HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

03 mai 2006

CONCLUSIONS
Nom :	ONYX , Système d'embolisation artérielle liquide
Modèles et références retenus :	Ceux proposés par le demandeur (cf. page 3)
Fabricant :	EV3 INC Etats Unis d'Amérique
Demandeur :	EV3 SAS France
Données disponibles :	<p>Quatre études cliniques sont disponibles.</p> <p>Ces études ont permis d'évaluer la faisabilité de la technique d'embolisation des malformations artérioveineuses au moyen de ONYX. Seules les deux études multicentriques internationales sont d'un niveau de preuve suffisant pour conduire à une interprétation de leurs résultats.</p> <p>Une étude multicentrique internationale montre sur des résultats post-opératoires obtenus avec 42 patients, des performances comparable (comparaison historique) à celles du n-butyl-cyanoacrylate (agent embolique de référence) : réduction moyenne de environ 67 % de la taille de la MAV pour ONYX versus 66,8 %.</p> <p>La seconde étude est prospective, comparative, randomisée. Elle compare ONYX au n-butyl-cyanoacrylate utilisé chez 108 patients suivis jusqu'à résection complète de la malformation ou sur 12 mois au maximum. Cet essai bâti selon un format de non-infériorité permet de conclure à partir d'un critère d'évaluation angiographique (diminution de la taille de la MAV égale ou supérieure à 50%), à une absence de différence entre les deux dispositifs d'embolisation.</p>
Service Attendu (SA) :	<p>Suffisant, en raison de :</p> <ul style="list-style-type: none">- l'intérêt thérapeutique du dispositif d'embolisation ONYX dans le traitement des malformations artérioveineuse cérébrales- l'intérêt de santé publique attendu du dispositif d'embolisation ONYX compte tenu du caractère de gravité des malformation artérioveineuse cérébrales.
Indications :	<p>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.</p> <p>La présence d'une fistule artério-veineuse de haut débit à plein canal est une contre-indication à l'utilisation d'ONYX.</p>

Eléments conditionnant le SR :
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant
- Modalités de prescription et d'utilisation :	L'embolisation doit être entreprise par un spécialiste formé aux procédures de neuroradiologie interventionnelle. Le nidus doit être compact et visible à l'imagerie. Le reflux d'ONYX le long du cathéter dans l'artère afférente doit être possible et contrôlé.
Amélioration du SA :	ASA de niveau V par rapport au n-butyl-cyanoacrylate
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Conditions du renouvellement :	Des données actualisées seront demandées lors du renouvellement d'inscription
Population cible :	De l'ordre de 800 à 1 000 patients par an

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

■ Modèles et références

ONYX est une solution de copolymère d'alcool éthylène-vinyl (EVOH), de sulfoxyde de diméthyl (DMSO), et de poudre de tantale en suspension (radio-opacifiant).

ONYX est disponible sous trois concentrations de copolymère d'alcool éthylène-vinyl (EVOH), possibles :

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 destinés à l'embolisation des pédicules d'alimentation proches du nidus de la malformation. ONYX 34 est recommandé pour l'embolisation des malformations à haut débit.

■ Conditionnement

Chaque conditionnement d'ONYX renferme :

- 1 flacon d'ONYX liquide (1,5ml)
- 1 flacon de DMSO (1,5ml)
- 1 seringue jaune MTI pour injection du DMSO (1ml)
- 2 seringues blanches MTI pour injection d'ONYX (1ml)

■ Applications

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

Traitement des malformations artérioveineuses cérébrales à visée curative ou en préalable à la microchirurgie ou à la radiochirurgie.

Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription pour le système d'embolisation ONYX.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe III, notification par SGS (n°120), Royaume-Uni.

■ Description

ONYX est une solution de copolymère d'alcool éthylène-vinyl (EVOH), de sulfoxyde de diméthyl (DMSO), et de poudre de tantale en suspension (radio-opacifiant).

■ Fonctions assurées

L'injection intra-artérielle de ONYX provoque une précipitation du copolymère qui embolise le vaisseau considéré.

L'embolisation du réseau circulatoire d'une malformation artério-veineuse cérébrale (MAV) est destinée à prévenir de la survenue d'une hémorragie intracrânienne.

■ Acte ou prestation associée

Les actes associés au cathétérisme et à l'embolisation des malformations artérioveineuses cérébrales sont référencés à la Classification commune des actes médicaux (CCAM).

