

**COMMISSION NATIONALE D’EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE**

AVIS DE LA CNEDiMTS
22 septembre 2015

CONCLUSIONS

SILK +, stent intracrânien auto-expansible à largage contrôlé (dit stent flow diverter)

Demandeur : BALT Extrusion

Fabricant : BALT Extrusion

Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. page 2)

Indications retenues :	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.)
Service Attendu (SA) :	Insuffisant l'intérêt thérapeutique du déviateur de flux SILK + ne peut être établi dans les indications revendiquées au vues des données disponibles. L'intérêt de santé publique du déviateur de flux SILK + dans les revendiquées ne peut être établi. Le déviateur de flux SILK + répond à un besoin déjà couvert.
Données analysées :	Les données spécifiques à SILK + disponibles sont : - Les résultats intermédiaires de l'étude SILK ROAD, chez 183 patients (197 anévrismes) dont 75 patients suivis à 1 an. - Les résultats de l'étude Lubicz et al rétrospective, dans 2 centres chez 58 patients avec un suivi moyen de 22 mois.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

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

SILK + est disponible sous forme mono-diamètre avec des extrémités évasées ainsi que sous forme bi-diamètre avec des extrémités non évasées.

Références mono-diamètre avec extrémités évasées

Les diamètres sont compris entre 2 mm et 5 mm et la longueur (L) entre 5 et 50 mm.

Forme du stent	Références	Références
SILK + mono diamètre	SILK2.0x10	SILK4.0x25
	SILK2.0x15	SILK4.0x30
	SILK2.0x20	SILK4.0x35
	SILK2.5x10	SILK4.0x40
	SILK2.5x15	SILK4.5 x15
	SILK2.5x20	SILK4.5x20
	SILK2.5x25	SILK4.5x25
	SILK2.5x30	SILK4.5x30
	SILK3.0x10	SILK4.5x35
	SILK3.0x15	SILK4.5x40
	SILK3.0x20	SILK5.0x20
	SILK3.0x25	SILK5.0x25
	SILK3.0x30	SILK5.0x30
	SILK3.0x40	SILK5.0x40
	SILK3.5x10	SILK5.0x50
	SILK3.5x15	SILK5.5x25
	SILK3.5x20	SILK5.5x30
	SILK3.5x25	SILK5.5x40
	SILK3.5x30	SILK5.5x50
	SILK3.5x35	
	SILK4.0x15	
	SILK4.0x20	

Références bi-diamètre avec extrémités non évasées

Référence	ØP : Diamètre proximal	ØD : Diamètre distal	L : Longueur
SILK ØP ØD x L	De 4 mm à 4,5 mm	De 3 mm à 3,5 mm	De 25 mm à 30 mm

	Références
Silk+ bi-diamètres	SILKP4,0D3,0x30
	SILKP4,5D3,5x30
	SILKP4,5D3,0x25

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire stérile.

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

Prise en charge:

- des anévrismes intracrâniens non rompus, sacciformes ou fusiformes, dont le diamètre du sac anévrisimal est >15mm 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.

Les indications figurant dans la notice de SILK + sont les suivantes :

Les stents auto-expansibles SILK+ sont indiqués pour le traitement des anévrismes intracérébraux **en association** avec des spirales d'embolisation et doivent être utilisés par des praticiens formés au placement des prothèses vasculaires intracérébrales.

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Le compareur revendiqué est le déviateur de flux PIPELINE

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du déviateur de flux SILK +.

SILK, version antérieure de SILK + a été évalué par la CNEDiMTS en septembre 2009. La Commission avait octroyée un service attendu insuffisant en raison de l'absence de données cliniques exploitables.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par notification par DEKRA certification B.V. (n° 0344), Hollande.

03.2. DESCRIPTION

Le système de mise en place du SILK+ comprend :

- Un stent auto-expansible en nitinol (SILK+) et un système d'insertion. Le système d'insertion est composé d'un guide d'insertion (poussoir) et d'un introducteur. Le SILK+ est préalablement chargé sur le guide d'insertion, à l'intérieur de l'introducteur (voir le schéma).
- Un microcathéter armé de mise en place.
- Un raccord Y à valve permettant le positionnement du tube introducteur au contact de l'embase du microcathéter.

SILK + est une évolution du déviateur de flux SILK (qui n'est plus commercialisé). Cette évolution consiste en une augmentation de l'angle de tressage du stent afin de faciliter son déploiement.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

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

03.4. ACTE(S)

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

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 NON SPECIFIQUES

L'argumentaire de la demande repose sur 5 études cliniques relatives à SILK version antérieure de SILK + :

