

AVIS SUR LES DISPOSITIFS MÉDICAUX

p48 MW

Stent intracrânien auto-expansible à largage contrôlé (dit stent flow diverter)

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 6 décembre 2022

Faisant suite à l'examen du 20 septembre 2022, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 4 octobre 2022. Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 22 novembre 2022. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 6 décembre 2022.

Demandeur / Fabricant : PHENOX GmbH (Allemagne)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2.](#)

L'essentiel

Indications retenues	<p>Prise en charge des anévrismes intracrâniens non rompus avec un risque de rupture spontanée supérieur au risque de la procédure 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).</p> <p>Ces éléments (risque de rupture par rapport au risque de la procédure et inaccessibilité aux thérapeutiques) sont évalués dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire incluant un neuroradiologue interventionnel, un neurochirurgien et un neurologue. La décision finale est une décision partagée avec le patient.</p> <p>Le risque de rupture de l'anévrisme sera estimé notamment sur la base des facteurs de risques vasculaires (tabagisme, alcoolisme, hypertension artérielle, sexe féminin, âge), des antécédents familiaux, de la taille, la forme et la localisation de l'anévrisme.</p>
Service attendu (SA)	Suffisant
Comparateur retenu	Le flow diverter de la gamme antérieure, p64.
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	Jusqu'à la fin de prise en charge de p64 (31 décembre 2026).

<p>Données analysées</p>	<p>Données non spécifiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Avis de la CNEDiMTS du 20/07/2021 relatif à p64 (version antérieure).
<p>Éléments conditionnant le Service attendu (SA)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Spécifications techniques - Modalités de prescription et d'utilisation 	<p>Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.</p> <p>Celles mentionnées au chapitre 5.2.</p> <p>IRM compatibilité</p> <p>Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable p48 MW est IRM compatible sous conditions, décrites au chapitre 5.2.</p>
<p>Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription</p>	<p>Dans son avis du 20/07/2021, la CNEDiMTS avait subordonné le renouvellement d'inscription du flow diverter p64 (gamme antérieure) à la transmission de résultats d'une étude observationnelle avec collecte prospective des données exhaustive ayant pour objectif principal d'évaluer la morbi-mortalité à 1 an. La CNEDiMTS souhaitait par ailleurs connaître les caractéristiques des anévrismes traités et disposer d'un suivi neurologique à 1 an.</p> <p>Pour cette évolution de gamme, la CNEDiMTS formule également une demande d'étude de suivi spécifique. Ainsi, la CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription du flow diverter p48 MW à la transmission des résultats d'une étude observationnelle avec collecte prospective des données exhaustive ayant le même objectif principal que celui attendu dans l'étude relative au flow diverter p64.</p>
<p>Population cible</p>	<p>En l'absence de données épidémiologiques spécifiques à l'indication retenue, la population cible du flow diverter p48 MW ne peut être estimée. À titre d'information, la population rejointe des patients traités par flow diverters augmente depuis 2017 et est estimée au maximum à 1 530 patients en 2021.</p>

Avis 2 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et références	4
1.3 Conditionnement	4
1.4 Revendications du demandeur	4
2. Historique du remboursement	5
3. Caractéristiques du produit	5
3.1 Marquage CE	5
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	7
3.4 Actes associés	7
4. Service attendu (SA)	7
4.1 Intérêt du produit	7
4.2 Intérêt de santé publique	11
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	12
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	12
5.1 Spécifications techniques minimales	12
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	12
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	13
6.1 Comparateur retenu	13
6.2 Niveau d'ASA	13
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	14
8. Durée d'inscription proposée	14
9. Population cible	14

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – décembre 2022

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande 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).

