

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

05 avril 2016

Faisant suite à l'examen du 22 mars 2016, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 05 avril 2016

CONCLUSIONS

ONYX, implant d'embolisation liquide

Demandeur : MEDTRONIC France S.A.S.

Fabricant : MEDTRONIC France S.A.S.

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur :

	Concentration en copolymère d'alcool éthylène-vinyl	Référence
ONYX 18	6%	105-7000-060
ONYX 20	6,5%	105-7000-065
ONYX 34	8%	105-7000-080

Indications retenues :	- Embolisation des malformations artério-veineuses cérébrales ayant un nidus compact visible à l'imagerie permettant un reflux du produit dans la partie distale du vaisseau choisi pour le cathétérisme ; - Embolisation des fistules artério-veineuses dures intracrâniennes.
Service Rendu (SR) :	Suffisant, en raison de : - l'intérêt thérapeutique du dispositif d'embolisation ONYX dans le traitement des malformations artério-veineuses cérébrales et des fistules artérioveineuses dures intracrâniennes. - l'intérêt de santé publique attendu du dispositif d'embolisation ONYX compte tenu du caractère de gravité des malformations artério-veineuses cérébrales et des fistules artérioveineuses dures intracrâniennes.
Comparateur(s) retenu(s) :	Colles à base de cyanoacrylate
Amélioration du SR :	- Traitement des malformations artérioveineuses : ASR IV par rapport aux colles à base de cyanoacrylate. - Traitement des fistules artérioveineuses dures intracrâniennes : ASR III par rapport aux colles à base de cyanoacrylate.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	- Traitement des malformations artérioveineuses cérébrales L'argumentaire de la demande de renouvellement d'inscription repose sur 4 études ▸ L'étude européenne BRAVO (Brain Arterio Venous Malformations embolisation with ONYX) prospective, multicentrique ayant pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité de l'agent d'embolisation ONYX chez des patients ayant une MAVc, incluant 117 patients. ▸ L'étude américaine prospective multicentrique randomisée ayant pour objectif de démontrer la non-infériorité d'ONYX par rapport à une colle à base de cyanoacrylate (TRUFILL (n-Butyl-Cyanoacrylate (NBCA) dans l'embolisation pré-chirurgicale des MAVc, incluant 117 patients. ▸ Une revue de la littérature incluant 39 études dont 36 études rétrospectives. ▸ Les résultats préliminaires de l'étude post-inscription demandée par la CNEDiMTS. - Traitement des fistules artério-veineuses dures ▸ Une étude rétrospective¹ monocentrique ayant objectif de comparer les taux d'occlusion après l'embolisation de fistules artérioveineuses dures intracrâniennes entre le n-butyl-2-cyanoacrylate (NBCA) et le liquide d'embolisation ONYX et incluant 53 patients, ▸ Une étude rétrospective² monocentrique (base prospective) ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du liquide d'embolisation ONYX dans le traitement des fistules artério-veineuses dures intracrâniennes et incluant 50 patients. ▸ Les résultats préliminaires de l'étude post-inscription demandée par la CNEDiMTS
---------------------	---

Éléments conditionnant le SR :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant
Modalités de prescription et d'utilisation :	Conformément au décret n°2007-366 l'embolisation doit être entreprise par un spécialiste formé aux procédures de neuroradiologie Interventionnelle dans un centre accrédité. Les conditions techniques de fonctionnement, les conditions d'implantation et applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie 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 minimale annuelle des activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie est fixée par site à 80 interventions portant sur la région cervico-céphalique et médullo-rachidienne (arrêté du 19 mars 2007).
Conditions du renouvellement :	Le renouvellement sera subordonné à la transmission des résultats définitifs : - Pour les fistules artério-veineuses dures intracrâniennes, d'une étude observationnelle prospective, multicentrique chez les patients traités par ONYX. Cette étude aura pour objectif d'évaluer la morbi-mortalité à 1 mois

¹ Rabinov JD, Yoo a. J, Ogilvy CS, Carter BS, Hirsch J a. ONYX versus n-BCA for embolization of cranial dural arteriovenous fistulas. J Neurointerv Surg. 2012;306-10.

² Hu YC, Newman CB, Dashti SR, Albuquerque FC, McDougall CG. Cranial dural arteriovenous fistula: transarterial Onyx embolization experience and technical nuances. J Neurointerv Surg [Internet]. 2011;3(1):5-13.

	du traitement des FAVds et le taux de guérison à 1 an évalué par les résultats anatomiques à 1 an (mesurés par angiographie). - Pour les MAVcs, d'une étude observationnelle prospective, multicentrique chez les patients traités par ONYX ou par les colles à base de cyanoacrylates. Cette étude aura pour objectif d'évaluer la morbi-mortalité à 1 mois du traitement des MAVcs et le taux d'occlusion de la MAVc 1 an après embolisation seule.
Population cible :	Estimée au maximum à 1500 patients par an

Avis 1 définitif

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

ONYX est disponible en 3 formulations :

	Concentration en copolymère d'alcool éthylène-vinyl	Référence
ONYX 18	6%	105-7000-060
ONYX 20	6,5%	105-7000-065
ONYX 34	8%	105-7000-080

ONYX 18 et ONYX 20 sont recommandés lorsque les injections dans le pédicule alimentant la malformation artérioveineuse (MAV) sont réalisées à proximité du foyer.

ONYX 34 est recommandé pour l'embolisation de débits plus élevés et d'éléments fistuleux plus importants.

01.2. CONDITIONNEMENT

Chaque conditionnement d'ONYX comprend :

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

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

Les indications revendiquées sont les suivantes :

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

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Le comparateur revendiqué est la colle à base de cyanoacrylate.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

L'implant d'embolisation liquide ONYX a été inscrit pour la première fois sur la LPPR par arrêté du 09 mai 2011³ (JO du 12 mai 2011).

La date de fin de prise en charge de l'implant d'embolisation liquide ONYX est fixée au 15 mai 2016.

³ 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.

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 vinyle alcool) dissout dans du DMSO (diméthylsulfoxyde) et de la poudre de tantale micronisée en suspension utilisée comme produit de contraste de visualisation sous fluoroscopie.

L'utilisation d'ONYX nécessite un microcathéter d'injection compatible avec le DMSO indiqué pour une utilisation dans le système neurovasculaire 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 avec ONYX.

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)

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 42.5, 11/03/2016), les actes associés sont référencés sous le chapitres « Actes thérapeutiques sur les artères intracrâniennes ».

EASF004	Embolisation supra sélective 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 durale crânioencéphalique multipédiculaire, par voie artérielle et par voie veineuse transcutanées
EASF006	Embolisation d'une fistule artérioveineuse durale crânioencéphalique unipédiculaire, par voie artérielle ou veineuse transcutanée
EASF009	Embolisation d'une fistule artérioveineuse durale crânioencéphalique unipédiculaire, par voie artérielle et par voie veineuse transcutanées
EASF012	Occlusion intraluminale d'un vaisseau intracrânien, par voie vasculaire transcutanée
EASF015	Embolisation d'une fistule artérioveineuse durale crânioencéphalique multipédiculaire, par voie artérielle ou veineuse 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

Une première demande d'inscription a été effectuée en 2006. Cette demande concernait les indications suivantes : « Traitement des malformations artérioveineuses cérébrales à visée curative ou en préalable à la microchirurgie ou à la radiochirurgie. ».

La Commission s'était prononcée pour un service attendu suffisant et une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport aux colles à base de cyanoacrylate.

