

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

22 septembre 2015

CONCLUSIONS

PIPELINE FLEX, stent intracrânien auto-expansible à largage contrôlé (dit stent flow diverter)

Demandeur : Medtronic

Fabricant : ev3 Inc

Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. pages 2 et 3)

Indications retenues :	Prise en charge : - des anévrismes intracrâniens non rompus, sacciformes ou fusiformes, dont le diamètre du sac anévrisimal est > 15 mm et inaccessibles aux thérapeutiques actuelles (traitement endovasculaire par confinement de microspires associé ou non à une technique d'aide à la mise en place (stents intracrâniens) ou utilisation d'un ballon temporaire ou traitement chirurgical) du fait de ses caractéristiques morphologiques - des anévrismes déjà traités ayant une recanalisation non rompue du sac anévrisimal mesurant plus de 7 mm de diamètre et non accessible à un traitement conservateur.)
Service Rendu (SR) :	Suffisant en raison de : - l'intérêt thérapeutique du système d'embolisation PIPELINE FLEX dans la prise en charge des anévrismes intracrâniens non rompus - l'intérêt de santé publique attendu du système d'embolisation PIPELINE FLEX compte tenu du caractère de gravité des anévrismes intracrâniens, pouvant engager le pronostic vital.
Comparateur(s) retenu(s) :	PIPELINE
Amélioration du SR :	Amélioration du service attendu mineure (ASA V) du système d'embolisation PIPELINE FLEX par rapport à PIPELINE
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Données analysées :	Aucune donnée spécifique à PIPELINE FLEX n'a été fournie

Éléments conditionnant le SA : Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Modalités de prescription et d'utilisation :	La décision d'implantation doit se faire dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire incluant un neuroradiologue, un neurochirurgien et un neurologue. 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 endovasculaire 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). L'arrêté du 15 mars 2010 fixe les conditions permettant de justifier d'une formation et d'une expérience dans la pratique d'actes interventionnels par voie endovasculaire en neuroradiologie. 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. PIPELINE FLEX doit être utilisé exclusivement par des médecins ayant reçu une formation appropriée à son emploi.
Conditions du renouvellement :	La CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription du système d'embolisation PIPELINE FLEX à la transmission des résultats d'une étude observationnelle prospective ayant pour objectif principal d'évaluer la morbi-mortalité à 6 mois. La CNEDiMTS recommande qu'un suivi de ces patients soit effectué à long terme (5 ans). Par ailleurs, la Commission souhaite que soit évalué en particulier : les modalités de traitement de l'anévrisme intracrânien : médication pré per et post opératoire, type et nombre de stent de type flow diverter utilisé et les traitements associés (microspires, stents standards). les taux de ruptures per, post opératoires.
Population cible :	100 à 300 patients

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

PIPELINE FLEX (88 références disponibles)

Références	Diamètre (en mm)	Longueur (en mm)	Références	Diamètre (en mm)	Longueur (en mm)
PED-250-10	2,5	10	PED-400-12	4,00	12
PED-250-12		12	PED-400-14		14
PED-250-14		14	PED-400-16		16
PED-250-16		16	PED-400-18		18
PED-250-18		18	PED-400-20		20
PED-250-20		20	PED-400-25		25
PED-275-10	2,75	10	PED-400-30	4,25	30
PED-275-12		12	PED-400-35		35
PED-275-14		14	PED-425-12		12
PED-275-16		16	PED-425-14		14
PED-275-18		18	PED-425-16		16
PED-275-20		20	PED-425-18		18
PED-300-10	3,00	10	PED-425-20	4,50	20
PED-300-12		12	PED-425-25		25
PED-300-14		14	PED-425-30		30
PED-300-16		16	PED-425-35		35
PED-300-18		18	PED-450-12		12
PED-300-20		20	PED-450-14		14
PED-300-25	3,25	25	PED-450-16	4,75	16
PED-300-30		30	PED-450-18		18
PED-300-35		35	PED-450-20		20
PED-325-10		10	PED-450-25		25
PED-325-12		12	PED-450-30		30
PED-325-14		14	PED-450-35		35
PED-325-16	3,50	16	PED-475-12	5,00	12
PED-325-18		18	PED-475-14		14
PED-325-20		20	PED-475-16		16
PED-325-25		25	PED-475-18		18
PED-325-30		30	PED-475-20		20
PED-325-35		35	PED-475-25		25
PED-350-10	3,75	10	PED-475-30		30
PED-350-12		12	PED-475-35		35
PED-350-14		14	PED-500-12		12
PED-350-16		16	PED-500-14		14
PED-350-18		18	PED-500-16		16
PED-350-20		20	PED-500-18		18
PED-350-25	3,75	25	PED-500-20		20
PED-350-30		30	PED-500-25		25
PED-350-35		35	PED-500-30		30
PED-375-10		10	PED-500-35		35
PED-375-12		12			
PED-375-14		14			
PED-375-16	16				
PED-375-18	18				
PED-375-20	20				
PED-375-25	25				
PED-375-30	30				
PED-375-35	35				

