulmonaire (5 % des cas), à basse pression, essentiellement par un faux anévrysme artériel pulmonaire dans le cadre d'une pathologie nécrosante (tuberculose et pneumonies nécrosantes, tumeur nécrosante).

Il n'existe pas de définition consensuelle permettant de définir le seuil au-dessous duquel une hémoptysie est considérée comme grave. Certains auteurs définissent le seuil de gravité à 100 ml/24 heures, 200 ml/24h voire, 1 000 ml/24 heures.

De plus, la gravité de l'hémoptysie dépend d'une part du volume de sang émis, mais également du terrain sur lequel elle survient.

La gravité immédiate en général n'est pas liée aux pertes sanguines, mais au risque asphyxique par l'inhalation massive de sang.

L'hémoptysie massive est l'une des situations les plus critiques parmi les urgences vitales, et nécessite une prise en charge en milieu spécialisé. L'évolution sous traitement médical simple est grevée d'un taux de mortalité de 50 à 100 %.

- Malformations artérioveineuses périphériques

Les MAV sont des lésions vasculaires où un nidus est alimenté par une ou plusieurs artères afférentes et drainés par une ou plusieurs veines.

Elles sont classifiées selon le débit et le type de vaisseau impliqué (classification de Mulliken)¹⁷.

Les MAV à haut débit ont un potentiel évolutif pouvant conduire à des complications hémorragiques ou ischémiques voire une insuffisance cardiaque.

¹⁷ Embolisation. Chabrot P, Boyer L. Collection de la Société française d'imagerie cardiaque et vasculaire. Edition Juin 2012

- Endofuite de type II

La persistance d'un flux sanguin dans le sac anévrisimal constitue l'une des principales complications du traitement endovasculaire des anévrismes de l'aorte abdominale. Selon la classification de White^{18, 19} et al les endofuites de type II sont définies par la persistance d'un flux sanguin provenant d'une branche de l'aorte, le plus souvent lombaire ou mésentérique inférieure à l'étage abdominal et sous clavière ou intercostale à l'étage thoracique.

La persistance d'une pression systémique au sein du sac anévrisimal augmente son risque de rupture.

Les endofuites de type II, l'hémoptysie ainsi que les malformations artérioveineuses sont des pathologies graves, susceptibles d'entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie et d'engager le pronostic vital.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

- Hémoptysie massive et/ou récidivante

La fréquence des hémoptysies est comprise entre 13 et 18 % pour les hémoptysies graves.

- Malformations artérioveineuses

Les MAV sont des malformations vasculaires graves. Aucune donnée épidémiologique n'est disponible.

- Endofuite de type II

En 2009, l'Afssaps et la HAS²⁰ ont mené une évaluation commune du rapport bénéfice/risque des endoprothèses aortiques. Les taux d'endofuites de type II rapportés dans les études retenues étaient compris entre 5,5 % et 16,3 %.

04.2.3. IMPACT

Quelle que soit l'indication, ONYX répond à un besoin déjà couvert.

ONYX a un intérêt pour la santé publique, compte tenu du caractère de gravité des pathologies traitées (hémoptysie, endofuite de type II et malformation artérioveineuse périphérique).

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est suffisant pour l'inscription de l'implant d'embolisation ONYX sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale dans le traitement : hémoptysies massives et/ou récidivantes, malformation artérioveineuse périphérique et endofuite de type II.

¹⁸ White GH, Yu W, May J, Chaufour X, Stephen MS. Endo-leak as a complication of endoluminal grafting of abdominal aortic aneurysms: classification, incidence, diagnosis, and management. J Endovasc Surg 1997;4:152-68.

¹⁹ White GH, May J, Waugh RC, Chaufour X, Yu W. Type III and type IV endoleak: toward a complete definition of blood flow in the sac after endoluminal AAA repair. J Endovasc Surg 1998;5:305-9

²⁰ Haute Autorité de santé. Evaluation des endoprothèses aortiques abdominales utilisées pour le traitement des anévrismes de l'aorte abdominale sous-rénale. Saint Denis. Juillet 2009. <http://www.has-sante.fr/>

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Chez les patients ayant une hémoptysie, l'embolisation doit être effectuée par des radiologues interventionnels dans des centres ayant une expérience de l'embolisation des artères bronchiques.