ONYX n'avait pas été inscrit sur la LPPR à l'issue de cette demande.

Quatre études incluant des patients ayant une malformation artérioveineuse avaient été soumises :

- une étude non publiée multicentrique, prospective comparant 41 patients traités par ONYX à un groupe historique traité par une colle à base de n-butyl-cyanoacrylate (n-BCA).
- Une étude contrôlée, randomisée multicentrique américaine de non infériorité comparant ONYX à une colle à base de n-butyl-cyanoacrylate (TRUFILL) chez 108 patients. Les résultats définitifs de cette étude ont publiés en 2010⁴
- Une étude prospective, non comparative de Pierot⁵ et al incluant 50 patients, seuls les résultats préliminaires étaient disponibles,
- Une étude rétrospective non comparative incluant 94 patients de Mounayer⁶ et al.

Dans son deuxième avis de demande d'inscription du 28 avril 2009 dans les indications « Embolisation des malformations artério-veineuses cérébrales ayant un nidus compact visible à l'imagerie permettant un reflux du produit dans la partie distale du vaisseau choisi pour le cathétérisme » et « Embolisation des fistules artério-veineuses dures intracrâniennes », la Commission s'était prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA IV par rapport aux colles à base de cyanoacrylate pour le traitement des MAVc et une ASA III par rapport aux colles à base de cyanoacrylate pour le traitement des FAVd.

Cette demande reposait sur les données suivantes :

- Dans le traitement des MAVcs

Sept études non comparatives^{7, 8, 9, 10, 11, 12, 13} incluant au total 403 patients, chez des patients ayant une MAV cérébrale traitée par embolisation seule ou en association à la chirurgie ou à la radiochirurgie.

- Dans le traitement des fistules artério-veineuses dures : 3 séries^{14, 15, 16} de cas monocentriques.

⁴ Loh Y, Duckwiler GR. A prospective, multicenter, randomized trial of the Onyx liquid embolic system and N -butyl cyanoacrylate embolization of cerebral arteriovenous malformations. J Neurosurg [Internet]. 2010;113(4):733-41.

⁵ Pierot L, Januel AC, Herbreteau D, Barreau X, Drouineau J, Berge J, et al. Endovascular treatment of brain AVMs using Onyx: preliminary results of a prospective, multicenter study. Interventional Neuroradiology 11: 159-164, 2005.

⁶ Mounayer C, Hammami N, Piotin M, Spelle L, Benndorf G, Kessler I, et al. Nidal embolization of brain arteriovenous malformations using Onyx in 94 patients. AJNR.; 2007 ; 28:518-2.

⁷ Song D, Leng B, Gu Y, Zhu W, Xu B, Chen X, et al. Clinical Analysis of 50 cases of BAVM embolization with Onyx, a novel liquid embolic agent. Interv Neuroradiol. 2005;11:179-84.

⁸ Leonardi M, Simonetti L, Cenni P, Raffi L. Brain AVM Embolization with Onyx: Analysis of treatment in 34 patients. Interv Neuroradiol. 2005;11:185-204.

⁹ Perez-Higueras A, Rossi Lopez R, Quinones Tapia D. Endovascular treatment of cerebral AVM : our experience with Onyx. Interv Neuroradiol. 2005; 11:141-57.

¹⁰ Weber W, Kis B, Siekmann R, Jans P, Laumer R, Kühne D. Preoperative embolization of intracranial arteriovenous malformations with Onyx. Neurosurg. 2007;61:244-54.

¹¹ Van Rooij WJ, Sluzewski M, Beute GN. Brain AVM embolization with Onyx. AJNR. 2007 ;28:172-7.

¹² Katsaridis V, Papagiannaki C, Aimar E. Curative embolization of cerebral arteriovenous malformations (AVMs) with Onyx in 101 patients. Neuroradiol. 2008 ;50:589-97

¹³ Panagiotopoulos V1, Gizewski E, Asgari S, Regel J, Forsting M, Wanke I. Embolization of intracranial arteriovenous malformations with ethylene-vinyl alcohol copolymer (Onyx). AJNR Am J Neuroradiol. 2009 Jan;30(1):99-106.

La CNEDiMTS avait subordonné le renouvellement d'inscription de l'agent d'embolisation liquide ONYX à la transmission des résultats de 2 études de suivi spécifique :

- Pour les MAVcs, d'une étude observationnelle prospective, multicentrique chez les patients traités par ONYX ou par les colles à base de cyanoacrylates. Cette étude avait pour objectif d'évaluer la morbi-mortalité à 1 mois du traitement des MAVcs et le taux d'occlusion de la MAVc 1 an après embolisation seule.
- Pour les fistules artério-veineuses dures intracrâniennes, d'une étude observationnelle prospective, multicentrique chez les patients traités par ONYX. Cette étude avait pour objectif d'évaluer la morbi-mortalité à 1 mois du traitement des FAVds et le taux de guérison à 1 an évalué par les résultats anatomiques à 1 an (mesurés par angiographie).

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Dans le traitement des MAVc :

Dans le cadre de cette demande renouvellement d'inscription, 3 nouvelles études (2 études prospectives multicentriques¹⁸, 1 revue de la littérature) ainsi que les résultats préliminaires de l'étude post-inscription ont été fournis.

❶ L'étude européenne BRAVO (Brain Arterio Venous Malformations embolisation with ONYX)¹⁷ prospective, multicentrique (11 centres, dont 6 français) ayant pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité de l'agent d'embolisation ONYX chez des patients ayant une MAVc.

Les patients ayant une MAVc non traitées quelle que soit sa présentation clinique et sa localisation étaient inclus. Dans chaque centre la décision de traiter était prise au cas par cas par une équipe multidisciplinaire incluant un neurochirurgien, un anesthésiste, un neurologue et un neuroradiologue. La décision d'utiliser ONYX était décidée au cas par cas par le neuroradiologue. Les critères de non inclusion comprenaient des patients âgés de moins de 18 ans ainsi que des patients ayant des antécédents d'hémorragie cérébrale récente (dans le mois précédent l'embolisation).

Tous les centres participants avaient déjà utilisés ONYX. Les complications techniques et cliniques étaient évaluées de manière indépendante par un neuroradiologue.

Entre décembre 2005 et décembre 2008, 123 patients étaient inclus. Six patients étaient exclus en raison d'une violation au protocole : 2 patients avaient moins de 18 ans, 3 patients avaient une FAVd et 1 patient avait été traité précédemment pour une MAVc. Les caractéristiques des patients sont décrites dans le tableau 1.

¹⁴ Cognard C, Januel AC, Silva NA, Tall P. Endovascular treatment of intracranial dural arteriovenous fistulas with cortical venous drainage: new management using Onyx. AJNR. 2008 Feb;29(2):235-41.

¹⁵ Nogueira RG, Dabus G, Rabinov JD, Eskey CJ, Ogilvy CS, Hirsch JA et al. Preliminary experience with Onyx embolization for the treatment of intracranial dural arteriovenous fistulas. AJNR. 2008 Jan;29(1):91-7. Epub 2007 Nov 1

¹⁶ Lv Xianli, Jiang C, Li Y, Wu Z. Results and complications of transarterial embolization of intracranial dural arteriovenous fistulas using Onyx – 18. J Neurosurg. 2008;109:1083-90.