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire stérile.

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

Prise en charge :

- des anévrismes intracrâniens non rompus, sacciformes ou fusiformes, dont le diamètre du sac anévrisimal est > 15 mm et inaccessibles aux thérapeutiques actuelles (traitement endovasculaire par confinement de microspires associé ou non à une technique d'aide à la mise en place (stents intracrâniens) ou utilisation d'un ballon temporaire ou traitement chirurgical) du fait de ses caractéristiques morphologiques
- des anévrismes déjà traités ayant une recanalisation non rompue du sac anévrisimal mesurant plus de 7 mm de diamètre et non accessible à un traitement conservateur.

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Le comparateur revendiqué est le déviateur de flux PIPELINE

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Le déviateur de flux PIPELINE FLEX a été inscrit sur la LPPR par arrêté du 13 mai 2015¹ (JO du 19 mai 2015).

La date de fin de prise en charge des déviateurs de flux PIPELINE FLEX est fixée au 15 août 2015.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

03.2. DESCRIPTION

Le dispositif d'embolisation PIPELINE FLEX se compose d'un implant permanent associé à un système de mise en place basé sur un fil guide.

L'implant du dispositif d'embolisation PIPELINE FLEX est constitué d'un cylindre tressé en maillage composé d'alliages multiples, avec des fils en alliage de platine/tungstène et de cobalt/chrome/nickel.

Les fils entremêlés du dispositif offrent une couverture métallique de la surface de la paroi artérielle d'environ 30 %. L'implant est conçu pour être mis en place dans un vaisseau porteur au niveau du collet d'un anévrisme intracrânien. Le diamètre du dispositif déployé ou non-contraint mesure 0,25 mm de plus que le diamètre indiqué.

Le système de mise en place se compose : d'une spirale de tête composée d'un alliage platine-tungstène, d'une butée proximale en alliage platine-iridium, et de joints de soudure proximaux en un alliage étain-argent. Les manchons protecteurs sont conçus pour protéger la portion distale du tressage lorsque l'on fait progresser le dispositif d'embolisation PIPELINE FLEX dans le microcatheter.

¹ Arrêté du 13 mai 2015 relatif à l'inscription de l'endoprothèse pour embolisation PIPELINE FLEX de la société COVIDIEN France SAS sur 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 09 août 2012.

http://legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20150519&numTexte=19&pageDebut=08433&pageFin=08434

L'implant du dispositif d'embolisation PIPELINE FLEX est monté sur un micro fil guide en acier inoxydable 304 d'environ 200 cm de long, comprimé à l'intérieur de la gaine d'introduction.

Le dispositif d'embolisation PIPELINE FLEX est conçu pour être mis en place uniquement à l'aide d'un microcatheter compatible de 0,69 mm (0,027 pouces) de diamètre intérieur et de 135 cm ou plus de longueur.

PIPELINE FLEX est une évolution du flow diverter PIPELINE. Les principales différences portent sur :

- L'existence d'un système de recapture permettant une capture complète de l'implant et un repositionnement si nécessaire,
- L'extrémité du fil guide (30% plus souple que la version précédente) avec une angulation de 55° (extrémité droite pour la précédente génération).
- Un largage instantané de l'implant évitant le mouvement de torsion pour libérer l'implant
- Un fil guide possédant la technologie 4 FLEX.

L'implant du dispositif d'embolisation PIPELINE FLEX reste en tout point identique à celui du PIPELINE.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

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

Ce dispositif peut être utilisé seul ou en association avec des microspires.