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

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

L'efficacité du système d'embolisation ONYX est argumentée par le fabricant à l'aide de quatre études cliniques rapportant l'expérience acquise par différentes équipes neuro-radiologiques :

Etude 1 : International Embolix Brain Arteriovenous Malformation Trial

Cette étude multicentrique prospective, non randomisée avait pour objectif l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité d'ONYX comme agent d'embolisation permanente, préopératoire ou préradiochirurgicale des MAV.

42 patients ayant une MAV pour laquelle l'embolisation pouvait être effectuée seule, ou en combinaison avec la chirurgie ou la radiochirurgie ont été inclus. 41 patients (issus d'une base de données de 500 sujets) dont les caractéristiques se rapprochaient le plus possible des critères d'inclusion et de non inclusion de cette étude ont été sélectionnés pour constituer un groupe contrôle historique traité par le n-butyl-cyanoacrylate ou n-BCA.

La durée de suivi est limitée (suivi post-opératoire immédiat après embolisation).

L'évaluation porte sur la sécurité (effets indésirables) et la performance angiographique de l'embolisation (réduction de la taille de la MAV).

6 effets indésirables (dont un décès dû à une infection pulmonaire) et une réduction moyenne d'environ 67 % de la taille de la MAV sont rapportés. Ces résultats sont semblables à ceux apportés par la comparaison historique (4 événements indésirables dont un décès et une réduction moyenne de 66,8 % de la taille de la MAV).

Etude 2 : U.S. multicenter, randomized controlled study comparing the performance of ONYX and TRUFILL (n-BCA) in the presurgical embolization of brain arteriovenous malformations.

L'objectif de cette étude multicentrique, prospective, comparative, randomisée était de démontrer la non-infériorité d'ONYX par rapport au n-Butyl-Cyanoacrylate (n-BCA) dans l'embolisation pré-chirurgicale des MAV (la perte d'efficacité consentie sur le critère principal pour ONYX par rapport au n-BCA ne devait pas être supérieure à 20%).

108 patients ayant une MAV de grade I à IV ont ainsi été inclus (51 patients dans le groupe ONYX versus 57 dans le groupe n-BCA), puis suivis jusqu'à résection complète de la MAV ou pendant 12 mois au maximum.

Le critère principal de jugement est angiographique (diminution de la taille de la MAV égale ou supérieure à 50% après la dernière embolisation). L'estimation des pertes sanguines lors de l'intervention chirurgicale, la durée de l'intervention chirurgicale et les événements indésirables sont des critères secondaires d'évaluation.

Les résultats montrent la non-infériorité de d'ONYX par rapport au n-BCA pour l'embolisation pré-chirurgicale des MAV.

Les effets indésirables rapportés, les pertes sanguines lors de l'intervention chirurgicale ou les durées d'intervention ne sont pas différents entre les deux groupes comparés.

Les deux autres études disponibles (Etude de Pierot¹ et étude de Mounayer (non publiée)) avaient un objectif semblable d'évaluation de la sécurité et de l'efficacité d'ONYX comme agent pour l'embolisation permanente, préopératoire ou pré-radiochirurgicale des MAV. Néanmoins, en raison de l'absence de groupe contrôle, de durée de suivi des patients clairement précisée ou critère de jugement principal détaillé, aucune interprétation ne peut être faite de ces deux études de faible niveau de preuve.

¹ Pierot L. et al. Interventional Neuroradiology 11: 159-164, 2005.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Les malformations artério-veineuses (MAV) 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 elles².

Le but du traitement est l'oblitération complète de la MAV permettant d'éliminer le risque d'hémorragie cérébrale. Une élimination sub-totale de la malformation ne confère aucune protection contre une hémorragie ultérieure².

L'évaluation du risque conféré par le traitement de la malformation artério-veineuse est appréciée à l'aide de la classification de Spetzler-Martin³. La gradation de la malformation (de I à V) est obtenue par combinaison de 3 paramètres :

- la taille du nidus (≤ 3 cm, de 3,1 à 6 cm ou > 6 cm),
- la localisation (en zone fonctionnelle ou non),
- le type de drainage veineux (superficiel ou profond).

Une malformation de moins de 3 cm, située dans une zone non fonctionnelle avec un drainage veineux superficiel est cotée à I, alors qu'une malformation de plus de 6 cm, située dans une zone fonctionnelle avec un drainage veineux profond est cotée V.

L'embolisation ne peut être décidée qu'après prise en considération du grade de la lésion dans la classification de Spetzler-Martin ainsi que l'évaluation des risques liés au traitement⁴ (chirurgie et embolisation) :

Deux principales catégories de produits sont disponibles pour effectuer l'embolisation d'une MAV : les particules (Poly Vinyl-Alcool , microsphères) et les colles biologiques (à base de n-butyl-cyanoacrylate).