1.2 Modèles et références

Les références du flow diverter p48 MW sont construites de la manière suivante :

P48 – MW – XX0 – YY

Où :

- P48 – MW = Nom du dispositif
- XX0 = Diamètre de vaisseau maximale en X,X mm (compris entre 3,0 et 5,0 mm)
- YY = Longueur (longueur comprise entre 9,0 et 30,0 mm)

L'ensemble des références faisant l'objet de la demande d'inscription sont rapportées dans le tableau suivant :

Références		Diamètre de vaisseau maximal (mm)	
		2,0	3,0
Longueur (mm)	7	P48-MW-200-7	P48-MW-300-7
	9	P48-MW-200-9	P48-MW-300-9
	12	P48-MW-200-12	P48-MW-300-12
	15	P48-MW-200-15	P48-MW-300-15
	18	-	P48-MW-300-18

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

L'indication revendiquée est la même que celle inscrite à la LPPR pour le flow diverter de la gamme antérieure, p64, à savoir :

Prise en charge des anévrismes intracrâniens non rompus avec un risque de rupture spontanée supérieur au risque de la procédure 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).

Ces éléments (risque de rupture par rapport au risque de la procédure et inaccessibilité aux thérapeutiques) sont évalués dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire incluant un neuroradiologue interventionnel, un neurochirurgien et un neurologue. La décision finale est une décision partagée avec le patient.

Le risque de rupture de l'anévrisme sera estimé notamment sur la base des facteurs de risques vasculaires (tabagisme, alcoolisme, hypertension artérielle, sexe féminin, âge), des antécédents familiaux, de la taille, la forme, la localisation de l'anévrisme.

1.4.2 Comparateur revendiqué

Le comparateur revendiqué est le flow diverter de la gamme antérieure, p64.

1.4.3 ASA revendiquée

Une Amélioration du Service Attendu de niveau V est revendiquée.

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du dispositif p48 MW.

Le dispositif p48 MW est un complément de gamme du flow diverter p64 MW, évalué en septembre dernier par la Commission. Par ailleurs, les dispositifs p64 MW et p48MW sont une évolution de gamme du dispositif p64, évalué en juillet 2021 par la Commission et inscrit sous nom de marque depuis l'arrêté du 16 décembre 2021 (publié au Journal Officiel le 21 décembre 2021)¹.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

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

3.2 Description

Le flow diverter p48 MW est un implant vasculaire tubulaire composé de 48 fils de nitinol entrelacés. Chaque fil renferme un noyau en platine pour garantir une bonne visibilité sous contrôle radioscopique.

Le système de largage de l'implant comporte un marqueur en platine situé sur l'extrémité distale du tube de transport et un autre sur l'extrémité distale du fil-guide mobile pour permettre à l'opérateur de déterminer sa position.

La fixation de l'implant au système d'insertion suit le principe de « blocage par friction » : l'extrémité proximale de l'implant est maintenue entre un tampon en polymère souple (à l'extrémité distale du tube de transport) et une gaine d'introduction, de sorte qu'il est possible de pousser et de tirer l'implant. L'implant est conservé dans une gaine d'introduction puis transféré dans un micro-cathéter d'un diamètre interne de 0,021 pouces (0,53 mm). Un marqueur Fluorosafe blanc sur le tube de transport identifie la position jusqu'à laquelle il est possible de faire progresser le dispositif à l'intérieur du micro-cathéter sans que l'extrémité du dispositif émerge du micro-cathéter.

¹ Arrêté du 16 décembre 2021 relatif à l'inscription du stent intracrânien auto-expansible à largage contrôlé (dit flow diverter) p64 de la société PHENOX au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 21/12/2021 [Journal officiel de la République française - N° 296 du 21 décembre 2021 \(legifrance.gouv.fr\)](https://www.legifrance.gouv.fr/journal-officiel/contenus/296)

L'implant se déploie automatiquement lorsqu'il sort du micro-cathéter. Même après avoir été entièrement déployé dans le vaisseau cible, l'implant peut être entièrement réintroduit dans le micro-cathéter afin de corriger sa position ou de le retirer. Le point de déploiement maximal possible pour récupérer l'implant est indiqué par un marqueur en platine au niveau de l'extrémité distale du tube de transport : tant que le marqueur est situé à l'intérieur du micro-cathéter, l'implant peut être complètement récupéré.