03.4. ACTE(S)

EASF001	4.3.8.5	Oblitération de plusieurs anévrismes sacculaires artériels intracrâniens en dehors d'une période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée
EASF011	4.3.8.5	Oblitération d'un anévrisme sacculaire artériel intracrânien en dehors d'une période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée

04 SERVICE RENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

Les données disponibles sont spécifiques à PIPELINE (produit de génération antérieure dans la gamme). Il n'y a pas de données spécifiques à PIPELINE FLEX.

04.1.1.1. RAPPEL DE L'AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 9 septembre 2014, la CNEDIMTS s'était prononcée pour un service attendu suffisant du déviateur de flux PIPELINE FLEX et une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) par rapport à PIPELINE dans les indications suivantes :

« *Prise en charge :*

- des anévrismes intracrâniens non rompus, sacciformes ou fusiformes, dont le diamètre du sac anévrysmal est > 15 mm et inaccessibles aux thérapeutiques actuelles (traitement endovasculaire par confinement de microspires associé ou non à une technique d'aide à la mise en place (stents intracrâniens) ou utilisation d'un ballon temporaire ou traitement chirurgical) du fait de ses caractéristiques morphologiques
- des anévrismes déjà traités ayant une recanalisation non rompue du sac anévrysmal mesurant plus de 7 mm de diamètre et non accessible à un traitement conservateur. »

La Commission avait subordonné le renouvellement d'inscription du système d'embolisation PIPELINE FLEX à la transmission des résultats d'une étude observationnelle prospective ayant pour objectif principal d'évaluer la morbi-mortalité. La durée de suivi devait être de 5 ans.

Les données disponibles non spécifiques de PIPELINE FLEX étaient :

- Le registre international rétrospectif (International Retrospective Registry of Pipeline Embolization Device (IntrePED)) multicentrique incluant 793 patients (17 centres) avec un suivi médian de $22,0 \pm 8,8$ mois.

04.1.1.2. DONNEES NON SPECIFIQUES

L'argumentaire de la demande de renouvellement d'inscription repose sur 14 études cliniques :

- Le rapport d'étude du registre multicentrique ASPIRE,
- Deux études rétrospectives, monocentriques, comparant le traitement endovasculaire avec mise en place de microspires au traitement endovasculaire utilisant un flow diverter. La mise en place de microspire est actuellement le traitement de référence pour la prise en charge des anévrismes justifiant d'un traitement endovasculaire. L'utilisation d'un déviateur de flux est réservée aux anévrismes pour lesquels les thérapeutiques habituelles ne peuvent pas être utilisées. Ces études rétrospectives comparatives n'ont donc pas été retenues.
 - ▀ L'étude américaine de Chalouhi² et al,
 - ▀ L'étude américaine de Zanaty³ et al, réalisée dans le même centre que les patients issus de l'étude Chalouhi et al.
- L'étude américaine rétrospective monocentrique de Chalouhi⁴ et al, a comparé les taux de complications, les taux d'occlusion et l'évolution clinique chez les patients traités avec un seul déviateur de flux aux patients traités par 2 déviateurs de flux.
- Les 2 études américaines rétrospectives, monocentriques de Chitale⁵ et al et de Jabbour⁶ et al. Ces 2 études ont été réalisées dans le même centre (identique à celui de l'étude Chalouhi et al), les patients inclus dans l'étude Chitale et al étant inclus dans l'étude Jabbour et al, cette étude n'a pas été retenue.
- Trois études rétrospectives monocentriques de Vedantam⁷ et al, de Saatci⁸ et al, et de Lin⁹ et al,
- L'étude rétrospective multicentrique d'O Kelly¹⁰ et al,
- Le registre australien prospectif multicentrique décrit dans les publications de McAuliffe¹¹ et al et de Phillips¹² et al,
- L'étude prospective, monocentrique de Çinar¹³ et al,
- L'étude prospective, multicentrique de Yu¹⁴ et al,

² Chalouhi N et col. Comparison of flow diversion and coiling in large unruptured intracranial saccular aneurysms. Stroke 2013 ; 44 (8) : 2150-4.

³ Zanaty M et col. Flow diversion versus conventional treatment for carotid cavernous aneurysms. Stroke 2014 ; 45 (9) : 2656-61.

⁴ Chalouhi N et col. A single pipeline embolization device is sufficient for treatment of intracranial aneurysms. AJNR Am J Neuroradiol 2014 ; 35 (8) : 1562-6.