- La revue systématique de la littérature de Murthy¹ et *al*,
- 2 études prospectives non comparatives, l'étude américaine de Byrne² et *al*, ainsi que l'étude italienne monocentrique de Cirillo³ et *al*,
- 2 études rétrospectives non comparatives, l'étude française multicentrique de Berge⁴ et *al* et l'étude finlandaise de Tahtinen⁵ et *al* réalisée dans 2 centres. L'étude Tahtinen et *al* étant inclus dans la revue de la littérature de Murthy et *al* les résultats de cette étude ne seront pas décrits. L'étude Berge et *al* est inclus dans la revue de la littérature de Murthy et *al* cependant compte tenu du peu de données rapportant la pratique française cette étude est détaillée ci-dessous.
- Les résultats du registre Canadien rétrospectif, multicentrique⁶
- Les résultats du registre Italien rétrospectif, multicentrique⁷

La revue systématique de Murthy et *al*. avait pour objectif de décrire les résultats cliniques et les complications associées à l'utilisation du déviateur de flux SILK (génération antérieure de SILK +). La période de recherche de la littérature était comprise entre janvier 2005 et mars

¹ Murthy SB, Shah S, Shastri A, Venkatasubba Rao CP, Bershad EM, Suarez JI. The SILK flow diverter in the treatment of intracranial aneurysms. J Clin Neurosci. 2014 Feb;21(2):203-6

² Byrne JV, Beltechi R, Yarnold JA, Birks J, Kamran M. Early experience in the treatment of intra-cranial aneurysms by endovascular flow diversion: a multicentre prospective study. PLoS One. 2010 Sep 2;5(9).

³ Cirillo L, Leonardi M, Dall'olio M, Princiotta C, Stafa A, Simonetti L, Toni F, Agati R. Complications in the treatment of intracranial aneurysms with silk stents: an analysis of 30 consecutive patients. Interv Neuroradiol. 2012 Dec;18(4):413-25.

⁴ Berge J, Biondi A, Machi P, Brunel H, Pierot L, Gabrillargues J, Kadziolka K, Barreau X, Dousset V, Bonafé A. Flow-diverter silk stent for the treatment of intracranial aneurysms: 1-year follow-up in a multicenter study. AJNR Am J Neuroradiol. 2012 Jun;33(6):1150-5.

⁵ Tähtinen OI, Manninen HI, Vanninen RL, Seppänen J, Niskakangas T, Rinne J, Keski-Nisula L. The silk flow-diverting stent in the endovascular treatment of complex intracranial aneurysms: technical aspects and midterm results in 24 consecutive patients. Neurosurgery. 2012 Mar;70(3):617-23

⁶ Shankar JJ, Tampieri D, Iancu D, Cortes M, Agid R, Krings T, Wong J, Lavoie P, Ghostine J, Shettar B, Ritchie K1, Weill A. SILK FLOW DIVERTER FOR COMPLEX INTRACRANIAL ANEURYSMS: A CANADIAN REGISTRY. J Neurointerv Surg. 2015 May 18. pii: neurintsurg-2015-011708.

⁷ Briganti F1, Napoli M, Tortora F, Solari D, Bergui M, Boccardi E, Cagliari E, Castellan L, Causin F, Ciceri E, Cirillo L, De Blasi R, Delehay L, Di Paola F, Fontana A, Gasparotti R, Guidetti G, Divenuto I, Iannucci G, Isalberti M, Leonardi M, Lupo F, Mangiafico S, Manto A, Menozzi R, Muto M, Nuzzi NP, Papa R, Petralia B, Piano M, Resta M, Padolecchia R, Saletti A, Sirabella G, Bolgè LP. Italian multicenter experience with flow-diverter devices for intracranial unruptured aneurysm treatment with periprocedural complications--a retrospective data analysis. Neuroradiology. 2012 Oct;54(10):1145-52. doi: 10.1007/s00234-012-1047-3.

2013, les critères d'inclusion des études étaient les suivants : nombre de patients > 10, utilisation du déviateur de flux sans utilisation d'un autre déviateur de flux, les complications et la mortalité devaient être renseignés. Cette revue incluait 285 patients (317 anévrismes) issus des 8 études^{8, 9, 8, 9, 10, 11, 12, 13} non comparatives retenues.

Les patients inclus avaient un âge moyen de 52,7 ans et 224/285 (78,6 %) étaient des femmes.

Les anévrismes traités étaient localisés principalement dans la circulation antérieure 275/317 (87 % ; IC95 % [83 – 90,5 %]). Les anévrismes inclus étaient larges (10 – 25 mm) (130/317 (44,4 %) ; IC95 % [38,7 – 50,1 %]), petits (< 10 mm) (111/317 (37,9 %) ; IC95 % [32,4 – 43,5 %]) et géants (> 25 mm) (52/317 (17,7 %) ; IC95 % [13,3 – 22,1 %]).

Le critère de jugement principal était le taux d'occlusion d'anévrismes à 12 mois. Les données étaient disponibles pour 264/317 (83,3 %) anévrismes. Une occlusion complète était rapportée chez 216/264 anévrismes (81,8% IC₉₅ % [77,1 – 86,5%]).

Les taux de complications ainsi que la mortalité sont décrites dans le tableau 1.