Au même titre que p64 MW (dispositif évalué en septembre dernier par la Commission), p48 MW est un complément de gamme du flow diverter p64. Les évolutions apportées à p48 MW et p64 MW par rapport à p64 portent sur :

- La composition des fils en nitinol avec un noyau en platine plus visibles (DFT « Drawn Filled Tubing ») à l'imagerie que ceux de la gamme précédente (p64)
- La mobilité du fil-guide indépendante de l'implant permettant de mieux contrôler le positionnement du flow diverter lors de son déploiement. Le fil-guide mobile permet également un détachement par principe de verrouillage par friction.
- L'ajout d'un marqueur visible sur le tube de transport qui facilite le repérage de la position jusqu'à laquelle il est possible de poser le flow diverter à l'intérieur du micro-cathéter sans recourir à la fluoroscopie.
- La compatibilité avec un micro-cathéter de 0,021". La compatibilité avec un micro-cathéter de plus petite taille permet d'améliorer la sécurité pour les déploiements dans les régions anatomiques intracrâniennes les plus tortueuses et sensibles.

Cependant, p48 MW se distingue de p64 MW par des dimensions réduites et par son nombre de fils. Ces deux dispositifs ont respectivement 48 et 64 fils.

L'ensemble des différences entre les dispositifs p48 MW, p64 MW et p64 est rapporté dans le tableau suivant :

	P48 MW	P64 MW	P64
Matériau	Fils en nitinol avec un noyau en platine (DFT « drawn filled tubing »)		Fils de nitinol associés à des fils de platine
Nombre de fils	48 fils	64 fils	64 fils
Radio-marqueurs	<ul style="list-style-type: none"> - L'ensemble des fils sont radio-opaques grâce à un noyau en platine - 2 marqueurs en platine sur le système d'insertion - 1 marqueur visible (fluorosafe) sur le tube de transport 		<ul style="list-style-type: none"> - 8 marqueurs proximaux en platine - 2 brins hélicoïdaux en platine - 2 marqueurs en platine sur le système d'insertion
Mobilité du fil-guide	Oui		Non
Détachement du flow diverter	Détachement par principe de verrouillage par friction		Détachement mécanique une fois placé de façon optimale
Dimensions	Diamètre : 2,0 mm et 3,0 mm Longueur : 7 mm à 18 mm	Diamètre : 3,0 mm à 5,0 mm Longueur : 9 mm à 30 mm	Diamètre : 2,50 mm à 5,0 mm Longueur : 9 mm à 36 mm

Compatibilité cathéter	<p>Compatible avec les micro-cathéters de 0,021" (0,53 mm) de diamètre interne, tels que :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rebar-18 (Medtronic) 	<p>Compatible avec les micro-cathéters de 0,027" (0,69 mm) de diamètre interne, tels que :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ReVerse 27 (Reverse Medical/Covidien/Medtronic) - EXCELSIOR XT-27 (Stryker Neurovascular) - HEADWAY 27 (Microvention) - MARKSMAN (ev3/Covidien/Medtronic)
-------------------------------	---	---

3.3 Fonctions assurées

Redirection du flux sanguin au niveau du vaisseau porteur de l'anévrisme, induisant la stagnation et la thrombose du sang dans l'anévrisme. Ce dispositif peut être utilisé seul ou en association avec des microspires.

3.4 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 70, 30/06/2022), les actes associés à la pose d'un flow diverter sont référencés sous le chapitre « Occlusion et exclusion d'anévrisme artériel intracrânien ».

