

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

8 septembre 2015

CONCLUSIONS

NEUROFORM 3 / NEUROFORM EZ 3, stents intracrâniens auto-expansibles

Demandeur : [STRYKER NEUROVASCULAR \(Etats-Unis\)](#)

Fabricant : [STRYKER NEUROVASCULAR \(France\)](#)

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

Indications retenues :	Aide à l'occlusion endovasculaire, par confinement de micro-spires à libération contrôlée, d'anévrismes intracrâniens, rompus ou non rompus, à collet large (fusiformes, sacciformes ou disséquants) pour lesquels le traitement endovasculaire simple (micro-spires seules) ou assisté par ballon est impossible.)
Service Rendu (SR) :	Suffisant , en raison de : ○ l'intérêt thérapeutique dans le traitement de certains anévrismes rompus ou non rompus à collet large (fusiformes, sacciformes ou disséquants), pour lesquels un traitement endovasculaire simple ou assisté par ballon (technique de reconstruction) est impossible. ○ l'intérêt de santé publique attendu, compte tenu du caractère de gravité des anévrismes intracrâniens.
Comparateur(s) retenu(s) :	Autres stents intracrâniens inscrits sur la LPPR
Amélioration du SR :	ASR V par rapport aux autres stents intracrâniens inscrits sur la LPPR
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Dans cette nouvelle demande de renouvellement d'inscription, 5 études ont été retenues : - 2 études rétrospectives monocentriques comparant les résultats des stents NEUROFORM (1, 2, 3 et EZ) et ENTERPRISE. Les données étaient issues d'un registre FDA (Humanitarian Device Exemption (HDE)).
---------------------	--

	○ L'étude américaine Durst et al, a inclus entre décembre 2002 et juin 2012, 130 patients : 53 patients dans le groupe ENTERPRISE Le suivi moyen était de 33 mois (0 – 123 mois). ○ L'étude américaine Kadhodayan et al, a inclus à partir de Février 2003, 160 patients consécutifs traités avec un stent NEUROFORM et à partir de Mars 2007, 98 patients traités avec un stent. Les résultats à 30 jours sont décrits. - 2 études rétrospectives monocentriques évaluant le stent NEUROFORM 3 : l'étude Kulcsar et al incluant 117 patients avec un suivi moyen de 33 mois ainsi que l'étude Santillan et al incluant 79 patients avec un suivi clinique moyen de 45,2 mois. - Les résultats de l'étude post-inscription SENAT¹¹ ainsi que de l'étude d'extension de SENAT (étude post-SENAT) fournie sous la forme d'un rapport d'étude. 181 patients patients ont été inclus et 136 patients suivis à 1 an. - Les données de matériovigilance ont également été fournies.
--	---

Éléments conditionnant le SR :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Modalités de prescription et d'utilisation :	- Utilisation en association avec des micro-spires à libération contrôlée - 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 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).
Conditions du renouvellement :	Le renouvellement sera subordonné à la mise en place d'un registre exhaustif de morbi-mortalité et d'efficacité. Ce registre aura pour objectif le suivi à 1 an minimum des patients implantés, l'évaluation du dispositif et des pratiques. L'évaluation de ce suivi pourra aboutir au maintien ou à la suppression de la prise en charge.
Population cible :	Environ 460 patients par an

Avis 1 définitif

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.

01.1. MODELES ET REFERENCES

NEUROFORM 3		Longueur du stent (mm)			
		10	15	20	30
Diamètre du stent (mm)	2,5	M003E3250100	M003E3250150	M003E3250200	
	3,0	M003E3300100	M003E3300150	M003E3300200	M003E3300300
	3,5	M003E3350100	M003E3350150	M003E3350200	M003E3350300
	4,0	M003E3400100	M003E3400150	M003E3400200	M003E3400300
	4,5	M003E3450100	M003E3450150	M003E3450200	M003E3450300

NEUROFORM 3 EZ		Longueur du stent (mm)			
		10	15	20	30
Diamètre du stent (mm)	2,5	-	M003EN3E25150	M003EN3E25200	-
	3,0	-	M003EN3E30150	M003EN3E30200	M003EN3E30300
	3,5	M003EN3E35100	M003EN3E35150	M003EN3E35200	M003EN3E35300
	4,0	-	M003EN3E40150	M003EN3E40200	M003EN3E40300
	4,5	M003EN3E45100	M003EN3E45150	M003EN3E45200	M003EN3E45300

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire stérile.

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

La demande de renouvellement d'inscription concerne l'indication suivante :
Traitement des anévrismes intracrâniens rompus ou non rompus pour lesquels un traitement endovasculaire simple ou assisté par ballon (technique de reconstruction) est impossible.

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Le comparateur revendiqué est les autres stents intracrâniens inscrits sur la LPPR.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Le stent intracrânien NEUROFORM 3 a été inscrit pour la première fois sur la LPPR par arrêté du 6 juillet 2007¹ (JO du 13 juillet 2007).

¹ Arrêté du 6 juillet 2007 relatif à l'inscription du stent intracrânien auto-expansible NEUROFORM 3 au chapitre 1 du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 13 juillet 2007.

Le stent intracrânien NEUROFORM 3 EZ a été inscrit pour la première fois sur la LPPR par arrêté du 3 août 2010² (JO du 26 août 2010).