¹⁷ Pierot L, Cognard C, Herbreteau D, Fransen H, Van Rooij WJ, Boccardi E, et al. Endovascular treatment of brain arteriovenous malformations using a liquid embolic agent: Results of a prospective, multicentre study (BRAVO). Eur Radiol. 2013;23:2838-45

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et des MAVc (étude BRAVO)

Caractéristiques	N = 117 n (%)
Homme / Femme	72 (61,5 %) 45 ; (38,5 %)
Age moyen (années)	42,6 ± 13,6
Présentation clinique	
Hémorragie intracrânienne	40 (34,2 %)
Crise d'épilepsie	33 (28,2 %)
Déficit neurologique progressif	11 (9,4 %)
Céphalées	20 (17,1 %)
Découverte de manière fortuite	13 (11,1 %)
Taille < 3 cm	61 (52,1 %)
> 3 cm	56 (47,9 %)
Association à un anévrisme	32 (27,4 %)
Association à une fistule	39 (33,3 %)
Classification¹⁸ de Spetzler et Martin	
1	20 (17,1 %)
2	44 (37,6 %)
3	28 (23,9 %)
4	24 (20,5 %)
5	1 (0,9 %)
Drainage veineux profond	12 (10,3 %)
Drainage veineux superficiel	69 (59,0 %)
Drainage veineux profond et superficiel	36 (30,8 %)

Résultats techniques

Le nombre moyen d'embolisation par session : $2,03 \pm 1,10$ / session (jusqu'à 6 sessions / patients). Au total, 237 sessions d'embolisation étaient effectuées : 187 avec ONYX seul, et 38 avec 2 agents d'embolisation (ONYX + colle (37) et ONYX + microspire (1)) et 12 avec de la colle seule.

Complications techniques et cliniques

Les complications techniques et cliniques associées au traitement étaient les suivantes :

- Difficulté d'accès au site (nécessitant une chirurgie) : 2/117 (1,7 %) patients ;
- Perforation ou dissection du pédicule artériel : 5/117 (4,3 %) (nécessitant un traitement pour 2 patients (1 embolisation à l'aide d'une colle et 1 traitement chirurgical). Aucune aggravation clinique n'a été observée ;
- Hémorragie : 10 (8,5 %) patients ayant entraîné le décès de 4 patients, une dégradation de l'état clinique chez 2 patients (stades mRS 4 et 5) et pas de changement clinique chez 4 patients ;
- Déficit transitoire non hémorragique : 9/117 (7,7 %)
- Déficit permanent non hémorragique : 7/117 (6,0 %) (score mRs à 1 mois de 1 chez 1 patient, de 2 chez 2 patients, de 3 chez 2 patients et de 4 chez 2 patients).

Deux hémorragies intracrâniennes tardives (2 et 8 mois) étaient associées à la pathologie.

¹⁸ Classification de Spetzler Martin (score sur 5 grades)

Caractéristiques	Score
Taille	
Petite (< 3 cm)	1
Moyenne (3 – 6 cm)	2
Volumineuse (> 6 cm)	3
Localisation	
Site non sensible	0
- Site sensible : sensorimoteur, langage, cortex visuel, hypothalamus ou thalamus,	1
Drainage veineux	
Superficiel	0
Profond	1

Morbidité et mortalité liées au traitement

La morbidité (score mRs > 2) associée au traitement était de 6/117 (5,1 %) : 2 associées à une hémorragie et 4 associées à des complications non hémorragiques.

La mortalité associée au traitement était 4,3 % (5/117 patients décédés) : 4 patients décédés suite à une hémorragie et 1 décès suite à une thrombose veineuse.

Résultats anatomiques

Les taux d'occlusion des MAVC sont décrits dans le tableau 2.

Tableau 2 : Taux d'occlusion dans l'étude BRAVO et al

Taux d'occlusion de la MAVc	N = 115
Complète	27* (23,5 %)
99 – 75 %	39 (33,9 %)
75 – 50 %	32 (27,8 %)
< 50 %	17 (14,8 %)

* 23 avaient une taille < 3 cm

Un traitement complémentaires était nécessaire chez 65/79 (82,3 %) patients ayant une occlusion incomplète : un traitement radiochirurgical pour 56 patients et un traitement chirurgical pour 9 patients.

Les limites de cette étude tiennent notamment à l'absence de groupe contrôle. Les MAVc traitées étaient rompues et non rompues.

② L'étude américaine prospective multicentrique (20 centres) randomisée¹⁹ avait pour objectif de démontrer la non-infériorité d'ONYX par rapport à une colle à base de cyanoacrylate (TRUFILL (n-Butyl-Cyanoacrylate (NBCA) dans l'embolisation pré-chirurgicale des MAVc.

Le critère de jugement principal était une diminution angiographique de la taille de la MAVc égale ou supérieure à 50 % après la dernière procédure d'embolisation (perte d'efficacité consentie de 20 %).

Les patients étaient suivis jusqu'à leur sortie de l'établissement de santé, après la dernière intervention chirurgicale. Si la résection n'était pas réalisée ou incomplète, les patients étaient suivis à 3 et/ou 12 mois. ONYX 18 et ONYX 34 étaient utilisés pour l'embolisation.

Entre mai 2001 et avril 2003, 125 patients ont été initialement randomisés. Huit patients ont été exclus : 2 patients du groupe NBCA ont été considérés comme des erreurs d'inclusions au screening (patients satisfaisant initialement les critères d'inclusion / exclusion mais finalement exclus après le diagnostic angiographique initial) et 6 patients (5 du groupe « ONYX » et 1 du groupe « NBCA ») avaient des fistules artérioveineuses dures diagnostiquées lors d'examens supplémentaires. Ainsi, 117 patients atteints d'une MAVc ont été inclus dans l'étude : 54 dans le groupe ONYX et 63 patients dans le groupe NBCA. Quatre patients dans le groupe ONYX et 2 patients dans le groupe NBCA ayant des angiogrammes ininterprétables par le Corelab étaient exclus de l'analyse d'efficacité.

Les caractéristiques des patients inclus et des MAVc traitées sont décrites dans le tableau 3.

¹⁹ Loh Y, et al. A prospective, multicenter, randomized trial of the Onyx liquid embolic system and N-butyl cyanoacrylate embolization of cerebral arteriovenous malformations. J Neurosurg 2010 ;113:733-741.

Tableau 3 : Caractéristiques des patients traités

	ONYX n=54	n-BCA n=63
Age moyen (année)	40 ±16	36±14
Homme / Femme	24/30	31/32
Présentation clinique		
Hémorragie intracrânienne	23	26
Crise d'épilepsie	19	25
Perturbation visuelle	12	23
Céphalées	38	52
Difficulté à parler	7	5
Hémi-parésie	6	9
Nausée/vomissement	15	15
Nystagmus	1	4
Autre	2	2
Caractéristiques des MAV traitées	54	64
Volume moyen (mm ³)	26,0±44,1	16,7±20.5
Grade de Spetzler – Martin		
1	8	15
2	21	17
3	13	20
4	12	12
Caractéristiques des procédures d'embolisation		
Nombre total de procédures	104	112
Nombres d'injection	235	258
Nombre moyen d'injections par procédure	2,3	2,3
Volume moyen injecté (ml)	0,50	0,39
Nombre de microspires	8	29*

*p = 0,0004

Analyse en intention de traiter :

48/50 (96 %) patients traités avec ONYX et 52/61 (85,2 %) traités avec une colle « NCBA » ont eu une réduction supérieure ou égale à 50 % du volume de leur MAVc (p < 0,001).

Le risque relatif associé à ONYX était de 1,13 (IC₉₅ % : [1,01-1,25]).