Tableau 1 : Taux de complications et mortalité (Murthy et al)

Complications	N (%) IC95%
Taux de complications péri-procédurales (< 7 jours)	36 (12,5 %) (IC ₉₅ % [8,7 à 16,3 %])
Taux de complications tardives	28 (9,9 %) IC ₉₅ % [6,4 à 13,4 %]).
Taux global de mortalité	14 (4,9 %) IC ₉₅ % [2,4 à 7,4 %])
Complications ischémiques	
Infarctus cérébral	22 (7,7 %) IC ₉₅ % [4,6 à 10,8 %]
Accident Ischémique transitoire	7 (2,5 %) IC ₉₅ % [-0,7 à 4,3 %].
Hémorragie cérébrale	4 (1,4 %) IC ₉₅ % [0,04 à 2,8 %]
Rupture d'anévrisme retardée	10 (3,5 %) IC ₉₅ % [1,4 à 5, 6 %]
Thrombose intra-stent	17 (5 %) IC ₉₅ % [2,4 à 7,4 %]
Occlusion de l'artère porteuse	29 (10,2 %) IC ₉₅ % [6,7 à 13,7 %]

Les limites de cette revue de la littérature reposent notamment sur le caractère rétrospectif de certaines des études incluses, le caractère non comparatif ainsi que le nombre de patients inclus dans les séries de cas décrites. La durée de suivi des patients inclus dans les études n'est pas précisée. Le critère de jugement principal est angiographique. La recherche des études n'est pas exhaustive compte tenu de l'existence d'une restriction de langage (seuls les essais en anglais étaient retenus), de l'absence de recherche d'essais non publiés. Le nombre d'études exclues et les raisons de leur non inclusion n'ont pas été renseignés. La sélection des articles est réalisée par un seul auteur.

L'étude Byrne et al est un registre prospectif, multicentrique ayant pour objectif d'évaluer la performance du déviateur de flux SILK en pratique courante. Tous les centres utilisant SILK entre mars 2008 et novembre 2008 ont été invités à transmettre leurs données anonymisées. Trente centres utilisaient SILK durant cette période, 18 centres ont participé à cette étude. La durée moyenne de suivi était comprise entre 9 – 528 jours (médiane 119 jours).

⁸ Lubicz B, Collignon L, Raphaeli G, Pruvo J.P., Bruneau M, De Witte O, Leclerc X. Flow-Diverter Stent for the Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysms. A Prospective Study in 29 patients With 34 Aneurysms. Stroke 2010;41:2247-2253

⁹ Leonardi M, Cirillo L, Toni F, Dall'olio M, Princiotta C, Stafa A, Simonetti L, Agati R. Treatment of intracranial aneurysms using flow-diverting silk stents (BALT): a single centre experience. Interv Neuroradiol. 2011 Sep;17(3):306-15.

¹⁰ Maimon S, Gonen L, Nossek E, Strauss I, Levite R, Ram Z. Treatment of intra-cranial aneurysms with the SILK flow diverter: 2 years' experience with 28 patients at a single center. Acta Neurochir (Wien). 2012 Jun;154(6):979-87.

¹¹ Shankar JJ, Vantorpe R, Pickett G, Maloney W.J SILK flow diverter for treatment of intracranial aneurysms: initial experience and cost analysis. Neurointerv Surg. 2013 Nov;5 Suppl 3:iii11-5.

¹² Wagner A, Cortsen M, Hauerberg J, Romner B, Wagner MP. Treatment of intracranial aneurysms. Reconstruction of the parent artery with flow-diverting (Silk) stent. Neuroradiology. 2012 Jul;54(7):709-18. doi: 10.1007/s00234-011-0949-9.

¹³ Velioglu M, Kizilkilic O, Selcuk H, Kocak B, Tureci E, Islak C, Kocer N. Early and midterm results of complex cerebral aneurysms treated with Silk stent. Neuroradiology. 2012 Dec;54(12):1355-65.

Soixante-dix patients (70 anévrismes) ont été inclus. Le score de Rankin¹⁴ modifié des patients à l'inclusion était le suivant : 30 patients avaient un mRS = 0, 19 un mRS = 1, 12 un mRS = 2, 2 patients un mRS = 4 et 1 patient un mRS = 5. Soixante anévrismes étaient non rompus, et 4/10 anévrismes rompus avaient été traités dans les 30 jours suivants l'hémorragie. 15 (21 %) des anévrismes étaient géants (> 25 mm), 37 (53 %) larges (10 – 25 mm) et 18 (26 %) petits (< 10 mm). Quarante-quatre anévrismes étaient sacculaires et 26 fusiformes.

SILK était utilisé seul chez 60 (85,7 %) patients et en association avec des microspires chez 10 (14,3%) patients.

L'étude Cirillo et al est une étude prospective monocentrique ayant inclus 30 patients (30 anévrismes) entre décembre 2007 et décembre 2010 et avec un anévrisme non rompu. Un anévrisme était blister, 13 anévrismes géants, 12 anévrismes grands et 5 anévrismes avec un diamètre < 10 mm. SILK était utilisé en association avec des microspires chez 1 patient.