⁵ Chitale R et col. Single center experience with pipeline stent: feasibility, technique, and complications. Neurosurgery 2012 ; 71 (3) : 679-91.

⁶ Jabbour P et col. The Pipeline Embolization Device: learning curve and predictors of complications and aneurysm obliteration. Neurosurgery 2013 ; 73 (1) : 113-20.

⁷ Vedantam A et col. Incidence and Clinical Implications of Carotid Branch Occlusion Following Treatment of Internal Carotid Artery Aneurysms With the Pipeline Embolization Device. Neurosurgery 2014 Dec 29

⁸ Saatci I et col. Treatment of intracranial aneurysms using the pipeline flow-diverter embolization device: a single-center experience with long-term follow-up results. AJNR Am J Neuroradiol 2012 ; 33 (8) : 1436-46.

⁹ Lin N et col. Use of coils in conjunction with the pipeline embolization device for treatment of intracranial aneurysms. Neurosurgery 2015 ; 76 (2) : 142-9.

¹⁰ O'Kelly CJ et col. Canadian experience with the pipeline embolization device for repair of unruptured intracranial aneurysms. AJNR Am J Neuroradiol 2013 ; 34 (2) : 381-7.

¹¹ McAuliffe W et col. Immediate and midterm results following treatment of unruptured intracranial aneurysms with the pipeline embolization device. AJNR Am J Neuroradiol 2012 ; 33 (1) : 164-70

¹² Phillips TJ et col. Safety of the pipeline embolization device in treatment of posterior circulation aneurysms. AJNR Am J Neuroradiol 2012 ; 33 (7) : 1225-31.

¹³ Çinar et al C et col. Endovascular treatment of cranial aneurysms with the pipeline flow-diverting stent: preliminary mid-term results. Diagn Interv Radiol 2013 ; 19 (2) : 154-64

Seuls les résultats de l'étude ASPIRE seront décrits.

❶ Résultats de l'étude ASPIRE

Le registre ANEURYSM STUDY OF PIPELINE IN AN OBSERVATIONAL REGISTRY (ASPIRe) prospectif, multicentrique (30 centres, (22 aux États Unis, 7 en Europe, 1 au Canada)), internationale avait pour objectif d'évaluer la sécurité et la morbi-mortalité des patients ayant un anévrisme intracrânien non rompu traité par PIPELINE.

Initialement, il avait été prévu d'inclure 1500 patients sur 3 ans dans 50 centres sélectionnés (les critères de sélection des centres comprenaient notamment la présence d'un médecin ayant implanté au moins 20 dispositifs PIPELINE).

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Communs à tous les pays :
 - Patients chez lesquels au moins un déviateur de flux a été implanté dans la carotide interne
- Pour les États- Unis : les patients inclus devaient avoir plus de 22 ans et avoir un anévrisme intracrânien > 10 mm localisé sur l'artère carotide interne entre le segment intra-pétreux et le segment hypophysaire supérieur,
- Pour le Canada : les patients inclus devaient avoir un anévrisme intracrânien complexe non éligible à la chirurgie (seules les tailles de PIPELINE entre 3,25 mm et 5,00 mm étaient utilisables),
- Pour la France : les patients inclus devaient avoir un anévrisme intracrânien non rompu, sacciforme ou fusiforme, dont le diamètre du sac anévrisimal est > 15 mm et inaccessible aux thérapeutiques actuelles (traitement endovasculaire par confinement de microspires associé ou non à une technique d'aide à la mise en place (stents intracrâniens) ou utilisation d'un ballon temporaire ou traitement chirurgical) du fait de ses caractéristiques morphologiques ; des anévrismes déjà traités ayant une recanalisation non rompue du sac anévrisimal mesurant plus de 7 mm de diamètre et non accessible à un traitement conservateur.

Le critère de jugement principal était le taux d'incidence des événements indésirables défini par :

- une rupture spontanée de l'anévrisme traité, suite à une hémorragie sous-arachnoïdienne, une hémorragie intraparenchymateuse, ou une fistule carotido-caverneuse,
- une hémorragie Intracrânienne ipsilatérale et contralatérale,
- un infarctus cérébral,
- une sténose symptomatique d'une artère cible (> 50% sténoses)
- une sténose asymptomatique d'une artère cible (> 50% sténoses)
- une neuropathie crânienne permanente.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- le taux de succès du traitement défini par l'occlusion de l'anévrisme intracrânien,
- la morbi-mortalité à 6 mois.

