

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

AVIS DE LA CNEDiMTS
23 septembre 2014

CONCLUSIONS**PENUMBRA COIL 400, Implant d'embolisation artérielle à détachement contrôlé**

Demandeur : PENUMBRA EUROPE GmbH (Allemagne)

Fabricant : PENUMBRA INC. (Etats-Unis)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. pages 4 et 5)

Indications retenues :	Anévrismes artériels intracrâniens rompus (urgence thérapeutique) accessibles au traitement endovasculaire quelle que soit la localisation de l'anévrisme. Un traitement peut être proposé au terme d'une discussion multidisciplinaire pour les anévrismes intracrâniens non rompus.
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : - l'intérêt thérapeutique de PENUMBRA COIL 400 - l'intérêt de santé publique au vu de la gravité de la pathologie.
Comparateurs retenus :	- Selon la nomenclature en vigueur : - o microspires inscrites sous les lignes génériques : Implant d'embolisation artérielle à détachement électrique (diamètre constant et de forme complexe); - o microspires ORBIT GALAXY (formes simple, complexe et mini complexe) - o microspires TRUFILL DCS & DCS ORBIT (formes simple et complexe) - Selon la recommandation de nouvelle nomenclature faite par la CNEDiMTS en 2011 (Avis CNEDiMTS du 28 juin 2011) : - o Microspire (coils) de platine nues (fibrées ou non) à détachement contrôlé (ligne générique décrite dans la nomenclature proposée dans son avis relatif aux implants d'embolisation du 28 juin 2011.)

Amélioration du SA :	- Selon la nomenclature en vigueur : ASA de niveau V par rapport aux microspires : - o inscrites sous les lignes génériques : Implant d'embolisation artérielle à détachement électrique (diamètre constant et de forme complexe); - o ORBIT GALAXY (formes simple, complexe et mini complexe) - o TRUFILL DCS & DCS ORBIT (formes simple, complexe) - Selon la recommandation de nouvelle nomenclature (Avis CNEDiMTS du 28 juin 2011) : ASA de niveau V par rapport à la description générique des Microspires (Coils) de platine nues (fibrées ou non) à détachement contrôlé décrite dans la nomenclature proposée dans son avis relatif aux implants d'embolisation du 28 juin 2011.
Type d'inscription :	- Selon la nomenclature en vigueur : Nom de marque - Selon la recommandation de nouvelle nomenclature (Avis CNEDiMTS du 28 juin 2011) : Description générique
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Les données analysées sont issues de trois études rétrospectives comparatives non randomisées. Milburn et al. 2013 L'objectif de cette étude était de comparer l'efficacité de PENUMBRA COIL 400 (18 anévrismes) aux coils ORBIT et GALAXY (40 anévrismes) dans le traitement d'anévrismes. Mascitelli et al. 2013 L'objectif de cette étude était de comparer l'efficacité de PENUMBRA COIL 400 (16 anévrismes) aux coils GDC, TRUFILL/ORBIT et GALAXY (79 anévrismes) dans le traitement d'anévrismes cérébraux rompus et non rompus. Mascitelli et al. 2014 L'objectif de cette étude était de comparer l'efficacité de PENUMBRA COIL 400 (76 anévrismes) aux coils ORBIT, GDC, TRUFILL, GALAXY, MATRIX, TARGET et HYDROCOIL (301 anévrismes) dans le traitement d'anévrismes cérébraux sacculaires rompus et non rompus.
---------------------	---

Éléments conditionnant le SA	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel
Modalités de prescription et d'utilisation :	L'utilisation doit être réservée à des équipes compétentes. 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).
Conditions du renouvellement :	Sans objet
Population cible :	Environ 4000 patients par an

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de modification des conditions d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document) des implants d'embolisation artérielle à détachement contrôlé PENUMBRA COIL 400.

01.1. MODELES ET REFERENCES

Le système PENUMBRA COIL 400 se compose des références listées ci-dessous.

Microspires d'embolisation

Gamme	Références (où DD= diamètre secondaire en mm et LL=longueur en cm)	Diamètre secondaire min/max (mm)	Longueur min/max (cm)
Spirale Penumbra 400 Complexe standard	4002CDDLL	3/32	6/60
Spirale Penumbra 400 Complexe souple	4004CDDLL	3/16	3/45
Spirale Penumbra 400 Complexe extra souple	4006CDDLL	2/4	2/10
Spirale Penumbra 400 Extra souple courbe	4006UDDLL	2/4	1/10
Spirale Penumbra 400 souple en J	4004JLL	NA	7/25

NA : non applicable

La description détaillée des références est en annexe.