La décision d'utilisation d'ONYX doit se faire dans le cadre d'une discussion multidisciplinaire.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)

- Hémoptysie massive et/ou récidivante

Compte tenu de la place d'ONYX dans la stratégie thérapeutique (utilisation si les particules non résorbables ne peuvent pas être utilisées), aucun comparateur n'a été retenu.

- Malformations artérioveineuses périphériques

Le comparateur retenu est les colles à base de cyanoacrylates.

- Endofuite de type II

Le comparateur retenu est les colles à base de cyanoacrylates.

06.2. NIVEAU(X) D'ASA

Aucune donnée clinique n'a été retenue. Cependant, selon les experts le caractère cohésif et non adhésif d'ONYX permet un remplissage lent et progressif de l'artère en contrôlant la progression distale et proximale d'ONYX.

- Hémoptysie massive ou récidivante

La Commission s'est prononcée pour une amélioration du service attendu mineure (ASA IV) en absence d'alternative thérapeutique si les particules non résorbables ne peuvent pas être utilisées ou après échec de leur utilisation.

- Malformation artérioveineuse périphérique

La Commission s'est prononcée pour une amélioration du service attendu mineure (ASA IV) de l'implant d'embolisation ONYX par rapport aux colles à base de cyanoacrylates chez les patients ayant une malformation artérioveineuse périphérique.

- Endofuite de type II :

La Commission s'est prononcée par rapport aux colles à base de cyanoacrylates :

- pour une amélioration du service attendu mineure (ASA IV) de l'implant d'embolisation ONYX chez les patients ayant une endofuite de type II et non éligibles à la chirurgie.

- pour une absence d'amélioration du service attendu de l'implant d'embolisation ONYX chez les patients ayant une endofuite de type II et éligibles à la chirurgie.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Sans objet

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

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

Les populations cibles sont les suivantes :

- les patients ayant une hémoptysie massive ou récidivante, traités par embolisation, et lorsque l'embolisation ne peut pas être réalisée à l'aide de particules résorbables.
- les patients ayant une malformation artérioveineuses périphériques nécessitant une embolisation
- les patients ayant une endofuite de type II après traitement endovasculaire des anévrismes de l'aorte abdominale nécessitant une embolisation (croissance du sac anévrisimal)

- Hémoptysies

Une analyse des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) par actes classants pour l'année 2012 est la suivante :

Code CCAM	Libellé de l'acte associé	
ECSF004 :	Embolisation sélective ou hypersélective d'artère à destination bronchique ou pleuropulmonaire, par voie artérielle transcutanée	702
ECSF006 :	Embolisation suprasélective d'artère à destination bronchique ou pleuropulmonaire, par voie artérielle transcutanée	350
Total		1 052

Le nombre de séjours au cours duquel au moins un acte d'embolisation en raison d'une hémoptysie a été effectué est de 1 052.

- Malformation artérioveineuses périphériques

Selon les données du PMSI 2012, le nombre de séjours pour malformations artérioveineuses périphériques (diagnostic CIM 10 : Q273) est **de 467** (établissements publics et privés). Il conviendrait de soustraire les séjours correspondant à des actes diagnostiques, les actes de résection chirurgicale....

- Endofuite de type II

La proportion de patients nécessitant une embolisation parmi les patients ayant une endofuite de type II traitée par voie endovasculaire ne peut être estimée. Néanmoins cette situation clinique est minoritaire par rapport aux 2 autres indications.

Au total, les populations cibles d'ONYX sont estimées par défaut être celles de l'ensemble des patients nécessitant une embolisation en raison d'une malformation artérioveineuse ou une hémoptysie, environ 1 500 patients par an. La population cible correspondant aux patients une endofuite de type II nécessitant une embolisation n'a pas été estimée compte tenu du caractère peu fréquent de cette situation.