Entre le 21 juin 2012 et le 01 août 2014, date de clôture de la base, 200 patients répondaient aux critères d'inclusion de l'étude. Les données étaient disponibles pour 191 patients traités (160 femmes / 31 hommes ; âge moyen $59,9 \pm 12,5$ ans) et 207 anévrismes. Trente centres (22 aux États-Unis, 7 en Europe et 1 au Canada) participaient à l'étude, les 191 patients inclus provenaient de 28 centres.

ASPIRe a été arrêtée après que l'inclusion de 200 patients ait été jugée suffisante, les résultats préliminaires du registre IntREPED ayant confirmé les résultats de bénéfice/risque de PIPELINE.

La durée moyenne de suivi était de $6,6 \pm 5,6$ mois : 191/191 (100%) ont été suivis en post-opératoire (J 0-30), 154/191 (80,6 %) entre 1- 3 mois, 125/191 (65,4 %) entre J 101-250 et 55/191 (28,8 %) entre J 401 et 800.

Les caractéristiques des anévrismes sont décrites dans le tableau 2.

¹⁴ Yu SC et col. Intracranial aneurysms: midterm outcome of pipeline embolization device—a prospective study in 143 patients with 178 aneurysms. Radiology 2012 ; 265 (3) : 893-901.

Tableau 1 : Caractéristiques des anévrismes inclus dans ASPIRe

Caractéristiques des anévrismes (n = 207)		N (%)
Localisation de l'anévrisme cible	Artère carotide interne	185 (89,4 %)
	Artère basilaire	6 (2,9 %)
	Artère communicante antérieure	5 (2,4 %)
	Artère cérébrale moyenne	3 (1,4 %)
	Artère vertébrale	3 (1,4 %)
	Artère communicante postérieure	3 (1,4 %)
	Artère cérébrale antérieure	1 (0,5 %)
	Artère cérébrale postérieure	1 (0,5 %)
Dimension de l'anévrisme, moyenne ± écart-type (min-max)		14,5 ± 6,9 (0,9 – 41,0) mm
Anévrisme « petit » (<10 mm),		24 (11,6 %)
Anévrisme « de grande taille » (>10 mm)		162 (78,3 %)
Anévrisme « géant » (>25 mm)		32 (10,2 %)
Collet de l'anévrisme, moyenne ± écart-type (min-max)		7.1 ± 4.2 (0,0 - 32,0) mm
Type d'anévrisme	Sacculaire	169 (81.6 %)
	Fusifforme	32 (15.5 %)
	Dissequant	6 (2.9 %)
Statut	Rompu	0
	Non rompu	207

Un seul déviateur de flux PIPELINE était utilisé chez 127 (66,5 %) patients.

Des microspires étaient utilisées en association avec PIPELINE chez 33 (17,3 %) patients, et 20 (5,8 %) patients utilisaient un ballon en association de PIPELINE.

Le nombre moyen de dispositifs utilisés par anévrisme était de $1,2 \pm 0,6$.

Résultats sur le critère de jugement principal

Les événements indésirables composant le critère de jugement principal sont décrits dans le tableau 3.

Tableau 2 : Nombre d'évènement indésirable composant le critère de jugement principal de l'étude ASPIRe

Évènements indésirables composant le critère de jugement principal (n = 191)	Majeur* N (%)	Mineur** N (%)
Rupture spontanée	3 (1,6 %)	0
Hémorragie intracrânienne	7 (3,7 %)	0
Infarctus cérébral	3 (1,6 %)	6 (3,1 %)
Sténose symptomatique de l'artère cible	0	0
Sténose asymptomatique de l'artère cible	0	3 (1,6 %)
Neuropathie crânienne permanente	0	0
Nombre total d'évènement indésirable	15	9
Nombre total de patients	13 (6,8 %)	9 (4,7 %)

*toujours présent après 7 jours

**résolu dans les 7 jours sans séquelles cliniques

La plupart des événements indésirables sont apparus avant 30 jours : douze patients ont eu un événement indésirable (12/191 (6,3 %)).