Cathéter PX SLIM

Références	Description
PXSLIMSTR	Straight (150 cm)
PXSXLIM045	45° (150 cm)
PXSLIM090	90° (150 cm)
PXSLIM130	130° (J) (150 cm)

Poignée de détachement

Références	Description
DH1	Poignée de détachement
DH5	Poignée de détachement (x5)

01.2. CONDITIONNEMENT

Le conditionnement est unitaire et stérile. La microspire et le poussoir d'introduction sont dans un emballage différent de celui de la poignée de détachement.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande de modification des conditions d'inscription concerne les indications suivantes :

Traitement sélectif des anévrismes artériels intracrâniens :

- rompus (urgence thérapeutique),
- non rompus, lorsque l'évaluation du rapport bénéfice/risque par une équipe multidisciplinaire incluant un neuroradiologue interventionnel et un neurochirurgien permet d'établir la nécessité de ce type d'intervention thérapeutique.

01.4. COMPARETEURS REVENDIQUES

Le fabricant revendique les compareurs suivants

Selon la nomenclature en vigueur :

- la ligne générique: « Implant d'embolisation artérielle à détachement mécanique » (code LPPR 3183142) ;
- la ligne générique « Implant d'embolisation artérielle à détachement électrique », de diamètre constant (code LPPR 3162217) et de forme complexe (code LPPR 3121661) ;
- micro-spines ORBIT GALAXY: forme simple (code LPPR 3184839) et forme complexe (code LPPR 3105604)
- micro-spines TRUFILL DCS & DCS ORBIT: forme simple (code LPPR 3184549) et forme complexe (code LPPR 3162482)

Selon la recommandation de nouvelle nomenclature faite par la CNEDiMTS en 2011 :

- la description générique proposée par la CNEDiMTS dans son rapport de 2011 : « Microspire (coils) de platine nues (fibrées ou non) à détachement contrôlé ».

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Les microspires PENUMBRA COIL 400 sont prises en charge en 2014 au titre de la ligne générique « Implant d'embolisation artérielle à détachement mécanique » (code LPPR 3183142)

En 2011, la CNEDiMTS a recommandé une nouvelle nomenclature des implants d'embolisation artérielle (Avis CNEDiMTS du 28 juin 2011¹). Pour les microspires à détachement contrôlé, aucune étude clinique n'avait permis de mettre en évidence une efficacité supérieure d'une microspire à détachement contrôlée par rapport à une autre dans le traitement des anévrismes artériels intracrâniens rompus ou non rompus. La CNEDiMTS a donc recommandé l'inscription des microspires de platine nue à détachement contrôlé sous la description générique : « Microspire (coils) de platine nues (fibrées ou non) à détachement contrôlé ».

Les implants d'embolisation artérielles à détachement mécanique sont utilisés pour des embolisations périphériques.

¹ Avis de la CNEDiMTS du 28/06/2011 relatif aux implants d'embolisation artériel. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-07/implants_dembolisation_arterielle-28_juin_2011_818_985_avis.pdf

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par la National Standards Authority of Ireland (0050), Irlande.

03.2. DESCRIPTION

Le système PENUMBRA COIL 400 comprend :

- une microspire de platine nue (alliage platine et tungstène) à détachement contrôlé mécanique. La microspire est disponible dans différentes tailles et formes géométriques.
- un poussoir introduction sur lequel la microspire est prémontée. Il est doté d'un marqueur de positionnement radiopaque. Il se prolonge à une extrémité par un cathéter souple en polymère renforcée (Polytétrafluoroéthylène=PTFE).
- une poignée de détachement

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Occlusion endovasculaire d'anévrismes par interruption de la circulation sanguine.

03.4. ACTES ASSOCIES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 36, consulté le 2 /09/2014), les actes associés à l'embolisation endovasculaire des anévrismes intracrâniens par la microspire sont référencés sous le chapitres « Occlusion et exclusion d'anévrisme artériel intracrânien ».