Trois patients ont eu un évènement indésirable grave dans le groupe NBCA (2 hémorragies cérébrales dont 1 due à une perforation et 1 hémi-parésie) et 5 patients (6 évènements : 1 AVC, 1 hémorragie cérébrale, 1 dissection d'un vaisseau, 3 détériorations de l'état neurologique) dans le groupe ONYX. Deux décès sont survenus au cours de l'étude dans le groupe ONYX après résection chirurgicale et 2 patients (1 dans chaque groupe) sont décédés après la fin de l'étude.

Le nombre total d'évènements indésirables techniques ou procéduraux était de 33 évènements chez 22 (40,7 %) patients dans le groupe ONYX et de 42 chez 29 (46,0 %) patients dans le groupe NBCA.

L'analyse en intention de traiter de ce critère de jugement principal mettait en évidence la non infériorité d'ONYX par rapport aux colles à base de cyanoacrylates dans le cadre d'une embolisation pré-chirurgicale.

❶ La méta-analyse d'Elsenousi²⁰ et al avait pour objectif de comparer la morbi-mortalité et le taux de guérison associés à l'utilisation d'ONYX et de la colle à base de cyanoacrylate pour le traitement des MAVc. Parmi les 39 études (3 595 patients) retenues et répondant aux critères d'inclusion, 36 étaient rétrospectives. La durée moyenne de suivi dans les études n'était pas précisée. Compte tenu du test d'hétérogénéité positif pour chaque groupe de

²⁰ Elsenousi A, et al. Neurological outcomes and cure rates of embolization of brain arteriovenous malformations with n-butyl cyanoacrylate or Onyx: a meta-analysis. J NeuroIntervent Surg 2014;0:1–8.

traitement (l'efficacité du traitement était différente d'un essai à l'autre) un modèle aléatoire a été réalisé afin d'estimer l'effet moyen du traitement.

Le taux de complications neurologiques est de 5,2 % pour NCBA et 6,8 % pour ONYX (OR 1,4 [0,443 – 4,477], p = NS).

Le taux d'occlusion complète est de 30,5 % dans le groupe ONYX, alors qu'il est de 13,7 % dans le groupe NCBA (OR 1,94 [0,937 – 4,016], p = NS).

Les limites de cette métaanalyse résident dans le caractère rétrospectif des études retenues. Les résultats non significatifs de la méta-analyse ne permettent pas de conclure à l'intérêt d'un dispositif d'embolisation par rapport à un autre.

④ Une analyse intermédiaire des résultats de l'étude prospective, multicentrique, post-inscription demandée par la CNEDiMTS sont fournis. Tous les sujets de plus de 6 ans ou plus et ayant une MAVc naïve de tout traitement et nécessitant un traitement ont été sélectionnés.

Le critère de jugement principal d'efficacité était d'évaluer la sécurité²¹ à 1 mois post toute session d'embolisation et la performance²² définie comme suit :

- Guérison à 12 mois post dernière embolisation en cas de traitement complet par embolisation seule ou d'arrêt thérapeutique,
- Guérison à 12 mois post-intervention neurochirurgicale en cas de traitement complémentaire requis par neurochirurgie,
- Guérison à 36 mois post-intervention de radio-chirurgie.

Parmi les ■ centres spécialisés dans la prise en charge des MAVcs, ■ n'ont pas souhaité participé à l'étude : ■ n'étaient pas utilisateurs d'ONYX.

Parmi les ■ centres participant à l'étude, ■ centres ont au moins inclus ■ patient (■ nouveaux centres ont souhaité sortir de l'étude par manque de temps et de ressource). Entre le 4 août 2014 et le 31 juillet 2015, ■ patients ont été sélectionnés et ■²³ patients ont été inclus dans l'étude.

A la date du gel de la base (31 juillet 2015), ■ patients ont été traités par ONYX et les données ont été analysées pour ■ patients.

Les caractéristiques des patients et des MAVcs chez les patients traités avec ONYX et chez les patients non traités par ONYX sont décrites dans le tableau 4.

²¹ Sécurité définie par le nombre d'événements indésirables liés au dispositif ou à la procédure à 1 mois après chaque cession d'embolisation seule

²² Le degré d'occlusion de la MAVc, mesuré par angiographie après le dernier traitement, selon le cas, sera évalué par un Corelab (par rapport à la MAVc pré-traitement) et classé en catégories :

- Guérison à 100% défini comme aucun retour veineux précoce résiduel (dans l'analyse regarder par rapport au volume initial)
- Occlusion subtotale à 99% défini par la persistance d'un retour veineux sur la veine principale de drainage sans nidus résiduel visible

- Occlusion incomplète.

²³

Tableau 4 : caractéristiques des patients et des MAVC (patients éligibles à ONYX et patients non traités)

Description MAVc	Patients inclus ■	Patients exclus ■
Localisation générale		
Droite	■	■
Gauche	■	■
Milieu	■	■
Localisation		
Frontale	■	■
Temporale	■	■
Pariétale	■	■
Occipitale	■	■
Intraventriculaire	■	■
Corpus Calleux	■	■
Cerebellum	■	■
Basal Ganglia (deep)	■	■
Thalamus	■	■
Brainstem	■	■
Autre	■	■
Diamètre MAVc		
<3 cm	■	■
3-6 cm	■	■
≥ 6 cm	■	■
MAVc rompue	■	■
Caractéristiques des patients	■	■
Age moyen (année)	■	■
Sexe (H/F)	■	■

Parmi les ■ patients inclus (données manquantes pour ■ patient au 31 juillet 2015) et éligibles au traitement par ONYX, ■ ont eu une seule procédure, ■ ont eu deux procédures, ■ a eu trois procédures et ■ ont eu quatre procédures ; les données relatives à la procédure d'un patient étant manquantes.

ONYX était utilisé chez ■ des patients, une colle à base de cyanoacrylate chez ■ des patients, des microspires chez ■ des patients et un autre dispositif chez ■ des patients.

Le volume moyen d'ONYX injecté durant la procédure était de ■ ml).

■ patients ont nécessité une seconde procédure, ONYX était utilisé chez ■ patients (volume moyen ■ ml)). ■ patients ont nécessité une troisième procédure, ONYX était utilisé chez x patients (volume moyen ■ ml)), x patients ont nécessité une 4^{ème} procédure, toutes traitées par ONYX (volume moyen ■ ml)).

Le tableau 5 récapitule l'intention de traitement par ONYX pour les patients inclus dans l'étude.

Tableau 5 : Intention de traitement par ONYX dans la population incluse - % (nombre de patients).

Intention de traitement par ONYX	Patients inclus (N=x)
Curatif	
Traitement préparatif à la neurochirurgie	
Traitement préparatif à la radiochirurgie	
Information manquante au 31 juillet 2015	

Efficacité

Les angiographies, réalisées à la sortie des procédures d'embolisation et disponibles pour ■ patients ONYX (patients ayant bénéficié d'une première procédure d'embolisation avec utilisation de l'ONYX), montrent une occlusion complète ou à 99 % de la MAVc pour ■ des patients (Tableau 5).

Tableau 5 : Résultats angiographiques à la sortie du patient, après traitement par ONYX - % (nombre de patients).

Résultats angiographiques à la sortie du patient	Patients analysés (N= ■)
Guérison / Occlusion complète à 100 %	
Occlusion complète à 99 %	
Occlusion incomplète	
Information manquante au 31 juillet 2015	

Sécurité

■ événements indésirables sont survenus chez ■ patients, ■ étaient considérés comme graves : ■ étaient jugés par les investigateurs comme étant possiblement ou probablement liés à la procédure d'embolisation ou à ONYX : ■

■ les événements considérés comme non liés la procédure ou à ONYX étaient : ■

■ le statut de leur évolution (résolution ou en cours) n'était pas encore documenté dans la base de données au 31 juillet 2015.