Entre 31 et 100 jours 1/154 patient a eu un événement indésirable. Après 100 jours aucun événement indésirable n'a été rapporté à partir des données disponibles.

Onze événements indésirables dont 6 majeurs ont été jugés comme associés au dispositif, 10 événements indésirables dont 7 majeurs ont été jugés comme associés à la procédure.

Résultats angiographiques

Chez les patients suivis au moins 6 mois (n = 103) (médiane de suivi 7,8 mois), le nombre de patients ayant un taux d'occlusion de 100 % était de 77/103 (74,8 %).

La thrombose était complète pour 87/155 (56,1 %) anévrismes, partielle pour 30/155 (19,4 %) anévrismes et aucune thrombose n'a été mise en évidence chez 38/155 (24,5 %) des anévrismes.

Une augmentation de la taille des anévrismes a été mise en évidence chez 2/151 (1,3 %) des patients, une diminution a été mise en évidence chez 78/151 (51,7 %) des anévrismes. Dans les autres cas 68/151 (45,0 %) aucun changement n'a été observé.

Morbidité et mortalité neurologiques à 6 mois

Le taux de mortalité à 6 mois était de 3/191 (1,6 %). Tous les événements sont survenus dans les 6 premiers mois.

La morbidité était de 13/191 (6,8 %).

La morbi-mortalité était de 13/191 (6,8 %).

Les limites de ce registre tiennent notamment à la durée moyenne de suivi des résultats disponibles de $6,6 \pm 5,6$ mois.

STIC EVIDENCE

Un STIC dont l'objectif était de comparer l'utilisation de PIPELINE/PIPELINE FLEX dans le traitement des anévrismes non rompus sacciformes à large collet, à une stratégie d'embolisation conventionnelle a débuté en 2010. Les résultats de ce STIC ne sont pas disponibles en raison des difficultés d'inclusion rencontrées. Ces difficultés sont notamment liées à l'utilisation d'un seul flow diverter, à l'absence d'utilisation de microspires en association au flow diverter. La Commission souligne l'intérêt d'utiliser l'ensemble des flow diverter disponibles sur le marché dans le cadre de cette étude.

04.1.1.3. ÉTUDES POST-INSCRIPTION

Registre DIVERSION

Le registre «Diversion», relatif à l'utilisation des stents Flow Diverter dans le traitement des anévrismes intracrâniens, a été mis en place par la Société Française de NeuroRadiologie (SFNR) appuyé par l'ANSM suite à la survenue d'accidents graves depuis 2010, après la pose de stents dits « Flow Diverter » destinés au traitement des anévrismes intracrâniens. Cette étude a débuté en 2012.

Ce registre a pour objectif de recenser toutes les poses de stents intracrâniens de type *Flow Diverter* réalisées en France (toutes marques confondues). Les inclusions dans ce registre sont terminées et les résultats sont à un an sont en cours d'analyse.

Une description des résultats préliminaires jusqu'à la sortie de l'hôpital est disponible. La Commission attend ainsi les résultats du suivi à plus long terme.

04.1.1.4. MATERIOVIGILANCE

Aucune donnée de matériovigilance spécifique à PIPELINE FLEX n'a été fournie.

04.1.1.5. DONNEES MANQUANTES

La Commission souligne l'absence de données permettant de documenter la morbi-mortalité pour la gamme des dispositifs d'embolisation dans la pratique française.

Au total, Au total, aucune donnée spécifique à PIPELINE FLEX n'a été fournie. Les données disponibles concernant PIPELINE (dont PIPELINE FLEX est une évolution). La Commission ayant recommandé la prise en charge de PIPE LINE dans les indications revendiquées, elle accepte l'extrapolation des données portant sur ce dispositif au profit de PIPELINE FLEX. Cependant la Commission souligne l'absence de données à long terme et de données relatives à la pratique française.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

- la chirurgie, qui consiste en l'exclusion de l'anévrisme par la pose d'un clip au collet de l'anévrisme
- le traitement endovasculaire qui repose sur l'exclusion de l'anévrisme par la mise en place de microspires en son sein, éventuellement en s'assistant d'un ballon ou bien de la mise en place d'un stent. Dans de rares cas, un traitement non conservateur est entrepris et consiste en l'occlusion du vaisseau porteur de la malformation à l'aide de microspires ou de ballonnets,
- l'abstention thérapeutique.