La durée du suivi était comprise entre 15 mois et 31 mois. Cette étude est le suivi de l'étude Léonardi et al inclus dans la revue de la littérature de Murthy et al.

Des difficultés de déploiement du déviateur de flux SILK ont été observés chez 3 (10 %) patients.

Trois complications sont survenues pendant la procédure (thrombose aigue du stent, migration du stent, perforation artérielle) dont 2 sans conséquences cliniques.

L'étude Berge et al est une étude rétrospective, multicentrique (6 centres français) incluant 65 patients [51 (78 %) femmes et 14 (22 %) hommes ; âge moyen : 54 ans (21 – 84 ans)] (77 anévrismes) entre septembre 2008 et décembre 2009. L'ensemble des anévrismes était traité avec SILK. Les anévrismes intracrâniens étaient non rompus (66/77 (85,7 %) ou récurrents (11/77 (14,3 %)). Les anévrismes étaient sacculaires 52/77 (58 %), et fusiformes ou disséquants (25/77 (32 %)). Toutes les procédures ont été réalisées par un neuroradiologue sénior assisté d'un proctor pour les 5 premiers patients.

73 SILK ont été utilisés : 51 patients ont eu un déviateur de flux SILK, 6 patients ont eu 2 déviateurs de flux SILK et 1 patient a eu 3 déviateurs de flux SILK. Des microspires ont été utilisées en association avec SILK chez 26/65 (33,77 %) des patients.

Le traitement antiplaquettaire utilisé associait du clopidogrel 75 mg et de l'aspirine (160 mg – 250 mg par jour), 3 à 7 jours avant la procédure et 2 – 3 mois après la procédure.

La mise en place du déviateur de flux SILK était faite chez 64/65 (94,8 %) des patients. Un déploiement définitif était obtenu pour 72/73 déviateurs de flux et 76/77 anévrismes. Neuf déviateurs de flux (12,3 %) ont été incomplètement ou incorrectement déployés. Sept mauvais déploiements du déviateur de flux ont persisté chez 6 patients (9,3 %) et entraîné l'occlusion de l'artère porteuse. A 6 mois la morbidité permanente était 5/64 (7,8 %) et la mortalité de 2/64 (3 %).

Le registre Canadien de **Shankar et al**, rétrospectif multicentrique (8 centres), avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de SILK. Entre janvier 2009 et aout 2013, 92 patients (103 anévrismes) (72 femmes /20 hommes ; âge moyen 56,96) étaient inclus. Les données de 10 patients n'avaient pas pu être récupérées. À l'inclusion, 52 (56,5%) patients avaient un anévrisme asymptomatique, 76 (83 %) avaient un anévrisme situé dans la circulation antérieure. La taille moyenne des anévrismes était de 14,4 mm (2,7 – 60 mm).

¹⁴ Échelle de Rankin modifiée (mRS)

0	Aucun symptôme
1	Pas d'incapacité en dehors des symptômes : activités et autonomie conservées
2	Handicap faible : incapable d'assurer les activités habituelles mais autonomie
3	Handicap modéré : besoin d'aide mais marche possible sans assistance
4	Handicap modérément sévère : marche et gestes quotidiens impossibles sans aide
5	Handicap majeur : alitement permanent, incontinence et soins de nursing permanent
6	décès

Six patients avaient un collet < 4 mm. 104 déviateurs de flux SILK étaient utilisés, un seul déviateur de flux était utilisé chez 70 patients.

Le nombre de SILK mis en place avec succès était de 100/103 (96,2 %). Des microspires étaient utilisées en association avec un déviateur de flux pour 24 (23,3 %) anévrismes. La durée de suivi médiane était de 12 mois (3 – 24 mois).

La morbidité périprocédurale associée au dispositif était rapportée pour 8 (8,7 %) patients.

Les résultats de ces trois études doivent être interprétés avec précaution en raison du caractère rétrospectif de ces études, du nombre de patients inclus et de la durée d'inclusion.

Le registre Italien de **Briganti et al**, rétrospectif multicentrique (25 centres), avait pour objectif de décrire l'efficacité et la tolérance périprocédures (< 3 mois) après implantation des déviateurs de flux SILK et PIPELINE chez des patients ayant un anévrisme complexe non rompu et non éligible aux traitements actuels ou des anévrismes récurrents. Entre janvier 2009 et juin 2010, 273 patients (295 anévrismes) (216 femmes /57 hommes ; âge moyen 60 ans) étaient inclus. À l'inclusion, 258 (87,4 %) avaient un anévrisme situé dans la circulation antérieure, 35 (11,8 %) des anévrismes étaient fusiformes. 151 déviateurs de flux SILK étaient utilisés chez 142 patients et 182 déviateurs de flux PIPELINE chez 130 patients, un patient a été traité avec les 2 déviateurs de flux.

Des microspires étaient utilisées en association avec un déviateur de flux pour 14 patients.