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

4. Service attendu (SA)

4.1 Intérêt du produit

4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

4.1.1.1 Rappel de l'avis précédemment émis par la commission

p48 MW est un complément de gamme du flow diverter p64 MW évalué en septembre par la Commission. Par ailleurs, les dispositifs p64 MW et p48MW sont une évolution de gamme du dispositif p64.

- Dans son avis du 20/07/2021² relatif au flow diverter p64, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau V par rapport aux autres flow diverters inscrits sur la LPPR dans des indications identiques, sur la base de l'étude suivante :

² Avis de la Commission du 20/07/2021 relatif à p64, stent intracrânien auto-expansible à largage contrôlé (dit stent flow diverter). HAS ; 2021. <http://www.has-sante.fr>

- L'étude Diversion p64, spécifique de p64, avec collecte prospective des données, multicentrique, simple bras, non randomisée, post-commercialisation ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du flow diverter p64 dans le traitement des anévrismes intracrâniens non rompus et rompus localisés dans la circulation antérieure a été analysée. Quatre cent cinquante patients étaient inclus avec un suivi de 1 an.
- Dans son avis du 20/09/2022³ relatif au flow diverter p64 MW, la Commission a considéré que les modifications apportées au dispositif p64 (gamme antérieure) n'étaient pas de nature à remettre en cause son effet thérapeutique et donc l'extrapolation des données ayant conduit à son inscription en faveur du flow diverter p64 MW. La commission s'est ainsi prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau V par rapport à p64.

4.1.1.2 Données spécifiques

Dix séries de cas^{4,5,6,7,8,9,10,11,12et13}, relatives au flow diverter p48 MW, ont été fournies. Aucune de ces études n'ont été retenues par la Commission en raison de leur faible qualité méthodologique :

- La majorité d'entre elles^{4,5,8,9,10,11,12 et 13} ont inclus un très faible nombre de patients (1 à 12 patients).
- Il s'agit principalement d'études monocentriques^{4,5,6,7,8,9,10,11 et 12} ne permettant pas l'extrapolation des résultats.
- Pour l'ensemble de ces études, le recueil des données est rétrospectif et ne permet pas d'exclure un biais de sélection
- Aucun critère de jugement n'a été défini dans chacune de ces études.

³ Avis de la Commission du 20/09/2022 relatif à p64 MW stent intracrânien auto-expansible à largage contrôlé (dit stent flow diverter). HAS ; 2022. <http://www.has-sante.fr>

⁴ Bhogal P, Chudyk J, Bleise C, Lylyk I, Henkes H, Lylyk P. The use of flow diverters to treat aneurysms of the posterior inferior cerebellar artery: Report of three cases. *Interv Neuroradiol.* 2018 Oct;24(5):489-498

⁵ Bhogal P, AlMatter M, Hellstern V, Pérez MA, Lehmborg J, Ganslandt O, et al. Basilar artery perforator aneurysms: Report of 9 cases and review of the literature. *J Clin Neurosci.* 2019 May;63:122-129

⁶ AlMatter M, Henkes E, Sirakov A, Aguilar Pérez M, Hellstern V, Serna Candel C, et al. The p48 MW flow modulation device for treatment of unruptured, saccular intracranial aneurysms: a single center experience from 77 consecutive aneurysms. *CVIR Endovasc.* 2020 Aug 9;3(1):39.

⁷ Bhogal P, Bleise C, Chudyk J, Lylyk I, Viso R, Perez N, et al. The p48MW Flow Diverter-Initial Human Experience. *Clin Neuro-radiol.* 2021 Mar;31(1):135-145

⁸ Sirakov A, Aguilar-Perez M, AlMatter M, Henkes H. Complex Wide-necked and Lobulated Aneurysm of the Middle Cerebral Artery Bifurcation : Treatment with a pCONUS2 Neck Bridging Device and p48MW Flow Modulation Device. *Clin Neuroradiol.* 2020 Sep;30(3):633-637