Code	Libellé de l'acte
EASF011	Oblitération d'un anévrisme sacculaire artériel intracrânien en dehors d'une période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée
EASF010	Oblitération d'un anévrisme sacculaire artériel intracrânien en période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée
EASF001	Oblitération de plusieurs anévrismes sacculaires artériels intracrâniens en dehors d'une période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée
EASF013	Oblitération de plusieurs anévrismes sacculaires artériels intracrâniens en période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES

L'étude ISAT (*International Subarachnoid Aneurysm Trial*) (Molyneux *et al.* 2009²) a comparé l'efficacité et la sécurité du traitement endovasculaire à la chirurgie avec pose de clip, chez des patients ayant une hémorragie sous-arachnoïdienne induite par la rupture d'un anévrisme intracrânien sacciforme dans les 28 jours précédant la randomisation.

Les auteurs ont rapporté une réduction significative du critère de jugement principal composite (décès + dépendance) à 1 an: 23,5 % dans le groupe traité par voie endovasculaire par rapport aux patients traités par chirurgie 30,9 % (OR 0,76 ; IC95 % : (0,658 – 0,911) p = 0,0001). Cette étude démontre l'intérêt du traitement endovasculaire par pose de microspires d'embolisation artérielle dans le traitement des anévrismes cérébraux.

Les 5 études non spécifiques de PENUMBRA COIL 400 fournies par le fabricant n'ont pas été retenues car elles ne permettent pas d'évaluer l'intérêt spécifique de Penumbra qui est l'objet de la revendication du fabricant (Tamatani *et al.* 2002³, Sluzewski *et al.* 2004⁴, Slob *et al.* 2005⁵, Slob *et al.* 2005⁶, Grunwald *et al.* 2013⁷).

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Etude Milburn *et al.* 2013⁸

Il s'agit d'une étude rétrospective comparative non randomisée monocentrique. L'objectif de cette étude était de comparer l'efficacité de PENUMBRA COIL 400 (Groupe PENUMBRA, 17 patients/18 anévrismes) aux coils ORBIT et GALAXY (Groupe CONTROLE, 40 patients/40 anévrismes) dans le traitement d'anévrismes.

Les caractéristiques des patients et des anévrismes étudiés sont décrites dans le tableau ci-dessous :

	PENUMBRA (n=18)	CONTROLE (n=40)	p
Age (extrêmes, année)	30-66	31-84	NR
Localisation de l'anévrisme, n (%)			
Circulation antérieure	15 (83 %)	33 (82,5 %)	NR
Circulation postérieure	3 (17 %)	7 (17,5 %)	NR
Nombre d'anévrisme rompu (%)	5 (28%)	27 (67%)	NR
Diamètre maximal de l'anévrisme ≤ 7 mm, n (%)	8 (44%)	27 (67,5%)	NR

n : nombre d'anévrisme, NR : non renseigné

² Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, Ramzi N, Yarnold J, Sneade M, *et al.* Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *Lancet neurology.* 2009;8(5):427-33.

³ Tamatani S, Ito Y, Abe H, Koike T, Takeuchi S, Tanaka R. Evaluation of the stability of aneurysms after embolization using detachable coils: correlation between stability of aneurysms and embolized volume of aneurysms. *AJNR American journal of neuroradiology.* 2002;23(5):762-7.

⁴ Sluzewski M, Van Rooij WJ, Slob MJ, Bescos JO, Slump CH, Wijnalda D. Relation between aneurysm volume, packing, and compaction in 145 cerebral aneurysms treated with coils. *Radiology.* 2004;231(3):653-8.

⁵ Slob MJ, van Rooij WJ, Sluzewski M. Influence of coil thickness on packing, re-opening and retreatment of intracranial aneurysms: a comparative study between two types of coils. *Neurological research.* 2005;27 Suppl 1:S116-9.

⁶ Slob MJ, Sluzewski M, van Rooij WJ. The relation between packing and reopening in coiled intracranial aneurysms: A prospective study. *Neuroradiology.* 2005;47(12):942-5

⁷ Grunwald IQ, Balami JS, Weber D, Mutter J, Kuhn AL, Krick C, *et al.* Different factors influence recanalisation rate after coiling in ruptured and unruptured intracranial aneurysms. *CNS & neurological disorders drug targets.* 2013;12(2):228-32.

⁸ Milburn J, Pansara A, Martinez R, Vidal G. Initial experience using the penumbra coil 400: Comparison of aneurysm packing and coil efficiency. *JNIS* 2012;4:A54-A5.