Un échec du déploiement était observé pour 6 déviateurs de flux (5 SILK et 1 PIPELINE) nécessitant l'utilisation d'un autre stent, 12 mauvais positionnement étaient rapportés (5 SILK et 7 PIPELINE), 4 ruptures du guide (4 PIPELINE) et 8 patients ont eu une sténose intrastent (4 SILK et 4 PIPELINE).

Les limites de ces études sont liées notamment à leurs caractères rétrospectifs, la non exhaustivité de ces registres (10 patients n'ont pas été inclus du registre canadien, 90 % des patients traités inclus dans le registre italien). Seuls les résultats périprocédures sont décrits dans le registre de Briganti et al.

Les principaux résultats de ces études sont synthétisés dans le tableau 1.

Tableau 2 : Résultats des études rétrospectives

Auteur / Année	Nombre de patient / anévrismes	Suivi	Anévrismes rompus / non rompus	Succès de pose	Complications périprocédures	Complications tardives	Mortalité	Complications ischémiques (Infarctus cérébral + AIT)	Complications hémorragiques	Rupture retardée de l'anévrisme	Sténose intra stent	Occlusion complète de l'anévrisme
Murthy, 2014 Revue de la littérature	285 / 317	12 mois	87 %/13 %	29/31 (94 %)	36 (12,6 %)	28 (9,9 %)	14 (4,9 %)	29 (10,1 %) IC : 7,7 % CI [4,6 – 10,8 %] AIT 2,5 % CI [0,7 – 4,3 %]	1,4 % CI [0,04 – 2,8 %]	3,5 % CI [1,4 – 5,6 %]	5%, CI95% [2,4 – 7,4 %]	216/264 (81,8%) anévrismes
Byrne et al Registre prospectif non comparatif	70/70	Médiane 119 jours	66/4 anévrismes géants (> 25 mm) : 15 (21 %) larges (10 – 25 mm) 37 (53 %) petits (< 10 mm) : 18 (26 %)	67/70 (96 %)	3 ² /70 (4,3 %)	6/50 (12 %) dont 2 permanentes (4 %)	4 (8 %)¹	NA	NA	1/70 (1,4 %)	NA	49%
Cirillo et al Monocentrique prospectif	30 / 30	15 – 31 mois	29 / 1 13 anévrismes géants, 12 anévrismes grands et 5 anévrismes avec un diamètre < 10 mm	NA	3/30 (10 %)	NA	3 (10 %)	5 (17 %)	NA	1 (3,3%)	NA	NA
Berge et al Rétrospective multicentrique	65/ 77	6 mois et 1 an	NA	64/65 (98,5 %)	9/63 (12,3 %)	6/64 (9,4 %)	2/65 (3,1 %)	3 (3 %)³	NA	3 (4,7 %)	5 (7,8%)	68%
Shankar et al Rétrospectif multicentrique	92 /103	12 mois (3 – 24 mois).	NA	100 (96,2%)	10 (10,9%)	NA	4 (4,3%)	NA	4 (4,3%)	1 (1%)	NA	83%
Briganti et al Registre rétrospectif	273 (295)	périprocédural	15 (5,5%)	NR	NR	NR	NR	13 (4,7 %) SILK : 8 PIPELINE : 5	15 (5,5%) SILK 5 PIPELINE : 10	NR	6 (2,2 %) SILK : 3 PIPELINE : 3	85 %

1 mortalité toute cause

2 patients décédés d'une pneumonie

3 2 AIT et un infarctus cérébral

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Les données sont disponibles sont :

- Le rapport intermédiaire de l'étude SILK ROAD, spécifiques de SILK +,
- Les résultats de l'étude Lubicz et al rétrospective, dans 2 centres,

Étude SILK ROAD

Ce registre, multicentrique (6 centres), prospectif, post-commercialisation avait pour objectif d'évaluer à 1 an la sécurité du déviateur de flux SILK/SILK + chez des patients ayant un anévrisme intracrânien considéré par les chirurgiens comme éligible au traitement endovasculaire.

Les patients inclus (> 18 ans) devaient avoir un anévrisme intracrânien pour lequel un traitement endovasculaire était indiqué et chez qui l'utilisation du dispositif de SILK+ avait été décidé ou patient chez lequel le dispositif SILK+ avait été utilisée au cours d'une procédure pendant la période d'inclusion, même si celle-ci n'était pas prévu initialement.

Le critère de jugement principal était la morbi-mortalité à 1 an évaluée par :

- le taux de défaillance technique durant la procédure,
- tout retraitement de l'anévrisme,
- tous décès d'origine cérébro-vasculaire,
- toutes les complications neurologiques, vasculaires, hémorragiques et ischémiques survenant dans les 30 jours suivant la procédure quelle que soit l'aire cérébrale concernée,
- toutes les complications neurologiques, vasculaires, hémorragiques et ischémiques survenant dans le territoire ipsilatéral de la région traitée au-delà de 30 jours post-procédure.

Un Clinical Events Committee (CEC) a été mise en place pour la validation des événements et leur imputabilité au produit ou à la procédure.

Un minimum de 200 patients devaient être inclus avec un suivi d'au moins 180 patients à un an afin d'obtenir les pourcentages avec une précision $\leq 4,28\%$.