Ces colles biologiques sont les agents d'embolisation de référence. ONYX est un agent d'embolisation qui ne polymérise pas, mais précipite au contact du sang. Le risque d'adhésion du microcathéter à la malformation est ainsi théoriquement réduit par rapport aux colles à base de cyano-acrylates. Cependant, l'absence d'étude prospective comparative méthodologiquement correcte ne permet pas d'affirmer la supériorité de ONYX par rapport aux colles biologiques pour l'embolisation des MAV. ONYX est un agent d'embolisation supplémentaire se situant au même niveau dans la stratégie thérapeutique, que les produits à base cyano-acrylates.

Au vu des données fournies, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au dispositif ONYX pour l'embolisation des malformations artérioveineuse 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)

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

² 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

³ Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 1986 ;65 : 476-483

⁴ International RadioSurgery Association. Stereotactic radiosurgery for patients with intracranial arteriovenous malformations . Harrisburg (PA): IRSA; 2003

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

Les malformations artério-veineuses (MAV) cérébrales sont des lésions considérées comme congénitales comportant un réseau vasculaire ou nidus, alimenté par un ou plusieurs pédicules artériels et drainé par une ou plusieurs veines. Le risque lié à cette MAV est avant tout de nature hémorragique.

Le risque évolutif dépend en grande partie du mode de découverte de la lésion. Lorsque la MAV est découverte fortuitement ou à l'occasion de symptômes autres que ceux d'une hémorragie, le risque de saignement serait de 2 à 3 % l'année de la découverte, et de 30 % au bout de 10 ans². Lorsque la MAV est découverte à l'occasion d'une hémorragie, le risque de re-saignement serait plus élevé⁵.

Epilepsie (20% des cas) et hémorragie intracrânienne (60% des cas) sont les principales traductions cliniques de la présence d'une MAV. Dans 15 % des lésions, la malformation découverte est asymptomatique⁶.

Au total les MAV sont considérées comme responsables de 1 à 2% des accidents vasculaires cérébraux.

Les malformations artério-veineuses sont une pathologie grave, susceptible d'entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie et d'engager le pronostic vital.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

Incidence et prévalence des malformations artério-veineuses cérébrales ne sont pas connues précisément. Les seules données disponibles sont issues de résultats d'autopsies ou d'études limitées.

Ces données permettent d'évaluer l'incidence des malformations artério-veineuses cérébrales à environ 1 cas pour 100 000 personnes par an dans des populations non sélectionnées^{5, 6}.

2.3 Impact

ONYX répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

ONYX présente un intérêt pour la santé publique, compte tenu du caractère de gravité des malformations artérioveineuse cérébrales.

En conclusion, au vu des données fournies la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le service attendu du dispositif d'embolisation ONYX est suffisant pour l'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

⁵ Evaluation clinique et économique de la radiochirurgie intra-cranienne en conditions stéréotaxiques. ANAES - mai 2000.

⁶ Al-Shahi R, Warlow C. A systematic review of the frequency and prognosis of arteriovenous malformations of the brain in adults. *Brain* 2001 ; 124 :1900-1926.

Eléments conditionnant le Service Attendu

- Spécifications techniques minimales

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

- Modalités d'utilisation et de prescription

L'embolisation est une intervention à haut risque. L'intervention doit être entreprise par un spécialiste formé aux procédures de neuroradiologie interventionnelle.

Le nidus doit être compact et visible à l'imagerie.

Le reflux d'ONYX le long du cathéter dans l'artère afférente doit être possible et contrôlé.

Amélioration du Service Attendu

Les experts notent une amélioration des conditions d'utilisation (réduction du risque d'adhésion du microcathéter à la malformation) ainsi qu'une possible réduction du nombre de procédures d'embolisation nécessaires par rapport aux colles biologiques à base n-butyl-cyanoacrylate. Néanmoins, l'absence de données comparatives objectives sur ces points ne permet aucune conclusion.

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 (considéré comme l'agent d'embolisation de référence).

Au total, la Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) du dispositif d'embolisation ONYX par rapport aux colles biologiques à base de cyanoacrylate dans les indications retenues.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Des données de matériovigilance actualisées seront demandées lors du renouvellement d'inscription.

Durée d'inscription proposée :

5 ans

Population cible

La commission ne dispose pas de données épidémiologiques fiables concernant les malformations artério-veineuses cérébrales. Les seules données issues de résultats d'autopsies ou d'études limitées permettent d'évaluer l'incidence des malformations artério-veineuses cérébrales à environ 1 cas pour 100 000 personnes par an dans des populations non sélectionnées^{2, 6}.