■ complications procédurales (■ patients) ont été rapportées : ■ cathéters cassés, ■ cathéters occlus, ■ perforations artérielles, ■ migration veineuse de la colle, ■ saignements aigus ou resaignements, ■ autres (■ étaient associées au cathéter, ■ étaient associées à l'injection d'ONYX, ■ était associée à l'injection de colle, ■ étaient associées à la procédure et ■ autre.)

■ n'est apparue au moment du gel de la base.

Ces résultats sont préliminaires. La Commission attend ainsi les résultats définitifs de cette étude post-inscription.

Dans le traitement des FAVd :

Trois études ont été fournies :

- une étude rétrospective²⁴ monocentrique ayant objectif de comparer les taux d'occlusion après l'embolisation de fistules artérioveineuses durales intracrâniennes entre le n-butyl-2-cyanoacrylate (NBCA) et le liquide d'embolisation ONYX ;
- une étude rétrospective²⁵ monocentrique (base prospective) ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du liquide d'embolisation ONYX dans le traitement des fistules artérioveineuses durales intracrâniennes ;
- les résultats intermédiaires de l'étude post-inscription demandée par la CNEDiMTS.

❶ L'étude américaine de Robinov et al monocentrique rétrospective incluait 53 patients consécutifs (56 fistules artérioveineuses durales (FAVd)) ayant une fistule artérioveineuse dure intracrânienne, entre novembre 2003 et novembre 2008 :

- 21 FAVd étaient embolisées à l'aide d'une colle à base de cyanoacrylate : 21 patients : 16 hommes et 5 femmes d'âge moyen 60,9 ans, 19 patients ont une fistule de stade III ou IV et 2 de type IIa+b selon Classification Cognard,
- 35 FAVd embolisées à l'aide d'ONYX : 34 patients : 20 hommes et 14 femmes d'âge moyen 56,1 ans, 23 fistule de stade III ou IV, 3 lésions de stade I et 2 de type IIa selon Classification Cognard.

Une angiographie de suivi a été réalisée après l'embolisation de chaque FAVd, puis 3 mois après.

Dans le groupe N-BCA, 27 embolisations ont été réalisées (1,23 par patient).

Dans le groupe ONYX, 54 embolisations ont été réalisées (1,54 par patient).

Les résultats sont décrits dans le tableau 6.

Tableau 6 : Résultats angiographiques de l'étude Robinov et al

	Nombre de FAVd	Taux d'occlusion initial	Taux d'occlusion à 3 mois	Chirurgie post-embolisation	Occlusion incomplète	FAVd récurrente
n-BCA	21	7	7	11	3	0
ONYX	35	29*	27 (+ 2)**	4***	2	1

*p = 0,0004

** p = 0,0018

*** p = 0,0015

Les principaux évènements indésirables rapportés sont décrits dans le tableau 7.

Tableau 7 : Complications rapportées dans l'étude Robinov et al

Complications	Décès	neurologique majeure	neurologique mineure	Systémique	Technique
n-BCA	1	2*	1**	2***	4****
ONYX	0	3 ⁺	0	3++	4+++

*hémorragie du lobe temporal ayant causé un état de mal épileptique réfractaire et décès du patient, crises d'épilepsie et un accident vasculaire cérébral (AVC)

** Complication neurologique majeure

*** embolie pulmonaire

**** dissection asymptomatique de la carotide interne (n=1), dissection asymptomatique de l'artère vertébrale gauche (n=1), perforations persistantes de l'artère cérébrale antérieure (n=1)

+ Paralysie du nerf facial après l'embolisation (n=2), blessure du nerf trijumeau (n=1)

++ Asystolie (n=1), caillot dans l'artère carotide externe (asymptomatique) (n=1), crise d'épilepsie après un angiogramme de suivi (n=1)

+++ Perforation du microcathéter (n=2), dissection de l'artère carotide externe (n=1), dissection de l'artère vertébrale droite (n=1)

Les limites de cette étude résident dans le caractère rétrospectif de cette étude, les groupes de patients comparés sont inclus de manière consécutive.

²⁴ Rabinov JD, Yoo a. J, Ogilvy CS, Carter BS, Hirsch J a. ONYX versus n-BCA for embolization of cranial dural arteriovenous fistulas. J Neurointerv Surg. 2012;306–10.

²⁵ Hu YC, Newman CB, Dashti SR, Albuquerque FC, McDougall CG. Cranial dural arteriovenous fistula: transarterial Onyx embolization experience and technical nuances. J Neurointerv Surg [Internet]. 2011;3(1):5–13.

② L'étude américaine de Hu et al/ avait pour objectif de rapporter l'expérience d'un centre dans la prise en charge de FAVd. Tous les patients traités avec ONYX étaient inclus. Entre octobre 2005 et novembre 2009, 50 patients (35 hommes et 15 femmes ; d'âge moyen 56 ± 13 ans) consécutifs étaient inclus. 76 procédures d'embolisation (70 avec ONYX) ont été réalisées pour traiter 63 FAVd.

ONYX était utilisé comme agent d'embolisation primaire pour 47 des 76 procédures d'embolisation réalisées. Chez 33 patients (soit 37 FAVd), ONYX était utilisé dans 39 procédures comme seul agent d'embolisation, sans aucun autre traitement adjuvant. Dans les autres cas, ONYX était associé à des microspires ($n = 7$), de la colle cyanoacrylate ($n = 5$), des ballonnets ($n = 2$), des stents ($n = 1$), voire à l'association des dispositifs précités.

Une guérison complète évaluée par angiographie était obtenue pour 79 % ($n=50$) des FAVd après traitement par ONYX, avec un suivi médian de 5 mois (3 – 25 mois), avec ou sans traitement endovasculaire adjuvant.

Pour les FAVd qui n'ont pu être totalement guéries après traitement par voie endovasculaire ($n = 13$ (11 patients)), 5 ont été traitées par micro-chirurgie et 4 ont été traitées par radiochirurgie. Trois (3) patients ayant 3 FAVd ont été perdus de vue et 1 patient a refusé les angiographies supplémentaires ; son état étant stable cliniquement.

Pour les 37 FAVd traitées exclusivement par ONYX, la guérison complète était obtenue pour 32 (87 %) FAVd (29 patients).

Parmi les 76 procédures d'embolisation, 6 complications périprocédurales sont survenues chez 4 (8 %) patients :

- accident vasculaire cérébral symptomatique entraînant une difficulté à parler, qui s'est résolue après une thérapie,
- paralysie persistante du nerf crânien, qui s'est améliorée lors du suivi,
- fistule avec 3 complications asymptomatiques.

Les limites de cette étude résident dans son caractère rétrospectif et monocentrique induisant des biais de recrutement.

③ Les résultats intermédiaires du registre post-inscription, multicentrique, prospectif sous forme de rapport d'étude sont fournis dans le dossier. Cette étude avait pour objectif d'évaluer la sécurité à 1 mois et la performance à 3-6 mois post dernière embolisation du traitement des FAVd par embolisation avec ONYX associé ou non à d'autres produits d'embolisation (colle à base de cyanoacrylates, coils, ballon ou autres).

Les patients âgés de plus de 18 ans et ayant une FAVd n'ayant jamais été traitée et devant être traitée par embolisation étaient inclus dans l'étude.

Un comité d'experts a été mis en place pour une évaluation indépendante des résultats de procédures et de contrôles angiographiques pour tous les patients de l'étude (Core Lab).