⁹ Sirakov, A., et al., Posterior Communicating Artery Aneurysm: Progressively Enlarging, Symptomatic, and Partially Thrombosed Fusiform True Posterior Communicating Artery Aneurysm, Treated by Coil Occlusion of the Parent Artery and Disconnection of the Posterior Communicating Artery by Parallel Flow Diversion in Two Treatment Sessions; Complete Aneurysm Occlusion, Aneurysm Shrinkage, and Good Clinical Recovery, in *The Aneurysm Casebook: A Guide to Treatment Selection and Technique*, H. Henkes, P. Lylyk, and O. Ganslandt, Editors. 2020, Springer International Publishing: Cham. p. 1-14

¹⁰ Valtorta, A., et al., Anterior Cerebral Artery (A1 Segment) Aneurysm: a Very Small Incidental A1 Aneurysm Treated with p48 Flow Diverter with Good Clinical and Angiographic Outcome, in *The Aneurysm Casebook: A Guide to Treatment Selection and Technique*, H. Henkes, P. Lylyk, and O. Ganslandt, Editors. 2020, Springer International Publishing: Cham. p. 1-9

¹¹ Viso, R., et al., Anterior Cerebral Artery (A1 Segment) Aneurysm: Incidental, Giant, Partly Thrombosed Proximal Anterior Cerebral Artery Aneurysm with Stenosis of the A1 Segment, Treated with a p48 Flow Diverter with Angiographic Exclusion of the Aneurysm and Good Clinical Outcome, in *The Aneurysm Casebook: A Guide to Treatment Selection and Technique*, H. Henkes, P. Lylyk, and O. Ganslandt, Editors. 2020, Springer International Publishing: Cham. p. 525-533

¹² Schob S, Kläver M, Richter C, Scherlach C, Maybaum J, Mucha S, et al. Single-Center Experience With the Bare p48MW Low-Profile Flow Diverter and Its Hydrophilically Covered Version for Treatment of Bifurcation Aneurysms in Distal Segments of the Anterior and Posterior Circulation. *Front Neurol.* 2020 Sep 23;11:1050.

¹³ den Bergh FV, De Beule T, van Rooij WJ, Voormolen MH, Van der Zijden T, Stockx L, et al. The p48 flow diverter: First clinical results in 25 aneurysms in three centers. *Interv Neuroradiol.* 2021 Jun;27(3):339-345.

4.1.1.3 Événements indésirables

Matériorigilance

Les données issues de la matériorigilance transmises par le demandeur, relatives à p48 MW rapportent sur l'ensemble des unités vendues dans le monde entre 2018 et 2021, les taux suivants :

- 0,2% de thromboses intra-stent
- 0,2 % d'AVC ischémiques liés à la formation de thrombus (Dans un des cas, le thrombus était dû à une ouverture insuffisante de p48 MW)
- 0,1 % d'AVC léger à modéré
- 0,1 % de maux de tête modéré
- 0,1 % de perforation distale avec un guide Traxcess

Par ailleurs, aucun décès n'a été reporté.

4.1.1.4 Données manquantes

Des données cliniques exploitables relatives à la sécurité et à l'efficacité du flow diverter p48 MW dans des vaisseaux de petits calibres sont manquantes.

4.1.1.5 Bilan des données

Au total, dix séries de cas ayant pour but d'évaluer la sécurité et l'efficacité du flow diverter p48 MW dans le traitement des anévrismes non rompus ont été fournies. Aucune de ces études n'a été retenue, compte tenu de leurs nombreuses limites méthodologiques qui rendent l'interprétation des résultats difficile.

Le flow diverter p48 MW est un complément de gamme du dispositif p64 MW, dispositif en faveur duquel la Commission a précédemment accepté l'extrapolation des données portant sur p64 (dispositif de la gamme antérieure). p48 MW se distingue de p64 MW par une diminution du nombre de fils (respectivement 48 et 64 fils) et, ainsi, par des dimensions plus réduites permettant d'atteindre des zones vasculaires plus distales. Bien que des données cliniques exploitables soient disponibles uniquement pour le dispositif p64, composé de 64 fils, la Commission accepte également l'extrapolation de ses données en faveur de p48 MW.