Les experts consultés estiment que la population cible de ONYX est de l'ordre 800 à 1 000 patients par an.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Etude 1 : International Embolix Brain Arteriovenous Malformation Trial

Objectif de l'étude	Evaluation de la sécurité et de l'efficacité d'ONYX comme agent pour l'embolisation permanente, préopératoire ou préradiochirurgicale des MAV.
DM utilisés	ONYX : agent d'embolisation liquide.
Type d'étude	Etude multicentrique (7 centres européens (1 centre français) et un centre au Mexique), prospective, non randomisée. Comparaison au moyen d'un groupe contrôle traité par n-BCA issu de la base de données américaine de 500 patients. Un nombre de 41 patients dont les caractéristiques se rapprochaient le plus possible des critères de non inclusion et d'inclusion de cette étude ont pu être sélectionnés
Sujets étudiés	42 patients ayant une MAV pour laquelle l'embolisation peut être effectuée seule, ou en combinaison avec la chirurgie ou la radiochirurgie.
Durée de suivi	Suivi post-opératoire immédiat après embolisation.
Critères d'évaluation	<div><div>▪ Critères principaux de jugement :</div><div><div>▪ Sécurité : le taux d'effets indésirables (EI) observés. Les EI sont définis comme : déviations neurologiques permanentes par rapport à l'évaluation avant traitement, mesurées par l'index de Barthel et les scores NIH et Glasgow.</div><div>▪ Performance clinique : le pourcentage de réduction de la taille de la MAV, mesuré par angiographie, atteint lors de l'embolisation.</div></div><div>▪ Critères secondaires de jugement : Performance technique : elle a été évaluée pour ONYX par les investigateurs, selon une échelle de 1 à 5 (1 : non satisfaisant, 2 : satisfaisant, 3 : bon, 4 : très bon, 5 : excellent) ; elle portait sur deux items : capacité à contrôler l'injection au bon endroit d'ONYX et capacité à réduire la taille de la MAV sans complications résultant du matériel d'embolisation.</div></div>
Résultats	<table><thead><tr><th></th><th>ONYX n=42</th><th>n-BCA n=41</th></tr></thead><tbody><tr><td colspan="3">Caractéristiques des MAV traitées</td></tr><tr><td>Volume moyen (min-max), cm³</td><td>23,9 (1-135)</td><td>19,1 (0,4-88)</td></tr><tr><td>Grade Spetzler Martin moyen (min-max)</td><td>3 (1-5)</td><td>Non disponible</td></tr><tr><td colspan="3">Caractéristiques des procédures d'embolisation</td></tr><tr><td>Nombre total de procédures</td><td>87</td><td>56</td></tr><tr><td>Nombre moyen de procédures par patient</td><td>2,1</td><td>1,3</td></tr><tr><td colspan="3">Effets indésirables</td></tr><tr><td>Liés au dispositif</td><td>1</td><td>0</td></tr><tr><td>Non-liés au dispositif</td><td>5</td><td>4</td></tr><tr><td>Dont décès</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>Total des Effets indésirables</td><td>6 (14,3%)</td><td>4 (9,8%)</td></tr><tr><td colspan="3">Réduction de la taille de la MAV</td></tr><tr><td>Moyenne</td><td>67,4</td><td>66,8</td></tr><tr><td>Ecart-type</td><td>28,5</td><td>23,3</td></tr></tbody></table> <p>Le décès observé dans le groupe ONYX était dû à une infection pulmonaire et celui observé dans le groupe n-BCA a eu lieu à la suite d'une résection chirurgicale.</p> <table><thead><tr><th>Performance technique (échelle de 1 à 5)</th><th>ONYX n=42</th></tr></thead><tbody><tr><td>Capacité à effectuer une angiographie</td><td>4,2</td></tr><tr><td>Visibilité d'ONYX</td><td>3,6</td></tr><tr><td>Facilité de délivrance d'ONYX</td><td>4,1</td></tr><tr><td>Contrôle d'ONYX dans l'espace vasculaire</td><td>3,9</td></tr><tr><td>Pénétration d'ONYX</td><td>3,5</td></tr><tr><td>Préparation d'ONYX</td><td>4,0</td></tr><tr><td>Séparation d'ONYX du microcathéter</td><td>4,3</td></tr></tbody></table>	ONYX n=42	n-BCA n=41	Caractéristiques des MAV traitées	Volume moyen (min-max), cm ³	23,9 (1-135)	19,1 (0,4-88)	Grade Spetzler Martin moyen (min-max)	3 (1-5)	Non disponible	Caractéristiques des procédures d'embolisation	Nombre total de procédures	87	56	Nombre moyen de procédures par patient	2,1	1,3	Effets indésirables	Liés au dispositif	1	0	Non-liés au dispositif	5	4	Dont décès	1	1	Total des Effets indésirables	6 (14,3%)	4 (9,8%)	Réduction de la taille de la MAV	Moyenne	67,4	66,8	Ecart-type	28,5	23,3	Performance technique (échelle de 1 à 5)	ONYX n=42	Capacité à effectuer une angiographie	4,2	Visibilité d'ONYX	3,6	Facilité de délivrance d'ONYX	4,1	Contrôle d'ONYX dans l'espace vasculaire	3,9	Pénétration d'ONYX	3,5	Préparation d'ONYX	4,0	Séparation d'ONYX du microcathéter	4,3
ONYX n=42	n-BCA n=41
Caractéristiques des MAV traitées
Volume moyen (min-max), cm ³	23,9 (1-135)	19,1 (0,4-88)
Grade Spetzler Martin moyen (min-max)	3 (1-5)	Non disponible
Caractéristiques des procédures d'embolisation
Nombre total de procédures	87	56
Nombre moyen de procédures par patient	2,1	1,3
Effets indésirables
Liés au dispositif	1	0
Non-liés au dispositif	5	4
Dont décès	1	1
Total des Effets indésirables	6 (14,3%)	4 (9,8%)
Réduction de la taille de la MAV
Moyenne	67,4	66,8
Ecart-type	28,5	23,3
Performance technique (échelle de 1 à 5)	ONYX n=42
Capacité à effectuer une angiographie	4,2
Visibilité d'ONYX	3,6
Facilité de délivrance d'ONYX	4,1
Contrôle d'ONYX dans l'espace vasculaire	3,9
Pénétration d'ONYX	3,5
Préparation d'ONYX	4,0
Séparation d'ONYX du microcathéter	4,3