Résultats

Les résultats per-opératoire dans les groupes PENUMBRA et Contrôle sont décrits dans le tableau ci-dessous :

	PENUMBRA (n=18)	CONTROLE (n=40)	p
Densité moyenne de packing* (%)	33.7	24.4	0.0001
Nombre de coils/taille anévrisme (mm ³)	0.026	0.114	<0.001
Durée de l'intervention	NR	NR	NR
Occlusion de l'anévrisme (Echelle de Raymond (n, %))			
Occlusion totale	10 (56%)	22 (55%)	NR
Collet résiduel	3 (17%)	10 (25%)	NR
Anévrisme résiduel	4 (22%)	8 (20%)	NR

* : volume des microspires/volume de l'anévrisme, NR : non renseigné

L'évolution de l'occlusion des anévrismes dans les groupes PENUMBRA et contrôle sont décrits dans le tableau ci-dessous :

	PENUMBRA (n=11)	CONTROLE (n=26)
Durée moyenne de suivi [extrêmes] (mois)	8.6 [<1-17]	11.4 [1-22]
Evolution de la classification de l'occlusion*		
Absence d'évolution	10	15
Dégradation	0	4
Amélioration	0	6
Ré-intervention	1	1

Aucun événement indésirable lié à la pose des microspires PENUMBRA COIL 400 n'a été rapporté. Dans le groupe contrôle, deux infarctus cérébraux sans séquelle ont été rapportés.

Commentaires

Cette étude présente les biais méthodologiques suivants :

- la méthodologie de cette étude ne permet pas de garantir la comparabilité des deux groupes étudiés car :
 - ✓ il s'agit d'une étude rétrospective non randomisée ;
 - ✓ le calcul du nombre de sujets nécessaires pour mettre en évidence un effet du traitement étudié n'a pas été rapporté ;
 - ✓ les caractéristiques des deux groupes d'anévrismes traités ne peuvent être comparables en l'absence de randomisation.
- l'étude est monocentrique et les interventions ont été réalisées par un seul opérateur.
- les critères cliniques comme le score de Rankin ne sont pas rapportés.
- les facteurs de risque et les comorbidités des patients traités ne sont pas rapportés.

Etude Mascitelli et al. 2013⁹

Il s'agit d'une étude rétrospective comparative non randomisée monocentrique. L'objectif de cette étude était de comparer l'efficacité de PENUMBRA COIL 400 (Groupe PENUMBRA, 16 anévrismes) aux coils GDC (Boston Scientific), TRUFILL/ORBIT (Cordis Neurovascular) et GALAXY (Depuy/Codman and Shurtleff, Johnson and Johnson) (Groupe Contrôle, 79 anévrismes) dans le traitement d'anévrismes cérébraux rompus et non rompus.

Les caractéristiques des anévrismes et des patients étudiés sont décrites dans le tableau ci-dessous :

	PENUMBRA	CONTROLE
Age moyen (année)	58	55
Localisation (%)		
artère carotidienne interne	50 %	41,8 %
artère communicante postérieure	31,3 %	21,5 %
artère moyenne cérébrale	6,3 %	8,9 %
autre	12,4 %	27,8 %
Anévrisme rompu (%)	46,7 %	50,6 %
Volume moyen de l'anévrisme (ml)	204,3	187,2

En fonction des caractéristiques étudiées, les données étaient disponibles pour 14 à 16 patients dans le groupe PENUMBRA et pour 70 à 79 patients dans le groupe contrôle.

Les caractéristiques des anévrismes n'étaient statistiquement différentes entre les deux groupes.

Résultats

Les résultats per-opératoire dans les groupes PENUMBRA et Contrôle sont décrits dans le tableau ci-dessous :

	PENUMBRA	CONTROLE	p
Densité moyenne de packing* (%)	36,8%	28,1%	<0.005
Nombre moyen de coils par anévrisme	3,9	6,1	<0.05
Durée de l'intervention (min)	45,7	64,1	<0.05

* : volume des microspires/volume de l'anévrisme. En fonction des caractéristiques étudiées, les données étaient disponibles pour 14 à 16 patients dans le groupe PENUMBRA et pour 70 à 79 patients dans le groupe contrôle.

Aucun événement indésirable lié à la pose des microspires PENUMBRA 400 n'a été rapporté (pour 16 anévrismes). Dans le groupe contrôle, 6 événements indésirables ont été rapportés (pour 79 anévrismes):

- infarctus aigu de l'artère moyenne cérébrale, peropératoire, menant à un déficit permanent (n=1)
- nouvelle rupture d'anévrisme (n=1)
- thrombose intra stent (n=1)
- formation d'un pseudo anévrisme dans l'artère fémorale (n=1)
- saignements retro péritonéaux (n=2)

⁹ Mascitelli JR, Polykarpou MF, Patel AA et al.. Initial experience with Penumbra Coil 400 versus standard coils in embolization of cerebral aneurysms: a retrospective review. JINS 2013;5:573–576.