PIPELINE FLEX s'adresse aux patients ayant un anévrisme non rompu justifiant d'un traitement. Les recommandations de l'European Stroke Organisation¹⁵ recommandent, compte tenu du risque (risque procédural (5 – 50 %) *versus* risque de rupture spontanée (0-10 %)) et du bénéfice (espérance de vie avec ou sans déficit mineur), que la décision de traiter ou non le patient soit prise en prenant compte les facteurs liés au patient (tabagisme actif, âge, rupture d'un autre anévrisme), les facteurs liés à l'anévrisme (taille, localisation) et le risque lié à l'intervention ; la décision de traiter un patient, doit être fondée dans le cadre d'une discussion multidisciplinaire (classe III, niveau C).

Les recommandations américaines¹⁶ confirment la place des déviateurs de flux dans la prise en charge des anévrismes non rompus mais soulignent la nécessité d'une utilisation avec précaution dans certains cas choisis. Les effets à long terme de ces dispositifs ne sont pas connus.

Les traitements chirurgicaux, lorsqu'ils sont possibles, s'adressent principalement aux anévrismes ne pouvant pas être traités par voie endovasculaire (collet trop large ou anévrismes incluant des branches collatérales, notamment les anévrismes de l'artère cérébrale moyenne).

Dans certain cas, pour des raisons liées soit à l'anatomie de la malformation, soit à l'anatomie du patient, aucun des traitements habituels (microspires, stents) ne peut être réalisé. De plus ces traitements peuvent parfois se montrer insuffisant (recanalisation de l'anévrisme...).

Selon les experts l'implantation du système d'embolisation PIPELINE FLEX dans un anévrisme de grande taille ou un anévrisme géant doit conduire le neuroradiologue à envisager l'implantation conjointe de microspires.

La réponse aux anti-aggrégants plaquettaires variant d'un individu à l'autre, leur administration peut être à l'origine de phénomènes hémorragiques ou thrombotiques. Les experts ont souligné la nécessité d'un test préalable d'évaluation de la réponse du patient aux anti-aggrégants.

¹⁵ 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

¹⁶ 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.

En conclusion, la Commission considère que le dispositif d'embolisation PIPELINE FLEX a une place dans la prise en charge :

- *des anévrismes intracrâniens non rompus, sacciformes ou fusiformes, dont le diamètre du sac anévrisimal est > 15 mm et inaccessibles aux thérapies actuelles (traitement endovasculaire par confinement de microspires associé ou non à une technique d'aide à la mise en place (stents intracrâniens) ou utilisation d'un ballon temporaire ou traitement chirurgical) du fait de ses caractéristiques morphologiques*
- *des anévrismes déjà traités ayant une recanalisation non rompue du sac anévrisimal mesurant plus de 7 mm de diamètre et non accessible à un traitement conservateur.*

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Les données disponibles confirment l'intérêt de PIPELINE FLEX dans la prise en charge :

- des anévrismes intracrâniens non rompus, sacciformes ou fusiformes, dont le diamètre du sac anévrisimal est > 15 mm et inaccessibles aux thérapies actuelles (traitement endovasculaire par confinement de microspires associé ou non à une technique d'aide à la mise en place (stents intracrâniens) ou utilisation d'un ballon temporaire ou traitement chirurgical) du fait de ses caractéristiques morphologiques
- des anévrismes déjà traités ayant une recanalisation non rompue du sac anévrisimal mesurant plus de 7 mm de diamètre et non accessible à un traitement conservateur.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

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

Plus la taille de l'anévrisme est grande plus le risque de rupture est important⁴. Les taux de ruptures à 5 ans rapportés dans l'étude observationnelle multicentrique ISUIA¹⁷ (International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms) sont décrits dans le tableau 7.

Tableau 3 : Taux de rupture à 5 ans des anévrismes intracrâniens non rompus (étude ISUIA)

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

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

Le risque de rupture par hémorragie des anévrismes à collet large est estimé identique à celui des anévrismes à collet étroit, cependant leur traitement pose des problèmes techniques plus complexes.

Les anévrismes artériels intracrâniens sont une pathologie grave, susceptible d'entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie et d'engager le pronostic vital.