Etude 2 : U.S. multicenter, randomized controlled study comparing the performance of ONYX and TRUFILL (n-BCA) in the presurgical embolization of brain arteriovenous malformations.

Objectif de l'étude	Démontrer la non-infériorité d'ONYX par rapport à TRUFILL (n-Butyl-Cyanoacrylate= n-BCA) dans l'embolisation pré-chirurgicale des MAV.
DM utilisés	ONYX versus TRUFILL (n-BCA)
Type d'étude	Etude multicentrique (centres américains), prospective comparative, randomisée. Pour cette étude de non-infériorité la perte d'efficacité consentie sur le critère principal pour ONYX par rapport au n-BCA ne devait pas être supérieure à 20%.
Sujets étudiés	108 patients ayant une MAV de grade I à IV pour laquelle l'embolisation pré-chirurgicale était indiquée : 51 patients dans le groupe ONYX versus 57 dans le groupe n-BCA.
Durée de suivi	Suivi jusqu'à résection complète de la MAV ou de 12 mois au maximum.
Critères d'évaluation	<div>▪ Critère principal de jugement : diminution angiographique de la taille de la MAV égale ou supérieure à 50% après la dernière procédure d'embolisation.</div> <div>▪ Critères secondaires de jugement : <i>Efficacité :</i><ul style="list-style-type: none">Estimation des pertes de sang lors de l'intervention chirurgicale ;Durée de l'intervention chirurgicale.<i>Tolérance :</i><ul style="list-style-type: none">Evènements indésirables : nature (liés au système- agent ou cathéter-, au traitement, à la chirurgie ou à la pathologie) et gravité (léger, modéré ou grave) ;Etat neurologique : score de Glasgow, échelle d'AVC NIH, et indice de Barthel.</div>
Résultats	<table><thead><tr><th></th><th>ONYX n=46</th><th>n-BCA n=54</th></tr></thead><tbody><tr><td colspan="3">Caractéristiques des MAV traitées</td></tr><tr><td>Volume moyen (mm³)</td><td>26,3±45,2</td><td>16,0±20.0</td></tr><tr><td colspan="3">Caractéristiques des procédures d'embolisation</td></tr><tr><td>Nombre total de procédures</td><td>82</td><td>91</td></tr><tr><td>Nombre moyen de procédures par patient</td><td>1,8</td><td>1,7</td></tr><tr><td colspan="3">Effets indésirables</td></tr><tr><td>Liés à la technique</td><td>18</td><td>11</td></tr><tr><td>Liés à la procédure</td><td>3</td><td>12</td></tr><tr><td>Total des Effets indésirables</td><td>21</td><td>23</td></tr><tr><td>Réduction de la taille de la MAV supérieure à 50%</td><td>97,6</td><td>84,3</td></tr><tr><td>Pertes de sang lors de l'intervention chirurgicale (cm³)</td><td>1 127±1 401</td><td>892±1 067</td></tr><tr><td>Durée de l'intervention chirurgicale (min)</td><td>399±179</td><td>411±201</td></tr></tbody></table> <table><thead><tr><th></th><th>ONYX n=46</th><th>n-BCA n=54</th></tr></thead><tbody><tr><td>Evénements indésirables graves (degré de gravité)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Décès</td><td>2</td><td>0</td></tr><tr><td>Hémorragie intracrânienne</td><td>7</td><td>9</td></tr><tr><td>Accident Vasculaire Cérébral</td><td>2</td><td>0</td></tr><tr><td>Détérioration de l'état neurologique</td><td>7</td><td>4</td></tr><tr><td>Défaillance multiviscérale</td><td>0</td><td>1</td></tr><tr><td>Hémorragie