Commentaires

Cette étude présente les biais méthodologiques suivants :

- la méthodologie de cette étude ne permet pas de garantir la comparabilité des deux groupes étudiés car :
 - ✓ il s'agit d'une étude rétrospective non randomisée ;
 - ✓ le calcul du nombre de sujets nécessaires pour mettre en évidence un effet du traitement étudié n'a pas été rapporté ;
- l'étude est monocentrique et les interventions ont été réalisées par deux opérateurs.
- les critères cliniques comme le score de Rankin ne sont pas rapportés.
- les facteurs de risque et les comorbidités des patients traités ne sont pas rapportés.

Etude Mascitelli et al. 2014¹⁰

Il s'agit d'une étude rétrospective comparative non randomisée monocentrique. L'objectif de cette étude était de comparer l'efficacité de PENUMBRA COIL 400 (Groupe PENUMBRA, 75 patients/76 anévrismes) aux coils ORBIT, GDC, TRUFILL, GALAXY, MATRIX, TARGET et HYDROCOIL (Groupe contrôle, 282 patients/301 anévrismes) dans le traitement d'anévrismes cérébraux sacculaires rompus et non rompus.

Les caractéristiques des anévrismes et des patients étudiés sont décrites dans le tableau ci-dessous :

	PENUMBRA	CONTROLE	p
Age moyen (année)	55,9	55,6	0,702
Localisation principale, nbre d'anévrisme (%)			
Ophtalmique	12 (15,8 %)	25 (8,3 %)	0,081
Carotide interne autre que bifurcation	8 (10,5 %)	35 (11,6 %)	1
Postérieure communicante	25 (32,9%)	60 (19,9%)	0,021
Antérieure communicante	7 (9,2%)	68 (22,6%)	0,009
Artère cérébrale moyenne	9 (11,8%)	32 (10,6%)	0,837
Anévrisme rompu, %	44,7 %	57,5 %	0,054
Taille de l'anévrisme			
Petit (< 10mm)	57 (75 %)	244 (80 %)	0,264
Large (10-25 mm)	19 (25 %)	57 (20 %)	

Résultats

Les résultats per-opératoire dans les groupes PENUMBRA et Contrôle sont décrits dans le tableau ci-dessous :

	PENUMBRA	CONTROLE	p
Densité moyenne de packing* (%)	31,7	24,8	<0.001
Nombre de coils /anévrisme	3,53	5,44	0,002
Durée de l'intervention (min)	48	64	0.000
Occlusion de l'anévrisme (Echelle de Raymond (n, %))			
Occlusion totale	10 (13,2%)	91 (30,2%)	0,002
Collet résiduel	12 (15,8%)	95 (31,6%)	0,007
Anévrisme résiduel	54 (71,1%)	115 (38,2%)	<0.001

* : volume des microspires/volume de l'anévrisme

¹⁰ Mascitelli JR, Patel AB, Polykarpou MF, Patel AA, Moyle H. Analysis of early angiographic outcome using unique large diameter coils in comparison with standard coils in the embolization of cerebral aneurysms: a retrospective review. JNIS 2014; 0:1-5

L'évolution de l'occlusion des anévrismes après l'intervention dans les groupes PENUMBRA et contrôle sont décrits dans le tableau ci-dessous :

	PENUMBRA	CONTROLE	p
Durée moyenne de suivi (mois)	7,01	8,34	0,207
Evolution de la classification de l'occlusion			
Absence d'évolution	17 (43,6%)	121 (59,9%)	0,077
Dégradation	2 (5,1%)	23 (11,4%)	0,388
Amélioration	20 (51,3%)	58 (28,7%)	0,009
Ré-intervention	2 (5,1%)	28 (9,3%)	0,059

Les événements indésirables sont rapportés ci-dessous :

Cinq événements indésirables dans le groupe PENUMBRA (pour 75 patients):

- instabilité du cathéter (n=1)
- migration du coil (n=2)
- rupture de l'anévrisme/extravasation liquide de contraste (n=2)

Un décès causé par un événement indésirable (extravasation liquide de contraste pendant l'intervention suivi d'un décès suite à une hémorragie sous arachnoïdienne et d'une hypertension intra crânienne) a été rapporté.