Au 4 février 2014, 183 patients (197 anévrismes) (âge moyen $54,1 \pm 12,8$ ans, 47 (26,1 %) d'hommes/ 133 (73,9 %) de femmes) étaient inclus dans l'étude. Trois patients étaient exclus de l'étude (1 patient mineur, 1 patient avec une fistule artérioveineuse et 1 patient inclus à tort). 75 patients étaient suivis à 1 an (128 patients inclus depuis au moins 12 mois dont 75 patients ont eu leur visite M12 saisie, 43 patients inclus depuis moins de 12 mois). Neuf patients étaient sortis prématurément de l'étude (4 décès et 5 perdus de vue).

141/180 (78,3 %) des patients étaient traités avec SILK + seuls, 35 déviateurs de flux SILK+ (19,4 %) en association avec des microspires (1 à 14 microspires utilisées). Un autre déviateur de flux ou un stent intracrânien était utilisé en association de SILK+ chez 11 (6,1 %) patients

23/180 (12,8 %) des patients inclus avaient une hémorragie sous-arachnoïdienne à l'inclusion (grade I WFNS¹⁵ pour 10 patients, grade II pour 3 patients, grade III pour 1 patient, grade IV pour 5 patients et grade V pour 1 patient). 121/180 (66,7 %) des anévrismes étaient localisés sur l'artère carotide interne, 11/180 (6,1 %) sur l'artère vertébrale, 9/180 (5 %) sur l'artère basilaire

¹⁵ WFNS : World Federation of Neurological Surgeons Scale
IV.1.1 [World Federation of Neurological Surgeons scale](#)

Grade	Glasgow Coma Scale	Motor deficit
1	15	Absent
2	15	Absent
3	13 - 14	Present
4	7 - 12	Present or absent
5	3 - 6	Present or absent

La taille moyenne des anévrismes était de $9,8 \pm 7,6$ mm, la taille moyenne du collet était de $6,2 \pm 5,1$ mm et les diamètres proximaux et distaux de l'artère porteuse étaient respectivement de $3,8 \pm 0,7$ mm et de $3,4 \pm 0,7$ mm.

Le nombre moyen de déviateur de flux SILK + implanté était de $1,1 \pm 0,3$: 1 seul déviateur de flux implanté chez 161 patients, 2 déviateurs de flux SILK + chez 13 patients et 3 déviateurs de flux SILK + chez 1 patient.

Succès de la procédure

La mise en place de SILK+ a échoué chez 3 (1,7 %) patients. Chez un autre patient la mise en place a échoué une première fois et un deuxième essai a permis la mise en place du SILK+, la procédure a été considérée comme un succès. Aucune information n'était disponible ni sur la procédure ni sur le déviateur de flux pour un patient.

Critère de jugement principal

Trente-trois complications considérées comme possiblement liées ou liées au dispositif sont survenues chez 30/180 (16,7 %) des patients. Ces complications sont survenues au cours de la procédure (n = 27) et après la procédure (n = 6).

Les complications étaient :

- 18 complications techniques : 5 échecs de pose, 2 migrations, 11 mauvais déploiements
- 9 complications thromboemboliques : 7 thromboses intrastent (5 périprocédurales et 2 post-procédurales), 2 occlusions d'une autre artère (5 périprocédurales et 2 post-procédurales)
- 5 complications hémorragiques : 1 rupture d'anévrisme périopératoire, 1 saignement léger, 2 hémorragies sous-arachnoïdienne dont une a entraîné le décès du patient 7 jours après la procédure, 1 hémorragie intra-parenchymateuse ayant entraîné le décès du patient 1 jour après la procédure.
- 1 complication neurologique (trouble visuel)

Au moment du gel de la base, le taux de morbidité était de 0,44 cas par personnes-année.

Quatre décès sont survenus (taux de mortalité de 0,053 cas par personne-année).

Résultats angiographiques

Une imagerie post-procédure (angiographie numérisée, IRM, angioscanner cérébral) était disponible pour 122/180 (67,8 %) patients. A 12 mois une imagerie de suivi était disponible chez 75/180 (41,7 %) des patients.

Une occlusion post-procédurale de l'artère porteuse était observée chez 6/180 (3,3 %) patients, un rétrécissement de l'artère porteuse était observé chez 3/180 (1,7 %). L'artère porteuse était perméable chez 116/180 (64,4 %) des patients.

A 1 an, une occlusion de l'artère porteuse était observée chez 5 patients, un rétrécissement de l'artère porteuse était observé chez 4 patients. L'artère porteuse était perméable chez 66 patients

Les résultats angiographiques à 6 mois et un an sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Résultats angiographiques de l'étude SILK ROAD

	Post-opératoire (données manquantes n = 57) N = 180	1 an (données manquantes n = 113) N = 180
Occlusion complète	31 (17,2 %)	45 (25 %)
Anévrisme résiduel	67 (37,2 %)	15 (8,3 %)
Collet résiduel	25 (13,9 %)	7 (3,9 %)
Données manquantes	57 (31,7 %)	113 (62,8 %)

Parmi les 67 patients suivis, 32 patients ont eu une oblitération progressive de leur anévrisme à 12 mois. Trois patients ont eu une recanalisation de leur anévrisme, 16 patients ont eu une occlusion complète stable, 4 patients un collet résiduel stable, 12 patients un anévrisme résiduel stable.