sévère</td><td>0</td><td>1</td></tr><tr><td>Hydrocéphalie</td><td>1</td><td>0</td></tr><tr><td>Détresse respiratoire</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>Infection</td><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>Epilepsie</td><td>1</td><td>0</td></tr><tr><td>Fièvre</td><td>0</td><td>1</td></tr><tr><td>Etat catabolique</td><td>0</td><td>1</td></tr><tr><td>Dissection du vaisseau</td><td>1</td><td>0</td></tr><tr><td>Ischémie du membre inférieur</td><td>0</td><td>1</td></tr><tr><td>Céphalées accompagnées de nausées et vomissements</td><td>1</td><td>3</td></tr><tr><td>Réaction iatrogène</td><td>2</td><td>0</td></tr><tr><td>Total</td><td>24</td><td>24</td></tr><tr><td>Nombre de patients avec au moins un EI grave</td><td>19</td><td>15</td></tr></tbody></table>	ONYX n=46	n-BCA n=54	Caractéristiques des MAV traitées	Volume moyen (mm ³)	26,3±45,2	16,0±20.0	Caractéristiques des procédures d'embolisation	Nombre total de procédures	82	91	Nombre moyen de procédures par patient	1,8	1,7	Effets indésirables	Liés à la technique	18	11	Liés à la procédure	3	12	Total des Effets indésirables	21	23	Réduction de la taille de la MAV supérieure à 50%	97,6	84,3	Pertes de sang lors de l'intervention chirurgicale (cm³)	1 127±1 401	892±1 067	Durée de l'intervention chirurgicale (min)	399±179	411±201	ONYX n=46	n-BCA n=54	Evénements indésirables graves (degré de gravité)	Décès	2	0	Hémorragie intracrânienne	7	9	Accident Vasculaire Cérébral	2	0	Détérioration de l'état neurologique	7	4	Défaillance multiviscérale	0	1	Hémorragie sévère	0	1	Hydrocéphalie	1	0	Détresse respiratoire	1	1	Infection	1	2	Epilepsie	1	0	Fièvre	0	1	Etat catabolique	0	1	Dissection du vaisseau	1	0	Ischémie du membre inférieur	0	1	Céphalées accompagnées de nausées et vomissements	1	3	Réaction iatrogène	2	0	Total	24	24	Nombre de patients avec au moins un EI grave	19	15
ONYX n=46	n-BCA n=54
Caractéristiques des MAV traitées
Volume moyen (mm ³)	26,3±45,2	16,0±20.0
Caractéristiques des procédures d'embolisation
Nombre total de procédures	82	91
Nombre moyen de procédures par patient	1,8	1,7
Effets indésirables
Liés à la technique	18	11
Liés à la procédure	3	12
Total des Effets indésirables	21	23
Réduction de la taille de la MAV supérieure à 50%	97,6	84,3
Pertes de sang lors de l'intervention chirurgicale (cm³)	1 127±1 401	892±1 067
Durée de l'intervention chirurgicale (min)	399±179	411±201
ONYX n=46	n-BCA n=54
Evénements indésirables graves (degré de gravité)
Décès	2	0
Hémorragie intracrânienne	7	9
Accident Vasculaire Cérébral	2	0
Détérioration de l'état neurologique	7	4
Défaillance multiviscérale	0	1
Hémorragie sévère	0	1
Hydrocéphalie	1	0
Détresse respiratoire	1	1
Infection	1	2
Epilepsie	1	0
Fièvre	0	1
Etat catabolique	0	1
Dissection du vaisseau	1	0
Ischémie du membre inférieur	0	1
Céphalées accompagnées de nausées et vomissements	1	3
Réaction iatrogène	2	0
Total	24	24
Nombre de patients avec au moins un EI grave	19	15

Etude 3 : Pierot L et al. Endovascular treatment of brain AVMs using Onyx : preliminary results of a prospective, multicenter study. Interventional Neuroradiology 11: 159-164, 2005.