Les données de matériorigilance transmises par le demandeur rapportent un taux d'événements rapportés au nombre d'unité vendues de 0,72 % dans le monde entre 2018 et 2021. Aucun décès n'a été reporté.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

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

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

Les flow diverters s'adressent aux patients ayant un anévrisme non rompu justifiant d'un traitement. Les recommandations de l'European Stroke Organisation¹⁴ 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, 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). Ces recommandations se fondent notamment sur les résultats de l'étude ISUIA qui mettent en évidence des taux de rupture des anévrismes intracrâniens compris entre 0 % et 10 % par an, en fonction de la taille de l'anévrisme et de sa localisation.

Les recommandations américaines¹⁵ confirment la place des déviateurs de flux ou flow diverters 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).

Dans certains 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 insuffisants (recanalisation de l'anévrisme...).

La réponse aux anti-agrégants 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-agrégants.

La Commission constate l'absence de consensus quant à l'utilisation des flow diverters dans la prise en charge des anévrismes non rompus.

En conclusion, la Commission considère que les flow diverters ont une place dans la prise en charge des anévrismes intracrâniens non rompus, pour les anévrismes avec un risque de rupture estimé sur la base des facteurs de risques vasculaires, des antécédents familiaux et à partir de la forme, la taille et la localisation de l'anévrisme, supérieur au risque de la procédure.

Conclusion sur l'intérêt du produit

La Commission regrette l'absence de données cliniques exploitables relatives à l'efficacité et à la sécurité du flow diverter p48 MW, en particulier dans le traitement des zones neurovasculaires plus distales, visées par ce dispositif.

Néanmoins, le flow diverter p48 MW étant une évolution de gamme du dispositif p64, la Commission considère que les conclusions de la CNEDiMTS relatives à ce dernier sont applicables à p48 MW en termes d'intérêt thérapeutique dans la prise en charge des anévrismes intracrâniens non rompus avec un risque de rupture supérieur au risque de la procédure 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).

Ces éléments (risque de rupture par rapport au risque de la procédure et inaccessibilité aux thérapeutiques) sont évalués dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire incluant un

¹⁴ 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

¹⁵ 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.

neuroradiologue interventionnel, un neurochirurgien et un neurologue. La décision finale est une décision partagée avec le patient.

Le risque de rupture de l'anévrisme sera estimé notamment sur la base des facteurs de risques vasculaires (tabagisme, alcoolisme, hypertension artérielle, sexe féminin, âge), des antécédents familiaux, de la taille, la forme et la localisation de l'anévrisme.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité 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 important¹⁶. Les taux de ruptures à 5 ans rapportés dans l'étude observationnelle multicentrique ISUIA¹⁷ (International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms) sont décrits dans le Tableau 2.

Tableau 1 – 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%	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 dépend également des facteurs de risque vasculaire (tabagisme actif, alcoolisme et antécédents d'hypertension artérielle), de l'âge, du sexe, des facteurs génétiques ainsi que de la localisation, la forme de l'anévrisme¹⁸.

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.

4.2.2 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.

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 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.

¹⁸ Thompson BG, Brown RD Jr, Amin-Hanjani S, Broderick JP, Cockroft KM, Connolly ES Jr, Duckwiler GR, Harris CC, Howard VJ, Johnston SC, Meyers PM, Molyneux A, Ogilvy CS, Ringer AJ, Torner J; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Epidemiology and Prevention; American Heart Association; American Stroke Association. 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 Aug;46(8):2368-400.

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.

4.2.3 Impact

Le flow diverter p48 MW répond à un besoin déjà couvert chez les patients ayant un anévrisme non rompu pouvant être traités par des traitements endovasculaires (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 stent flow diverter) ou traitement chirurgical.