Les critères de jugement principaux sont :

- Le nombre d'événements indésirables liés au dispositif ou à la procédure (ayant entraîné un décès ou non) à 1 mois après embolisation seule,
- Le taux de guérison à 3-6 mois²⁶,
- L'évaluation angiographique 3-6 mois après dernière embolisation.
- L'évolution clinique (amélioré/stable/dégradé) du patient :

²⁶ Ce taux est défini en fonction du type de fistule :

- La guérison de la FAVd > IIa est l'absence de retour veineux sur angiographie à 3-6 mois après la dernière embolisation. Chez le patient âgé l'évaluation pourra se faire par Angio-IRM.
- La guérison pour les FAVd I ou IIa est basée sur l'amélioration clinique du patient évaluée par auto-questionnaire QOL, évolution des symptômes présents pré-traitement (amélioré/stable/dégradé) et du mRS / WFNS 3-6 mois après la dernière embolisation.

Chez le patient âgé ou si la fistule est bénigne l'évaluation se fera par Angio-IRM.

- 1 mois (possible par téléphone) après le premier et le dernier traitement par embolisation par rapport à son état pré-traitement, à l'inclusion
- patient 3-6 mois (lors du contrôle angiographique) après embolisation par rapport à son état à 1 mois (suivi téléphonique ou visite) et évaluation neurologique via le score de Rankin modifié (mRS) par un médecin certifié par rapport au score évalué à l'inclusion.

centres sur ■ avaient acceptés de participer à l'étude : ■ centres étaient intégrés à l'étude en tant que Core lab (comité d'experts indépendants) et ne pouvaient donc pas être des centres investigateurs, ■ centres avaient soit refusés ou n'avaient jamais donné suite malgré les relances effectuées.

La population incluse est constituée de patients remplissant les critères d'inclusion/exclusion du protocole, avec intention de traiter leur FAVd à l'ONYX, associé ou non à d'autres produits d'embolisation, et ayant consenti à la collecte et à l'utilisation de leurs données.

En le 16 juillet 2013 et le 1^{er} décembre 2015, ■ patients ont été sélectionnés et ■²⁷ patients (■ fistules) (■ hommes et ■ femmes âgés en moyenne de ■ ans) ont été inclus dans l'étude et analysés.

Une seule procédure a été réalisée chez ■ patients et ■ procédures chez ■ patients.

■ FAVd a été traitée chez ■ des patients, ■ FAVd chez ■ des patients et ■ FAVd chez ■ patient. ■ FAVd était traitée par ONYX seul ou en association avec un autre produit d'embolisation chez ■ et ■ FAVd chez ■ des patients.

Les manifestations cliniques à l'inclusion étaient une hémorragie cérébrale ■ : ■ patients avaient une hémorragie sous arachnoïdienne, ■ patients une hémorragie sous-durale). La FAVd s'est révélée par un infarctus veineux dans ■ des cas. Les patients étaient asymptomatiques dans ■ des cas.

Les autres symptômes révélateurs de la FAVd sont notamment un acouphène pulsatile ■, des céphalées ■ ou des symptômes visuels ou oculomoteurs ■ une épilepsie ■ des vertiges ■

Les caractéristiques des FAVd sont décrites dans le tableau 8.

Tableau 8 : Caractéristiques des FAVd incluses dans l'étude post-inscription

Type de la FAVd	Patients inclus (N=■ FAVd)*	Patients exclus (N=■)*
Type I	■	■
Type IIa	■	■
Type IIb	■	■
Type IIa+b	■	■
Type III	■	■
Type IV	■	■
Type V	■	■
<i>*Donnée manquante au 30 juin 2015</i>	■	■

Le nombre d'artères embolisées était de ■, et le nombre de veines ■ au cours de la première procédure, ■ artères et ■ veine au cours d'une deuxième procédure.

²⁷ 53 patients exclus pour : non-respect de critères d'inclusion/exclusion, décision finale de ne pas traiter par ONYX, refus de consentement ou autre critère de non-inclusion, dont 43 étaient traités autrement que par embolisation avec Onyx, absence d'accord du patient pour la collecte de ses données (n=5), recueil difficile des données de suivi (n=1), autres (n=4)

Au cours de la première procédure le volume moyen d'ONYX utilisé était de [REDACTED] ml (données disponibles pour [REDACTED] artères ou veines embolisées).

Efficacité

- Évaluation angiographique et taux de guérison 3 à 6 mois post-embolisation (tableau 9)

Tableau 9 : Angiographies en post-procédure immédiat évaluées par les investigateurs % (nombre de FAVd).

	Résultats angiographiques immédiatement après procédure (investigateurs) Après dernière embolisation (N=[REDACTED])	3- 6 mois après procédure (core lab) N = [REDACTED]
Guérison / occlusion complète	[REDACTED]	[REDACTED]
Occlusion partielle / Shunt résiduel	[REDACTED]	
Shunt résiduel ≤ IIa		[REDACTED]
Shunt résiduel > IIa		[REDACTED]
Échec thérapeutique ou décision de ne pas traiter	[REDACTED]	[REDACTED]
Données manquantes au 30 juin 2015	[REDACTED]	[REDACTED]

Sécurité

Seuls les événements indésirables déclarés par les centres investigateurs seront décrits ci-après. La revue de ces événements par un comité indépendant n'a pas encore été réalisée.

[REDACTED] complications périprocédurales ([REDACTED]) ont été rapportées : [REDACTED] patient a eu une dissection (rupture artérielle), la cathéter était bloqué, cassé ou occlus chez [REDACTED] patients ([REDACTED] au cours de la première procédure sans conséquence clinique et [REDACTED] au cours de la 2^{ème} procédure entraînant une conséquence clinique), [REDACTED] migration veineuse chez [REDACTED] patient, [REDACTED] migration artérielle chez [REDACTED] patient, [REDACTED] hémorragie chez [REDACTED] patients, [REDACTED] patient a eu [REDACTED] hydrocéphalie, [REDACTED] extravasation chez [REDACTED] patient

[REDACTED] événements indésirables sont [REDACTED] événements indésirables graves (EIG) ont été rapportés sur les [REDACTED] patients inclus, dont [REDACTED] sont liés à la procédure d'embolisation ou au dispositif ([REDACTED] étaient probablement ou possiblement liés à ONYX) :

- EIG étaient encore en cours à la date du gel de la base : [REDACTED]
- EIG ont été résolus avec séquelle : [REDACTED]
- événements ont été résolus sans séquelle pour les patients [REDACTED]

[REDACTED] événements indésirables considérés comme non graves ont été rapportés comme liés à la procédure d'embolisation ou au dispositif par les investigateurs.

[REDACTED] décès ont été signalés : [REDACTED].

Une description des résultats préliminaires est disponible. La Commission attend ainsi les résultats définitifs de cette étude post-inscription.

04.1.1.3. MATERIOVIGILANCE

Selon les données fournies par le fabricant, entre le 1^{er} janvier 2009 au 30 septembre 2015, ■ événements indésirables relatifs au liquide d'embolisation ONYX dans les indications FAVd et MAVc ont été notifiés aux autorités compétentes européennes.

Les événements déclarés étaient les suivants :

- Douleurs musculaires dans les 4 membres chez le même patient ■
- Hémiparésie ■,
- Absence de détachement de l'extrémité du micro-cathéter ■
- Surdité ■
- Cathéter resté coincé ■ ayant entraîné des troubles visuels,
- Fuite du microcathéter ■ sans conséquence pour le patient,
- Hématome avec ataxie ■
- Extravasation ■
- Retard dans la migration du liquide d'embolisation ■ sans conséquence pour le patient,
- Migration du liquide d'embolisation dans l'artère hématique ■ sans conséquence pour le patient.