Objectif de l'étude	Evaluation de la sécurité et de l'efficacité d'ONYX comme agent pour l'embolisation permanente, préopératoire ou préradiochirurgicale des MAV.
DM utilisés	ONYX
Type d'étude	Etude multicentrique (8 centres français), prospective non comparative.
Sujets étudiés	50 patients ayant une MAV pour laquelle l'embolisation pré-chirurgicale était indiquée. Seuls les 48 premiers patients sont inclus dans l'analyse.
Durée de suivi	Non précisée
Critères d'évaluation	Critère principal de jugement : Non précisé <i>Les données disponibles fournissent des résultats en termes techniques et cliniques (résultats anatomiques et complications)</i>
Résultats	<table> <tr> <th colspan="2">ONYX</th></tr> <tr> <th colspan="2">n=48</th></tr> <tr> <th colspan="2">Caractéristiques des MAV traitées</th></tr> <tr> <td>Présentation clinique</td><td></td></tr> <tr> <td> Hémorragie intracrânienne</td><td>21 (44%)</td></tr> <tr> <td> Epilepsie</td><td>16 (33%)</td></tr> <tr> <td> Autre</td><td>11 (23%)</td></tr> <tr> <td>Localisations</td><td></td></tr> <tr> <td> Hémisphères cérébraux</td><td>41</td></tr> <tr> <td> Corps calleux</td><td>4</td></tr> <tr> <td> Noyaux gris centraux</td><td>2</td></tr> <tr> <td> Cervelet</td><td>1</td></tr> <tr> <td>Taille</td><td></td></tr> <tr> <td> < 3 cm</td><td>12 (25%)</td></tr> <tr> <td> 3-6 cm</td><td>31 (65%)</td></tr> <tr> <td> > 6 cm</td><td>5 (10%)</td></tr> <tr> <th colspan="2">Caractéristiques des procédures d'embolisation</th></tr> <tr> <td>Nombre total de procédures</td><td>103</td></tr> <tr> <td>Nombre moyen de procédures par patient (min, max)</td><td>2,1 (1-8)</td></tr> <tr> <td>Durée moyenne d'injection (min-max)</td><td>34 mn (5-70)</td></tr> <tr> <td>Volume moyen total injecté par procédure (min-max)</td><td>1,6mL (0,25-6)</td></tr> <tr> <th colspan="2">Complications techniques</th></tr> <tr> <td>Perforation/dissection du pédicule artériel sans saignement</td><td>4</td></tr> <tr> <td>Retrait impossible du microcathéter</td><td>2</td></tr> <tr> <td>Rupture du microcathéter</td><td>1</td></tr> <tr> <td>Dissection d'une artère cervicale</td><td>1</td></tr> <tr> <th colspan="2">Complications cliniques</th></tr> <tr> <td>Saignement</td><td>4</td></tr> <tr> <td>Déficit neurologique non hémorragique</td><td>4 dont 2 transitoires</td></tr> </table> <p>Chaque hématome a été traité chirurgicalement sauf dans un cas où une large partie du nidus n'était pas embolisée et le risque de saignement durant l'opération était important : le patient est décédé. Pour les 3 autres, un déficit neurologique a été observé dans les mois suivant l'embolisation.</p> <p><u>Résultats anatomiques :</u> Le traitement par embolisation est terminé pour 15 patients sur les 48 inclus. Le pourcentage d'occlusion était de 100% chez 2 patients, compris entre 80 et 99% dans 9 cas, entre 60 et 79% chez 3 patients et inférieur à 60% pour 1 patient.</p>	ONYX	n=48	Caractéristiques des MAV traitées	Présentation clinique	Hémorragie intracrânienne	21 (44%)	Epilepsie	16 (33%)	Autre	11 (23%)	Localisations	Hémisphères cérébraux	41	Corps calleux	4	Noyaux gris centraux	2	Cervelet	1	Taille	< 3 cm	12 (25%)	3-6 cm	31 (65%)	> 6 cm	5 (10%)	Caractéristiques des procédures d'embolisation	Nombre total de procédures	103	Nombre moyen de procédures par patient (min, max)	2,1 (1-8)	Durée moyenne d'injection (min-max)	34 mn (5-70)	Volume moyen total injecté par procédure (min-max)	1,6mL (0,25-6)	Complications techniques	Perforation/dissection du pédicule artériel sans saignement	4	Retrait impossible du microcathéter	2	Rupture du microcathéter	1	Dissection d'une artère cervicale	1	Complications cliniques	Saignement	4	Déficit neurologique non hémorragique	4 dont 2 transitoires
ONYX
n=48
Caractéristiques des MAV traitées
Présentation clinique
Hémorragie intracrânienne	21 (44%)
Epilepsie	16 (33%)
Autre	11 (23%)
Localisations
Hémisphères cérébraux	41
Corps calleux	4
Noyaux gris centraux	2
Cervelet	1
Taille
< 3 cm	12 (25%)
3-6 cm	31 (65%)
> 6 cm	5 (10%)
Caractéristiques des procédures d'embolisation
Nombre total de procédures	103
Nombre moyen de procédures par patient (min, max)	2,1 (1-8)
Durée moyenne d'injection (min-max)	34 mn (5-70)
Volume moyen total injecté par procédure (min-max)	1,6mL (0,25-6)
Complications techniques
Perforation/dissection du pédicule artériel sans saignement	4
Retrait impossible du microcathéter	2
Rupture du microcathéter	1
Dissection d'une artère cervicale	1
Complications cliniques
Saignement	4
Déficit neurologique non hémorragique	4 dont 2 transitoires