Trente deux événements indésirables dans le groupe CONTROLE (pour 282 patients) :

- Hématome rétro-péritonéal (n=2)
- Instabilité du cathéter (n=1)
- Migration du coil (n=1)
- Sténose intra-stent (n=8)
- Vaisseaux parent ou distal occlus(n=3)
- Formation d'un thrombus/bouchon plaquettaire (n=9)
- Dissection aortique (n=1)
- Accident vasculaire cérébral (n=2)
- Extravasation du produit de contraste/rupture d'anévrisme (n=4)
- Hémorragie intra-cérébrale (n=1)

Six décès causés par des événements indésirables ont été rapportés.

Commentaires

Cette étude présente les biais méthodologiques suivants :

- la méthodologie de cette étude ne permet pas de garantir la comparabilité des deux groupes étudiés car :
 - ✓ il s'agit d'une étude rétrospective non randomisée ;
 - ✓ le calcul du nombre de sujets nécessaires pour mettre en évidence un effet du traitement étudié n'a pas été rapporté ;
- l'étude est monocentrique.
- les critères cliniques comme le score de Rankin ne sont pas rapportés.
- les facteurs de risque et les comorbidités des patients traités ne sont pas rapportés.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent deux cas de matériovigilance en 2012 et 2013. Il s'agit de deux cas de rupture du fil résistant à l'étirement. Dans un des deux cas, l'hémorragie a continué et le patient est décédé 8 jours après l'intervention.

Le fabricant a été notifié de 38 cas de rupture du fil résistant à l'étirement dans le monde entre le lancement des microspires PENUMBRA COIL 400 en 2010 et le 30 Avril 2013. Le taux de rupture du fil résistant à l'étirement sur cette période est de 0,09%. Treize des 38 ruptures ont eu lieu en Europe.

Au total, les patients traités par PENUMBRA COIL 400 avaient une densité de packing comprise entre 31,7% et 36,8%. Le nombre de coils PENUMBRA COIL 400 utilisés par anévrisme était compris entre 3,53 et 3,9. La durée de l'intervention était comprise entre 45,7 min et 48 min. La méthode des études ne permet pas de garantir la comparabilité des résultats entre les groupes de patients traités par PENUMBRA COIL 400 et les groupes contrôles. Les résultats de PENUMBRA COIL 400 ne peuvent donc pas être distingués de ceux des autres microspires étudiés. Les études ne rapportent pas de résultats de critères cliniques (ex : score de Rankin).

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le plus souvent, le traitement s'adresse aux anévrismes rompus, qui constituent une urgence chirurgicale, et aux anévrismes non rompus justifiant d'un traitement. Dans les anévrismes non rompus, le patient est asymptomatique. Les options possibles sont l'abstention thérapeutique, le traitement endovasculaire et le traitement chirurgical. Le choix thérapeutique est effectué par une équipe multidisciplinaire, dans le cadre de la prévention d'un risque à moyen ou long terme. Le risque de rupture de l'anévrisme est évalué par rapport aux risques liés à l'intervention d'exclusion de l'anévrisme. Si l'abstention thérapeutique est souvent préférée pour les anévrismes d'une taille inférieure à 5 à 7 mm environ¹¹, l'existence de facteurs de risque peut plaider pour une intervention, notamment dans les cas suivants :

- contexte familial,
- anévrisme de grande taille (> 10 mm), chez un sujet jeune ou s'il est associé à un facteur de risque (hypertension artérielle, tabagisme, etc.),
- anévrisme de taille supérieure à 3 mm s'il est associé à un autre anévrisme ayant déjà saigné.

L'exclusion d'un anévrisme non rompu peut également être requise avant la mise en œuvre de programmes thérapeutiques particuliers (chirurgie cardiaque, hémodialyse au long cours pour les polykystoses rénales familiales, anticoagulation de longue durée quelle qu'en soit l'origine).

Dans les anévrismes intracrâniens rompus ou non rompus, le traitement endovasculaire par microspires est une alternative au traitement chirurgical, qui consiste à mettre en place un ou plusieurs clips sur le collet anévrisimal, après dissection du vaisseau porteur puis du collet et du sac, permettant ainsi d'exclure totalement l'anévrisme de la circulation. Le clip, généralement en titane, se referme autour du collet et interrompt la communication entre l'anévrisme et l'artère.

Le traitement endovasculaire par microspires comme le traitement chirurgical par clips ont chacun leurs contraintes pouvant faire préférer une des deux méthodes en fonction de la localisation et des caractéristiques de l'anévrisme. Toutefois, suite à l'étude ISAT¹², le traitement endovasculaire est conseillé dans la majorité des formes d'hémorragie anévrismale jugées à la fois candidates au traitement par voie endovasculaire et par voie chirurgicale.