Retraitement de l'anévrisme

Trois patients ont nécessité un retraitement de leur anévrisme avec un délai moyen de $4,09 \pm 3,2$ mois. Les motifs du retraitement étaient la présence d'un collet résiduel, une migration, un flot résiduel dans le sac.

Évaluation clinique

Le score de Rankin a été évalué. Un patient a eu une dégradation de son score de Rankin de 0 à 5, un patient a eu une amélioration de son score de Rankin de 5 à 0. 47 patients n'ont pas eu d'évolution de leur score de Rankin.

Tableau 4 : Score de Rankin modifié dans l'étude SILK RAOD

Score de Rankin modifié	A l'inclusion N = 180	1 an N = 180 (données manquantes 105)
0	112 (62,2 %)	63 (84 %)
1	38 (21,1 %)	8 (10,7 %)
2	18 (10,0 %)	2 (2,7 %)
3	6 (3,3 %)	0
4	1 (0,6 %)	0
5	5 (2,8 %)	2 (2,7 %)

L'étude **Lubicz et al** rétrospective dans 2 centres en Belgique a décrit les résultats à 5 ans, tous les patients ayant un anévrisme intracrânien traité avec un déviateur de flux SILK ou SILK +. Entre juillet 2009 et mai 2014, 58 patients (70 anévrismes) (40 femmes/18 hommes, âge moyen 48,5 ans (14 – 82 ans)) étaient inclus. Les procédures étaient réalisées par 2 neuroradiologues senior. L'évaluation était effectuée par 2 autres neuroradiologues seniors indépendants.

Une dose de charge de clopidogrel (300 mg) et d'aspirine (320 mg) était administrée 1 jour avant la procédure. Le clopidogrel (75 mg/j) était maintenu pendant 1 an et l'aspirine (160 mg/jour) à vie.

À l'inclusion 9 patients avaient une hémorragie sous-arachnoïdiennes, 4 patients un AIT et 4 patients un déficit neurologiques. Quarante et un patients étaient asymptomatiques.

Les anévrismes étaient localisés dans la circulation antérieure (59/70) et 11 dans la circulation postérieure. 52 anévrismes étaient petits (< 10 mm), 17 larges (10 – 24 mm) et 1 géant (> 24 mm). La taille moyenne des anévrismes était de 7 mm (1 – 46 mm). 51 anévrismes étaient sacculaires (donc 46 avaient un collet large), 11 fusiformes, 6 blister et 2 dissequants. SILK a été implanté chez 32 patients et SILK + chez 26 patients. Le déviateur de flux était utilisé seul chez 48/54 (88,9 %) des patients.

La mise en place du déviateur de flux était réussie pour 54/58 (93,1 %) des patients. SILK était impliqué pour 3 échecs.

Des complications techniques sont survenues chez 8 patients (15 %) : 5 patients ont eu un hématome rétropéritonéal, fémoral ou cervical, 1 patients a eu une hémiparésie transitoire, 1 patient a eu un hématome au niveau du noyau caudé (dû à une hypertension sévère et non contrôlée), 1 patient a eu une hémorragie sous arachnoïdienne et un hématome pariétal. Dans les 2 dernier cas la procédure s'était déroulée sans complications.

Quatre patients sont décédés : 3 décès étaient liés au statut clinique initial (2 patients ayant une hémorragie sous-arachnoïdienne grave initiale, 1 patient avec une pneumonie et un anévrisme géant vertébrobasilaire entraînant une quadriparésie), 1 patient ayant une hypertension intracrânienne. Aucun décès n'était lié à la procédure.

Parmi les 54 patients asymptomatiques à l'inclusion et les 16 patients symptomatiques, le statut neurologique de 49 patients était inchangé, 1 patient avait une hémiparésie sévère (mRS = 4) et 4 patients sont décédés.

Suivi

La durée moyenne de suivi était de 22 mois (3 – 56 mois) pour 47 (81 %) patients.

Des complications thromboemboliques tardives (entre 11 jours et 4 mois) étaient survenues chez 5/47 (10,6 %) des patients. Deux patients avaient gardé un déficit neurologique léger (mRS = 1 et mRS = 2), les 3 autres patients s'étaient rétablis.

La morbidité globale avec un déficit permanent était de 3/54 (5,5 %).

Une occlusion de l'artère porteuse asymptomatique était rapportée chez 3 patients (4 anévrismes).

Une occlusion complète de l'anévrisme était observée chez 40/55 anévrismes (73 %), un collet résiduel pour 9/55 (16 %) des anévrismes et une occlusion incomplète chez 6/55 (11 %) des anévrismes.