Cinq autres gammes de flow diverters sont inscrites sur la LPPR dans des indications de prise en charge identiques à celles revendiquées pour p48 MW.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Les flow diverters ont un intérêt pour la santé publique, compte tenu de leur action sur la rupture des anévrismes intracrâniens, qui sont des maladies graves.

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est suffisant pour l'inscription p48 MW sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient l'indication suivante : **Prise en charge des anévrismes intracrâniens non rompus avec un risque de rupture spontané supérieur au risque de la procédure 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).**

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

Pour l'activité de soins mentionnée au 13° de l'article R. 6122-25 du code de la santé publique, « activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie » ou, à compter du 1er juin 2023, « activité interventionnelle sous imagerie médicale en neuroradiologie », les conditions techniques de fonctionnement et les conditions d'implantation sont précisées respectivement aux articles D. 6124-147 à D. 6124-152 et aux articles R. 6123-104 à R. 6123-110 du code de la santé publique.

Les conditions techniques de fonctionnement et les conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale en neuroradiologie sont précisées dans les décrets²⁰ suivants :

²⁰ Ces décrets entrent en vigueur à compter du 1^{er} juin 2023. L'arrêté du 19 mars 2007 fixant l'activité minimale des établissements pratiquant les activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie prévue à l'article R. 6123-110 du code de la santé publique sera alors abrogé.

- décret n°2022-21 du 10 janvier 2022 relatif aux conditions d'implantation de l'activité interventionnelle sous imagerie médicale en neuroradiologie modifiant le code de la santé publique,
- décret n°2022-22 du 10 janvier 2022 relatif aux conditions techniques de fonctionnement de l'activité interventionnelle sous imagerie médicale en neuroradiologie.

Conformément au décret n° 2022-21 du 10 janvier 2022, l'embolisation doit être entreprise par un spécialiste justifiant d'une expérience et d'une formation dans la pratique d'actes interventionnels en neuroradiologie dans un centre certifié.

L'arrêté du 10 janvier 2022 prévoit que, par site, le titulaire de l'autorisation de pratiquer l'activité interventionnelle sous imagerie médicale en neuroradiologie doit réaliser 140 actes par an.

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

P48 MW doit être utilisé exclusivement par des médecins ayant reçu une formation appropriée à son emploi.

La décision de mise en œuvre du traitement est subordonnée à l'information orale et écrite du patient par le médecin des risques associés à la procédure par rapport aux risques de rupture spontanée de l'anévrisme. Le médecin veille à la bonne compréhension de ces informations par le patient.

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable p48 MW est IRM compatible sous conditions. Les conditions de sécurité émises par le fabricant sont les suivantes :

- Des essais non cliniques ont montré que ces dispositifs étaient adaptés à une IRM d'une densité de flux magnétique de 3 teslas.
- Dans des conditions cliniques, il s'est avéré qu'une densité de 1,5 tesla ne posait aucun problème à l'implant.

La Commission recommande la mise en conformité des informations données au patient selon la réglementation en vigueur pour les dispositifs médicaux implantables (règlement européen 2017/745, articles R.1112-1-2, R.5212-38 et R.5212-40 du code de la santé publique)²¹.

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateur retenu

p48 MW est une évolution de la gamme p64, qui est par conséquent le comparateur choisi par la CNEDiMTS.

6.2 Niveau d'ASA

Aucune étude comparative ne permet de comparer p48 MW au flow diverter p64.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service attendu (ASA) de p48 MW par rapport à p64.