¹¹ Mitchell P. et al. Unruptured intracranial aneurysms: benign curiosity or ticking bomb? Lancet Neurol. 2004, 3 : 85-92

Les traitements chirurgicaux classiques, 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).

Au vu des données, la Commission estime que les microspires telles que PENUMBRA COIL 400 ont un intérêt dans la stratégie thérapeutique du traitement des anévrismes rompus et non rompus

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, les données fournies montrent l'intérêt des microspires telles que PENUMBRA COIL 400 dans le traitement des anévrismes rompus et non rompus.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Le caractère de gravité des anévrismes artériels intracrâniens est fonction de leurs caractéristiques :

- Anévrisme rompu

Selon les séries publiées, le risque de décès immédiat secondaire à une rupture anévrismale est compris entre 16 et 66%. Dans les cas de survie la rupture peut entraîner une hypertension intracrânienne aiguë, une hémorragie intracérébrale ou un spasme des artères cérébrales (secondairement responsable d'une ischémie cérébrale) et des complications pouvant aller jusqu'à un état de dépendance plus ou moins prononcé ou au décès du patient. L'ischémie cérébrale retardée est responsable d'environ 1/3 de la mortalité et de la moitié environ de la morbidité des patients hospitalisés pour rupture anévrismale. Après une rupture anévrismale, un saignement réapparaît dans 9 à 44% des cas. Il majore la gravité de la rupture initiale et représente une cause fréquente de décès, justifiant un traitement rapide de l'anévrisme.

- Anévrisme non rompu

Une taille supérieure à 5 mm est associée à un risque hémorragique actuariel de 2 et 4%, représentant un risque significatif au cours de la vie pour les personnes jeunes.

Le risque de rupture est majeur pour les anévrismes géants (> 25 mm) non traités, et il est associé à des taux de décès importants : 68% à 2 ans et 85% à 5 ans.

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.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Les données issues d'autopsies montrent que 1 à 2% de la population est atteinte d'anévrismes intracrâniens (tous types confondus). Le risque global de rupture est estimé à

10 cas pour 100 000 habitants/an. Ce risque est minoré pour la tranche d'âge 0-34 ans (1,22/100 000) et majoré pour la tranche d'âge 65-74 ans (44,5/100 000).

04.2.3. IMPACT

PENUMBRA COIL 400 répond à un besoin déjà couvert par les autres microspires de platine à détachement contrôlé.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité des anévrismes intracrâniens, PENUMBRA COIL 400 a un intérêt de santé publique.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est suffisant pour la modification des conditions d'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission retient les indications suivantes :

- **anévrismes artériels intracrâniens rompus (urgence thérapeutique) accessibles au traitement endovasculaire quelle que soit la localisation de l'anévrisme.**
- **un traitement peut être proposé au terme d'une discussion multidisciplinaire pour les anévrismes intracrâniens non rompus.**

La Commission recommande une inscription de PENUMBRA COIL 400 sous nom de marque dans la nomenclature en vigueur et leur intégration dans la ligne générique « Microspires (Coils) de platine nues (fibrées ou non) à détachement contrôlé » recommandée dans l'avis relatif aux implants d'embolisation artérielle du 28 juin 2011.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

L'utilisation doit être réservée à des équipes compétentes.

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 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARETEURS RETENUS

Au regard des caractéristiques et des indications superposables à celles de PENUMBRA COIL 400, les compareurs retenus sont :

selon la nomenclature en vigueur :

- microspires inscrites sous les lignes génériques : Implant d'embolisation artérielle à détachement électrique (diamètre constant et de forme complexe);
- microspires ORBIT GALAXY (formes simple, complexe et mini complexe)
- microspires TRUFILL DCS & DCS ORBIT (formes simple et complexe)

selon la recommandation de nouvelle nomenclature faite par la CNEDiMTS en 2011 :

- la description générique proposée par la CNEDiMTS dans son rapport de 2011 : « Microspire (coils) de platine nues (fibrées ou non) à détachement contrôlé ».

06.2. NIVEAUX D'ASA

Les études fournies comportent des limites méthodologiques ne permettant pas de garantir la comparabilité entre les groupes PENUMBRA COIL 400 et contrôles, notamment en raison de l'absence de randomisation et du calcul du nombre de sujets nécessaires pour mettre en évidence un effet.