Un total de ■ flacons d'ONYX a été distribué en Allemagne, Espagne, France, Italie et Royaume-Uni entre 2012 et 2014.

Parmi les  v nements indésirables sus-mentionnés, ■ d'entre eux ont été rapportés à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) entre le 1^{er} janvier 2009 et le 30 septembre 2015.

Un total de ■ flacons d'ONYX a été distribué sur le marché français entre 2012 et 2014.

Aucun signalement relatif à l'agent d'embolisation ONYX n'a fait l'objet d'une mesure de sécurité ou de rappel de produits auprès de l'ANSM.

Au total, par rapport à la précédente évaluation ont été fournis:

- *Dans le traitement des MAVc, 4 nouvelles études cliniques (dont les résultats préliminaires de l'étude post-inscription).*
- *Dans le traitement des FAVd, 3 nouvelles études (dont les résultats préliminaires de l'étude post-inscription).*

La Commission estime que le rapport effet thérapeutique/effets indésirables du de l'implant d'embolisation ONYX est favorable dans les 2 indications revendiquées.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

- Malformations artério-veineuses cérébrales

Les malformations artério-veineuses cérébrales peuvent être prises en charge au moyen de 4 options thérapeutiques :

- Abstention et surveillance,
- Excision chirurgicale (microchirurgie),
- Embolisation vasculaire,
- Radio-chirurgie stéréotaxique.

En fonction des situations cliniques rencontrées, ces quatre options peuvent être utilisées seules ou combinées entre elles²⁸.

Le traitement des MAVcs a pour objectif d'oblitérer la malformation afin de prévenir ou d'éviter le risque hémorragique et les symptômes associés aux MAVcs (épilepsie, céphalées, déficit fonctionnel). Une élimination sub-totale de la malformation ne confère aucune protection contre une hémorragie ultérieure.

Le choix de l'option thérapeutique pour une MAVc²⁹ doit tenir compte dans tous les cas :

- de l'âge du patient ;
- du mode de révélation de la malformation (hémorragie, épilepsie, céphalées, découverte fortuite) ;
- de la situation clinique du patient ;
- des caractéristiques topographiques de la MAVc (superficielle ou profonde), de la forme, du volume, de l'angio-architecture et de l'expertise de l'équipe dans les différentes techniques ;
- de l'existence éventuelle de facteurs de risque hémorragique (anévrisme péri ou intranidal, plicature veineuse, etc.) ;
- de l'espérance de vie du patient.

Les emboles liquides sont les implants de référence dans le traitement par embolisation des MAVcs. Il en existe 2 grands types :

- les agents d'embolisation liquide agissant par précipitation (ONYX),
- les liquides polymérisables (colles à base de n-butyl-cyanoacrylate),

Les autres implants d'embolisation solides (microspires, ballonnets), les microsphères, ne sont pas habituellement utilisés dans les MAVcs.

– Fistules artérioveineuses dures intracrâniennes

En fonction du type de drainage veineux, le traitement a soit un but symptomatique visant à supprimer ou diminuer l'intensité d'un symptôme, soit un but préventif visant à éviter la survenue ou la récurrence d'un accident neurologique central. Un traitement préventif nécessite d'obtenir la cure anatomique de la fistule, ce qui n'est pas toujours nécessaire lorsque le traitement est à visée symptomatique³⁰.

La décision thérapeutique dépendra du statut clinique du patient.

Les traitements disponibles sont¹² :

- le traitement chirurgical : il n'est indiqué que pour des fistules de faible débit se drainant directement dans une veine leptoméningée,
- le traitement par radio-chirurgie stéréotaxique : elle est très peu utilisée,
- l'embolisation : soit par voie artérielle (occlusion des communications artérioveineuses en injectant différents matériaux d'embolisation dans les artères afférentes), soit par voie veineuse (occlusion du compartiment veineux dans lequel converge les communications artério-veineuses).
- l'abstention thérapeutique.

Les agents d'embolisation peuvent être :

- les agents d'embolisation liquide agissant par précipitation (ONYX),
- les liquides polymérisables (colles à base de n-butyl-cyanoacrylate).

En conclusion, la Commission considère que le dispositif d'embolisation ONYX a une place dans la prise en charge des fistules artérioveineuses dures intracrâniennes et des malformations artérioveineuses cérébrales.

²⁸ Ogilvy CS. et al. Recommendations for the management of intracranial arteriovenous malformations: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Stroke Association. *Stroke* 2001 ; 32 : 1458-1471

²⁹ « Place de l'irradiation intracrânienne en conditions stéréotaxiques (radiochirurgie et radiothérapie stéréotaxique dans le traitement de pathologies non cancéreuses les malformations artério-veineuses, rapport HAS 2011. mailto:http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201112/rapport_tome_iv_radiotherapie_malformations_arterieveineuses_cerebrales_cm.pdf

³⁰ Houdart E ; et al. Les fistules artérioveineuses dures intracrâniennes, *La lettre du neurologue*, 2003 vol 7, n°10 : 335 – 339.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données fournies, les données disponibles confirment l'intérêt de l'implant d'embolisation ONYX pour l'embolisation des malformations artério-veineuses cérébrales dont l'angio-architecture le permet (le nidus est compact et visible à l'imagerie, le reflux d'ONYX le long du cathéter dans l'artère afférente est possible) et pour l'embolisation des fistules artérioveineuses dures intracrâniennes.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

– Fistules artérioveineuses dures intracrâniennes

Les fistules artérioveineuses dures (FAVd) intracrâniennes sont définies comme des communications artérioveineuses siégeant dans l'épaisseur de la dure-mère du crâne, entre des artères dures et des sinus dures, des veines méningées ou des veines corticales.

Le risque évolutif de ces fistules dépend du type de drainage veineux. Les lésions provoquant des symptômes oculaires, des acouphènes pulsatiles, des bruits et/ou des déficits localisés des nerfs crâniens sont considérées comme bénignes ; en revanche, les lésions à l'origine d'hémorragies intracrâniennes et de déficits neurologiques non hémorragiques sont considérées comme agressives.

La classification des fistules artérioveineuses dures cérébrales retenue est celle décrite par Cognard et al³¹. Elle est fonction du drainage veineux de la malformation. On distingue :

- Les fistules de type I (41 %) se drainent directement dans un sinus dans le sens normal du flux. Elles se présentent par des symptômes mineurs (acouphènes pulsatiles synchrones avec les battements cardiaques et cédant à la compression rétro-auriculaire (artère occipitale), parfois céphalées, sans risque hémorragique)
- Les fistules de type II se drainent aussi dans un sinus, mais gênent le retour encéphalique de façon globale ou locale :
 - Type II/a (13 %) : ces fistules se drainent directement dans un sinus mais soit du fait d'une sténose ou d'une occlusion du sinus en aval, soit du fait d'un très haut débit, le retour veineux s'effectue à contre-courant dans le sinus transverse controlatéral, le sinus droit ou le sinus longitudinal supérieur. Ceci peut provoquer une gêne au drainage veineux de l'encéphale et entraîner une symptomatologie d'hypertension intracrânienne : céphalées, éclipses visuelles, baisse de l'acuité visuelle parfois dramatique, diplopie par atteinte du VI, œdème papillaire et/ou atrophie optique.
 - Type II/b (5 %) : elles se drainent dans un sinus puis dans des veines corticales. Il existe souvent une occlusion du sinus en aval de la fistule mais parfois aussi en amont et les veines corticales constituent alors la seule issue veineuse. Elles entraînent des risques de symptômes neurologiques focaux par hyperpression veineuse dans le territoire cérébral drainé par la ou les veine(s) artérialisée(s). Ces symptômes sont soit fonctionnels (crise comitiale par hyperpression veineuse), soit ischémiques (déficit par infarctus veineux), soit hémorragiques (10 % des cas).