Parmi les 47 patients suivis, à court et moyen terme 27 (57 %) resténoses intra-stent ont été observées (20 chez les patients traités par SILK et 7 chez les patients traités par SILK +), 5 étaient considérées comme sévères.

À long terme 15 sténoses se sont améliorées ou ont été résolues, 7 étaient stables et 3 occlusions de l'artère porteuse étaient asymptomatiques.

Les limites de ces études tiennent notamment le nombre important de données manquantes et du grand nombre de données en dehors des indications du marquage CE (l'utilisation de SILK+ étant indiqué en association de microspires), ainsi qu'au caractère rétrospectif de l'étude Lubicz.

04.1.1.3. MATERIOVIGILANCE

En 2014, 1 047 dispositifs SILK + ont été commercialisés dans la Communauté Économique Européenne (CEE) et 1186 hors CEE. Durant cette période 3 incidents de matériovigilance ont été déclarés : 1 embolie, 1 décès et une thrombose intra-stent 20 jours après l'implantation (résolu par thrombectomie sans séquelle pour le patient).

Au total, les données disponibles ne suffisent pas à démontrer l'intérêt de SILK + dans la prise en charge des anévrismes intracrâniens non rompus.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

- la chirurgie, qui consiste en l'exclusion de l'anévrisme 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.

SILK + s'adresse aux patients ayant un anévrisme non rompu justifiant d'un traitement. Les recommandations de l'*European Stroke Organisation*¹⁶ recommandent, compte tenu du risque (risque procédural (5 – 50 %) *versus* risque de rupture spontanée (0- 10 %)) et du bénéfice (espérance de vie avec ou sans déficit mineur), que la décision de traiter ou non le patient soit prise en prenant compte les facteurs liés au patient (tabagisme actif, âge, rupture d'un autre anévrisme), les facteurs liés à l'anévrisme (taille, localisation) et le risque lié à l'intervention ; la décision de traiter un patient, doit être fondée dans le cadre d'une discussion multidisciplinaire (classe III, niveau C).

Les recommandations américaines¹⁷ confirment la place des déviateurs de flux dans la prise en charge des anévrismes non rompus mais soulignent la nécessité d'une utilisation avec précaution dans certains cas choisis. Les effets à long terme de ces dispositifs ne sont pas connus.

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).

¹⁶ Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke*. 2014 Oct;9(7):840-55

¹⁷ Thompson GB, MD, . Brown Jr RD, Sepideh Amin-Hanjani, Cockroft KM. et al. Guidelines for the Management of Patients With Unruptured Intracranial Aneurysms: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46:2368-2400.

Dans certain 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...).

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.

Au total, les données cliniques soumises sont insuffisantes pour se prononcer sur l'intérêt du déviateur de flux SILK + dans la prise en charge :

- des anévrismes intracrâniens non rompus, sacciformes ou fusiformes, dont le diamètre du sac anévrisimal est >15mm 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.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

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

Plus la taille de l'anévrisme est grande plus le risque de rupture est important⁴. Les taux de ruptures à 5 ans rapportés dans l'étude observationnelle multicentrique ISUIA¹⁸ (International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms) sont décrits dans le tableau 7.

Tableau 5 : Taux de rupture à 5 ans des anévrismes intracrâniens non rompus (étude ISUIA)

	< 7 mm		7-12 mm	13-24 mm	≥ 25 mm
	Sans HSA	Avec HSA			
ACI intra-caverneuse	0%	0%	0%	3,0%	6,4%
ACI, ACA, ACM	0%	1,5%	2,6%	14,5%	40%
AV, TB, AcomP	2,5%	3,4%	14,5%	18,4%	50%

ACI : artère carotide interne ; ACA : artère communicante ; ACM : artère cérébrale moyenne ; AV : artère vertébrale ; TB : tronc basilaire ; AcomP : artère communicante postérieure, HSA hémorragie sous arachnoïdienne

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.

¹⁸ Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, Meissner I, Brown RD Jr, Piepgras DG et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. Lancet. 2003 Jul 12;362(9378):103-10.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

La prévalence mondiale des anévrismes non rompus est estimée à 3,2 % (IC 95% [1,9 – 5,2]¹⁹. Ce chiffre tend à augmenter avec l'âge, en cas de prédisposition familiale ou en cas d'athérosclérose.

04.2.3. IMPACT

Le dispositif d'embolisation SILK + répond à un besoin 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 SILK + 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. Un registre prospectif 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 ».²⁰

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Les techniques d'embolisation ont un intérêt pour la santé publique, compte tenu du caractère de gravité des anévrismes intracrâniens. Le déviateur de flux SILK + répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu du dispositif d'embolisation SILK + est insuffisant 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.**

¹⁹ Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2011 Jul;10(7):626-36.

²⁰ <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Stents-intracraniens-de-type-Flow-Diverter-surveillance-particuliere-de-l-ANSM-et-registre-Diversion-de-la-Societe-Francaise-de-NeuroRadiologie-Point-d-Information>, dernière consultation 27 août 2014