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.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

La prévalence mondiale des anévrismes non rompus est estimée à 3,2 % (IC 95% [1,9 – 5,2]¹⁸. Ce chiffre tend à augmenter avec l'âge, en cas de prédisposition familiale ou en cas d'athérosclérose.

04.2.3. IMPACT

Le dispositif d'embolisation PIPELINE FLEX répond à un besoin couvert dans les situations cliniques où les thérapeutiques actuelles ne peuvent pas être mises en œuvre soit ont un risque majeur de morbi-mortalité.

Le dispositif d'embolisation PIPELINE FLEX répond à un besoin déjà couvert chez les patients ayant un anévrisme non rompu permettant un traitement par stent intracrânien associé à des micro-spires.

Des cas de rupture à court terme et moyen terme d'anévrisme non rompus chez des patients traités par des stents intracrâniens de type « flow diverter » ont été rapportés. L'origine de ces ruptures est inconnue. Un registre prospectif est mise en place sous l'égide de la Société Française de Neuroradiologie. Cette étude aura pour objectif d'évaluer la morbi-mortalité des patients traités par un stent « flow diverter ».¹⁹

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Les techniques d'embolisation ont un intérêt pour la santé publique, compte tenu du caractère de gravité des anévrismes intracrâniens.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu du dispositif d'embolisation PIPELINE FLEX est suffisant pour l'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 dans la prise en charge

- des anévrismes intracrâniens non rompus, sacciformes ou fusiformes, dont le diamètre du sac anévrisimal est > 15 mm et inaccessibles aux thérapeutiques actuelles (traitement endovasculaire par confinement de microspires associé ou non à une technique d'aide à la mise en place (stents intracrâniens) ou utilisation d'un ballon temporaire ou traitement chirurgical) du fait de ses caractéristiques morphologiques
- des anévrismes déjà traités ayant une recanalisation non rompue du sac anévrisimal mesurant plus de 7 mm de diamètre et non accessible à un traitement conservateur.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

La décision d'implantation doit se faire dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire incluant un neuroradiologue, un neurochirurgien et un neurologue.

¹⁸ 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.

¹⁹ <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Stents-intracraniens-de-type-Flow-Diverter-surveillance-particuliere-de-l-ANSM-et-registre-Diversion-de-la-Societe-Francaise-de-NeuroRadiologie-Point-d-Information>, dernière consultation 27 aout 2014

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 endovasculaire 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).

L'arrêté du 15 mars 2010 fixe les conditions permettant de justifier d'une formation et d'une expérience dans la pratique d'actes interventionnels par voie endovasculaire en neuroradiologie.

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.

PIPELINE FLEX doit être utilisé exclusivement par des médecins ayant reçus une formation appropriée à son emploi.

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)

PIPELINE

06.2. NIVEAU(X) D'ASR

Aucune étude comparative ne permet de comparer PIPELINE FLEX à PIPELINE.

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service rendu (ASA V) du système d'embolisation PIPELINE FLEX par rapport à PIPELINE.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

La CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription du système d'embolisation PIPELINE FLEX à la transmission des résultats d'une étude observationnelle prospective ayant pour objectif principal d'évaluer la morbi-mortalité à 6 mois.

La CNEDiMTS recommande qu'un suivi de ces patients soit effectué à long terme (5 ans).

Par ailleurs, la Commission souhaite que soit évalué en particulier :

- les modalités de traitement de l'anévrisme intracrânien : médication pré per et post opératoire, type et nombre de stent de type flow diverter utilisé et les traitements associés (microspires, stents standards).
- les taux de ruptures per, post opératoires.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

La commission ne dispose pas de données épidémiologiques fiables concernant les anévrismes intracrâniens non rompus, sacciformes ou fusiformes, dont le diamètre du sac anévrysmal est > 15 mm et inaccessibles aux thérapeutiques actuelles (traitement endovasculaire par confinement de microspires associé ou non à une technique d'aide à la mise en place (stents intracrâniens) ou utilisation d'un ballon temporaire ou traitement chirurgical) du fait de ses caractéristiques morphologiques ainsi que les anévrismes déjà traités ayant une recanalisation non rompue du sac anévrysmale mesurant plus de 7 mm de diamètre et non accessible à un traitement conservateur.

Les experts consultés estiment qu'entre 100 et 300 personnes par an seraient concernées en France.

La population cible peut être estimée entre 100 et 300 personnes par an.