Type II/a+b (9%) : le retour veineux s'effectue à contre-courant dans les sinus et dans les veines corticales. Cinquante-trois pourcent des cas présentent une hypertension intracrânienne, une hémorragie, un déficit neurologique ou des crises comitiales

- Les fistules dures de type III (12 %) et IV (14 %) se drainent directement dans une veine corticale. Elles peuvent être situées dans la paroi d'un sinus dural ou à distance des sinus dures (fistule de l'étage antérieur de la base du crâne, de la tente du cervelet, du trou occipital). La présence d'anomalie de la veine de drainage (ectasies et sténoses) définit les FAVd de type IV. 76 % des cas présentent un symptôme grave ou

³¹ C Cognard, YP Gobin, L Pierot et al, Cerebral Dural arteriovenous fistulas :clinical and angiographic correlation with a revised classification of venous drainage, Radiology 1995 ; 194 : 671 – 680

menaçant et 33 % une hémorragie pour les FAVd de type III et 97 % des patients ont un symptôme grave ou menaçant et 70 % une hémorragie pour les FAVd de type IV.

- Enfin, les fistules dures de type V se drainent dans des veines spinales. Le risque hémorragique et neurologique est similaire à celui des fistules dures de type III ou IV. Cinquante pourcent des patients ont une myélopathie progressive.

Les malformations artério-veineuses et fistules artérioveineuses dures intracrâniennes 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

– Malformations artérioveineuses cérébrales

L'incidence et la prévalence des malformations artério-veineuses cérébrales ne sont pas connues précisément.

La prévalence des MAVcs est difficile à estimer : l'étude rétrospective menée en Ecosse estimait la prévalence à 18 pour 100 000 habitants³².

L'incidence des MAVcs est comprise entre 1,1 et 1,3 pour 100 000 patients par an^{11, 33}

- L'incidence des MAVcs estimée dans l'étude de cohorte rétrospective menée en Ecosse³⁴ est comprise entre 1,12/100 000 habitants et 1,13 et 1,23/100 000 habitants par an.
- L'incidence estimée dans l'étude The New York Islands AVM Study³⁵ était de 1,34 / 100 000 habitants/an.

Les taux d'incidences des autres symptômes associés à des MAVcs non rompues sont inconnus³⁶.

– Fistules artérioveineuses dures intracrâniennes

Elles représentent environ 10 à 15 % de toutes les anomalies artérioveineuses intracrâniennes³⁷.

04.2.3. IMPACT

ONYX répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

ONYX présente un intérêt pour la santé publique, compte tenu du caractère de gravité des malformations artérioveineuses cérébrales et des fistules artérioveineuses dures intracrâniennes

En conclusion, au vu des données fournies La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le service rendu du dispositif d'embolisation ONYX est suffisant pour le renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale pour :

³² 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.

³³ 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, Minnesota. J Neurosurg. 1996 ; 85 ; 29 - 32

³⁴ Al-Shahi, Stapf C., The prognosis and treatment of arteriovenous malformations of the brain. Practical Neurology, 2005, 5, 194 – 205;

³⁵ Stapf C., Mast H., Sciacca RR, Berenstein A. et al The New York Islands AVM Study : Design, Study Progress and initial results. Stroke 2003 ; 34 ; e29 – e33.

³⁶ Stapf C . The neurology of cerebral arteriovenous malformations. Rev Neurol 2006 ; 162 : 12, 1189 – 1203.

³⁷ 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)

- l'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
- l'embolisation des fistules artérioveineuses dures intracrâniennes.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

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

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).

06 AMÉLIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)

Les comparateurs retenus sont les colles à base de cyanoacrylates

06.2. NIVEAU(X) D'ASR

La Commission souligne que la qualité méthodologique des données comparatives disponibles ne permet pas d'établir la supériorité du dispositif d'embolisation ONYX par rapport au n-butyl-cyanoacrylate.

Cependant, les experts rapportent une amélioration des conditions d'utilisation (réduction du risque d'adhésion du microcathéter à la malformation, amélioration de la capacité à contrôler l'endroit où va le polymère, diminution du risque de passage veineux) par rapport aux colles à base n-butyl-cyanoacrylate. Ces avantages semblent particulièrement importants dans le traitement des fistules artérioveineuses dures.

Au total, la Commission s'est prononcée :

- pour une amélioration du Service rendu mineure (ASR IV) du dispositif d'embolisation ONYX par rapport aux colles à base de cyanoacrylate dans le traitement des malformations artérioveineuses cérébrales.

- pour une amélioration du Service rendu modérée (ASR III) du dispositif d'embolisation ONYX par rapport aux colles à base de cyanoacrylate dans le traitement des fistules artérioveineuses dures intracrâniennes.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Le renouvellement sera subordonné à la transmission des résultats définitifs :

- Pour les fistules artério-veineuses dures intracrâniennes, d'une étude observationnelle prospective, multicentrique chez les patients traités par ONYX. Cette étude aura pour objectif d'évaluer la morbi-mortalité à 1 mois du traitement des FAVds et le taux de guérison à 1 an évalué par les résultats anatomiques à 1 an (mesurés par angiographie).
- Pour les MAVc, d'une étude observationnelle prospective, multicentrique chez les patients traités par ONYX ou par les colles à base de cyanoacrylates. Cette étude aura pour objectif d'évaluer la morbi-mortalité à 1 mois du traitement des MAVcs et le taux d'occlusion de la MAVc 1 an après embolisation seule.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

La commission ne dispose pas de données épidémiologiques fiables concernant les malformations artério-veineuses cérébrales et les fistules artério-veineuses dures intracrâniennes.

Les experts consultés estiment que la population cible de ONYX pour le traitement des MAVcs est de l'ordre de 800 à 1 000 patients par an. L'analyse des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) par actes classants est la suivante :

Acte	2012	2013	2014
MAVc : EASF004, EASF014, EASF012	1074	1 172	1 076
FAVd : EASF005, EASF006, EASF009, EASF015	471	517	484

Ces données prennent en compte le nombre de procédures réalisées par an, il est à noter que plusieurs sessions d'embolisation sont nécessaires pour traiter un patient.

Les données de l'ATIH, résumant le nombre de flacons d'ONYX et d'ONYX LES utilisés (sans distinction des indications périphériques ou centrales) en 2011, 2012, 2013 et 2014 dans les établissements publics et privés sont décrites dans le tableau ci-dessous :

Public	2011		2012		2013		2014	
	Public	Privé	Public	Privé	Public	Privé	Public	Privé
IMPLANT D'EMBOLISATION LIQUIDE, EV3, ONYX 18 OU ONYX LES 18.	1 177	14	3 244	44	2 618	28	2 979	62
IMPLANT D'EMBOLISATION LIQUIDE, EV3, ONYX 20.	121	0	185	1	129	0	67	0
IMPLANT D'EMBOLISATION LIQUIDE, EV3, ONYX 34 OU ONYX LES 34.	164	1	205	1	201	0	254	46
Total	1432	15	3 634	46	2 948	28	3 300	108

La population cible peut être estimée au maximum à environ 1500 patients.