²¹ Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDiMTS. HAS. 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264825/fr/evaluation-de-la-compatibilite-irm-des-dispositifs-medicaux-implantables-par-la-cnedimts

7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

Dans son avis du 20/07/2021²², la CNEDiMTS avait subordonné le renouvellement d'inscription du flow diverter p64 à la transmission de résultats d'une étude observationnelle avec collecte prospective des données, exhaustive ayant pour objectif principal d'évaluer la morbi-mortalité à 1 an. La CNEDiMTS souhaitait par ailleurs connaître les caractéristiques des anévrismes traités et disposer d'un suivi neurologique à 1 an.

Pour cette évolution de gamme, la CNEDiMTS formule également une demande d'étude de suivi spécifique. Ainsi, la CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription du flow diverter p48 MW à la transmission des résultats d'une étude observationnelle avec collecte prospective des données, exhaustive ayant pour objectif principal d'évaluer la morbi-mortalité à 1 an. La CNEDiMTS souhaite également connaître les caractéristiques des anévrismes traités par p48 MW et disposer d'un suivi neurologique à 1 an.

8. Durée d'inscription proposée

Jusqu'à la fin de prise en charge de p64 (31 décembre 2026).

9. Population cible

La population cible correspond aux patients ayant un anévrisme intracrânien non rompu avec un risque de rupture spontané supérieur au risque de la procédure 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).

En l'absence de données épidémiologiques spécifiques à l'indication retenue, la population cible du flow diverter p48 MW ne peut être estimée.

La population cible peut être approchée à partir des données de la population rejointe correspondant aux patients traités par des flow diverters pris en charge dans les mêmes indications que p48 MW.

Selon les données agrégées du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) le nombre de flow diverter (tout flow diverter confondus²²) posés entre 2017 et 2021 est décrit dans le tableau ci-dessous.

	2017	2018	2019	2020	2021
Nombre total de flow diverters implantés	526 à 625	527 à 671	615 à 867	927 à 1 152	1 207 à 1 531

²² Uniquement les flows diverters pris en charge par l'Assurance Maladie entre 2018 et 2021, à savoir ceux des gammes PIPELINE, SURPASS, SILK et FRED (codes LPPR 3101470, 3102273, 3102391, 3103410, 3104912, 3106006, 3106466, 3107744, 3110723, 3114520, 3114879, 3115241, 3121939, 3123200, 3123329, 3123737, 3124381, 3124412, 3124702, 3125742, 3125759, 3127244, 3133204, 3133434, 3134847, 3135321, 3136349, 3138897, 3138940, 3140405, 3144975, 3146431, 3149004, 3150289, 3150510, 3150533, 3151018, 3152911, 3152970, 3153000, 3153980, 3156837, 3158084, 3159600, 3160224, 3162039, 3163576, 3164096, 3164601, 3164802, 3167901, 3169248, 3171618, 3171624, 3176350, 3177555, 3179560, 3183277, 3183395, 3183685, 3183930, 3185106, 3185359, 3186212, 3187269, 3187950, 3188139, 3188837, 3190366, 3190538, 3191740, 3194418, 3195263, 3199019)

NB : Afin de préserver l'anonymat des informations diffusées, le PMSI indiquait pour les références de flow diverters pour lesquelles moins de 11 unités ont été prises en charge par année « 1 à 10 unités » et non une valeur exacte. Ainsi, pour les références concernées, une valeur minimum de 1 et une valeur maximum de 10 ont été ajoutées au total des flow diverters implantés par année, donnant lieu à des fourchettes et non à une valeur exacte dans le tableau ci-dessus.

Ainsi, depuis 2017, le nombre de flow diverters implantés augmente et plus fortement depuis 2019.

Ces données permettent d'effectuer uniquement une estimation maximale de la population rejointe puisque dans certains cas, plusieurs flow diverters peuvent être implantés chez un même patient (cas de reprises ou de plusieurs anévrismes).

En l'absence de données épidémiologiques spécifiques à l'indication retenue, la population cible du flow diverter p48 MW ne peut être estimée. À titre d'information, la population rejointe des patients traités par flow diverters augmente depuis 2017 et est estimée au maximum à 1 530 patients en 2021.