Les données disponibles ne permettent donc pas de distinguer PENUMBRA COIL 400 des autres microspires disponibles.

La Commission s'est prononcée

- **Selon la nomenclature en vigueur :**

pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport :

- **microspires inscrites sous les lignes génériques « Implant d'embolisation artérielle à détachement électrique (diamètre constant et de forme complexe) ;**
- **ORBIT GALAXY (formes simple, complexe et minicomplexe)**
- **TRUFILL DCS & DCS ORBIT (formes simple et complexe)**

- **Selon la recommandation de nouvelle nomenclature (Avis CNEDiMTS du 28 juin 2011) :**

pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport à la ligne générique des Microspires (Coils) de platine nues (fibrées ou non) à détachement contrôlé décrite dans la nomenclature proposée dans son avis relatif aux implants d'embolisation du 28 juin 2011.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

Il n'existe pas de donnée épidémiologique permettant de calculer la population cible. Les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) sont utilisées pour estimer la population rejointe. L'analyse des données du PMSI par actes classants pour les années 2010 à 2013 est la suivante :

Année	2010	2011	2012	2013
CCAM - Occlusion d'anévrisme artériel intracrânien par voie artérielle transcutanée : Actes EASF001 – EASF010 – EASF011 – EASF 013	3401	3509	3928	3914

La population cible a été évaluée à partir de la population rejointe

Au total, la population cible pour de PENUMBRA COIL 400 peut être estimée à environ 4000 patients par an.

ANNEXE I

- Modèles et références

Spirale Penumbra 400™ complexe standard

Références	Diamètre secondaire (mm)	Longueur (cm)
4002C0306	3	6
4002C0310	3	10
4002C0408	4	8
4002C0412	4	12
4002C0506	5	6
4002C0510	5	10
4002C0610	6	10
4002C0615	6	15
4002C0710	7	10
4002C0715	7	15
4002C0720	7	20
4002C0815	8	15
4002C0820	8	20
4002C0830	8	30
4002C0915	9	15
4002C0925	9	25
4002C0935	9	35
4002C1020	10	20
4002C1030	10	30
4002C1040	10	40
4002C1135	11	35
4002C1145	11	45
4002C1235	12	35
4002C1245	12	45
4002C1335	13	35
4002C1348	13	48
4002C1450	14	50
4002C1557	15	57
4002C1660	16	60
4002C1857	18	57
4002C2060	20	60
4002C2260	22	60
4002C2457	24	57
4002C2860	28	60
4002C3260	32	60

Spirale Penumbra 400™ complexe souple

Référence	Diamètre secondaire (mm)	Longueur (cm)
4004C0303	3	3
4004C0304	3	4
4004C0306	3	6
4004C0310	3	10
4004C0404	4	4
4004C0406	4	6
4004C0408	4	8
4004C0412	4	12
4004C0509	5	9
4004C0513	5	13
4004C0610	6	10
4004C0615	6	15

4004C0620	6	20
4004C0710	7	10
4004C0715	7	15
4004C0720	7	20
4004C0815	8	15
4004C0820	8	20
4004C0830	8	30
4004C0925	9	25
4004C0935	9	35
4004C1020	10	20
4004C1030	10	30
4004C1040	10	40
4004C1135	11	35
4004C1145	11	45
4004C1235	12	35
4004C1245	12	45
4004C1335	13	35
4004C1348	13	48
4004C1440	14	40
4004C1450	14	50
4004C1645	16	45

Spirale Penumbra 400™ complexe extra souple

Référence	Diamètre secondaire (mm)	Longueur (cm)
4006C0202	2	2
4006C0203	2	3
4006C0204	2	4
4006C0303	3	3
4006C0304	3	4
4006C0305	3	5
4006C0306	3	6
4006C0308	3	8
4006C0310	3	10
4006C0404	4	4
4006C0406	4	6
4006C0408	4	8
4006C0410	4	10

Spirale Penumbra 400™ extra courbe souple

Référence	Diamètre secondaire (mm)	Longueur (cm)
4006U0201	2	1
4006U0202	2	2
4006U0203	2	3
4006U0204	2	4
4006U0302	3	2
4006U0303	3	3
4006U0304	3	4
4006U0305	3	5
4006U0306	3	6
4006U0308	3	8
4006U0310	3	10
4006U0404	4	4
4006U0406	4	6
4006U0408	4	8
4006U0410	4	10

Spirale Penumbra 400TM souple en J

Référence	Longueur (cm)
4004J7	7
4004J10	10
4004J15	15
4004J25	25