Etude 4 : Mounayer C et al. Nidal Arteriovenous Malformations Embolization using ONYX in 94 patients.
Accepté pour publication par AJNR.

Objectif de l'étude	Evaluation de la sécurité et de l'efficacité d'ONYX comme agent pour l'embolisation permanente, préopératoire ou préradiochirurgicale des MAV.
DM utilisés	ONYX ou n-BCA selon les résultats angiographiques
Type d'étude	Etude monocentrique (Fondation Rothschild), prospective non comparative.
Sujets étudiés	94 patients avec une MAV ayant été embolisée par ONYX seul (138 procédures) ou en association au n-BCA (72 procédures).
Durée de suivi	Non précisée
Critères d'évaluation	Critère principal de jugement : Non précisé
Résultats	Caractéristiques des MAV traitées
Présentation clinique
Hémorragie intracrânienne	37(39%),
Epilepsie	31 (33%)
Déficit neurologique transitoire	16 (17%).
Découverte fortuite	10 (11%)
Taille du nidus
> 4 cm	37 (39%)
2-4 cm	45 (48%)
< 2 cm	12 (13%)
Dans la majorité des cas (73 patients, soit 78%), la MAV était corticale.
Caractéristiques des procédures d'embolisation
ONYX	n-BCA	ONYX + n-BCA
Nombre de procédures	88 (42%)	72 (24%)	50 (34%)
Nombre moyen de cathéters par procédure	1,4	3,3	NS
Pour les 94 patients, il y a eu en tout 210 procédures, soit en moyenne 2,23 procédures par patient.
Devenir des patients	Patients
Traitement terminé	53
Embolisation seule	26 (49%)
Embolisation + radiochirurgie	20 (38%)
Embolisation + chirurgie	7 (13%)
Traitement en cours	33
Arrêt	5
Décès	3
Total	94
Les trois décès sont rapportés comme non liés à l'injection d'ONYX mais liés à la procédure : - une hémorragie non contrôlée durant la résection chirurgicale ; - une perforation artérielle durant le cathétérisme de la MAV; - une hémorragie cérébrale suite à une migration de n-BCA dans la veine de drainage.
Complications techniques Rupture de l'artère nourricière pendant le cathétérisme dans 6 procédures : pour 5 procédures, la rupture visible à l'angiographie a pu être immédiatement comblée avec du n-BCA sans répercussions cliniques. La 6 ^{ème} rupture non visible à l'angiographie a provoqué le décès du patient 48h après traitement.
Complications de la procédure 3 déficits transitoires et 8 déficits permanents
Total	ONYX	n-BCA	ONYX + n-BCA
N = 210	N = 88	N = 72	N = 50
Déficits neurologiques permanents	8	2	5	1
Autres complications
Complications Ischémique	4	1	2	1
Complications Hémorragique	4	1	3	0