La dernière demande de renouvellement d'inscription des stents intracrâniens NEUROFORM 3 et NEUROFORM 3 EZ par la Commission date du 12 juin 2012. Leur prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 18 décembre 2012³ (Journal officiel du 26 décembre 2012).

La date de fin de prise en charge des stents intracrâniens NEUROFORM 3 et NEUROFORM 3 EZ est fixée au 30 août 2015.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par DEKRA (0344), Pays-Bas.

03.2. DESCRIPTION

NEUROFORM 3 et NEUROFORM EZ 3 sont des stents intracrâniens auto-expansibles en nitinol, à maille ouverte, avec 4 repères radio-opaques à chacune des extrémités (distale et proximale) et 3 interconnexions entre les segments du stent central.

Le système comprend :

- Le stent auto-expansible,
- un cathéter flexible de mise en place, le stent est pré-chargé dans l'extrémité distale du cathéter
- un cathéter stabilisateur en polyéthylène haute densité (gaine distale), en polyamide (gaine proximale).
- un introducteur détachable,
- des valves hémostatiques rotatives fournies avec le cathéter de mise en place et une avec le cathéter stabilisateur.

Les stents NEUROFORM 3 EZ sont pré-montés sur un guide de mise en place et protégés par une gaine d'introduction ; ils s'utilisent avec un système de mise en place à échange rapide (Neuro Renegade Hi-Flo, longueur 185 cm) en lieu et place d'un système de mise en place d'une longueur de 300 cm.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Aide à l'occlusion endovasculaire d'anévrismes intracrâniens par confinement de microspires à libération contrôlée.

03.4. ACTE(S)

EASF001	Oblitération de plusieurs anévrismes sacculaires artériels intracrâniens 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

http://legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20070713&numTexte=46&pageDebut=11866&pageFin=11866 [consulté le 12/06/2015]

² Arrêté du 3 août 2010 relatif à l'inscription du stent intracrânien auto-expansible NEUROFORM EZ 3 au chapitre 1 du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 26 août 2010.
http://legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20100826&numTexte=46&pageDebut=15413&pageFin=15414 [consulté le 12/06/2015]

³ Arrêté du 18 décembre 2012 portant modification des modalités de prescription et d'utilisation, du distributeur et de la date de fin de prise en charge des stents intracrâniens NEUROFORM 3 et NEUROFORM 3 EZ de la société BOSTON SCIENTIFIC SAS inscrits au chapitre 1er du titre III de la liste des produits et prestations remboursables, publié au Journal Officiel de la République Française le 26 décembre 2012.
http://legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20121226&numTexte=26&pageDebut=20414&pageFin=20414 [consulté le 12/06/2015]

EASF007	Oblitération intraluminale d'une artère intracrânienne porteuse d'un anévrisme en période aiguë hémorragique
EASF008	Oblitération intraluminale d'une artère intracrânienne porteuse d'un anévrisme en dehors d'une période aiguë
EASF011	Oblitération d'un anévrisme sacculaire artériel intracrânien en dehors d'une période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée
EASF013	Oblitération de plusieurs anévrysmes sacculaires artériels intracrâniens en 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

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

Dans son avis relatif à la deuxième demande de renouvellement du 12 juin 2012 (première demande de renouvellement d'inscription le 24 novembre 2009), la Commission s'était prononcée pour un service rendu suffisant, avec une absence d'ASR de NEUROFORM 3/NEUROFORM 3 EZ par rapport aux autres stents intracrâniens inscrits sur la LPPR.

Cet avis était argumenté à l'aide :

❶ Sept séries^{4, 5, 6, 7, 8, 9, 10} de cas et 2 études comparatives :

- L'étude Kim⁹ et al, comparait les résultats du suivi angiographique d'anévrysmes intracrâniens traités par embolisation par coils avec ou sans stent (de modèle non précisé), par appariement de 37 patients traités avec un stent et 37 patients traités sans adjonction d'un stent à partir d'une base de données répertoriant 820 cas d'anévrysmes traités par embolisation ;
- L'étude Heller¹⁰ et al, évaluait de manière prospective chez 58 patients l'apposition incomplète du stent (pris comme prédicteur des complications thromboemboliques procédurales avec les stents), recevant ENTERPRISE (stent à cellules fermées) ou NEUROFORM (à cellules ouvertes) ;

❷ Les résultats de l'étude post-inscription SENAT¹¹ étaient fournis afin de répondre à la demande de la CNEDimTS¹² de la mise en place d'un registre prospectif évaluant la morbi-mortalité et l'efficacité à 1 an¹³. Cent quinze patients (107 avec anévrysmes non rompus et 8

⁴ Lessne ML, Shah P, Alexander MJ, Barnhart HX, Powers CJ, Golshani K et al. Thromboembolic complications after Neuroform stent-assisted treatment of cerebral aneurysms: the Duke Cerebrovascular Center experience in 235 patients with 274 stents. *Neurosurgery*. 2011 Aug;69(2):369-75.

⁵ Maldonado IL, Machi P, Costalat V, Mura T, Bonafé A. Neuroform stent-assisted coiling of unruptured intracranial aneurysms: short- and midterm results from a single-center experience with 68 patients. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011 Jan;32(1):131-6.

⁶ Yahia AM, Latorre JG, Gordon V, Whapham J, Swarnkar A, Fessler RD. Progressive occlusion of aneurysms in Neuroform Stent-assisted treatment of intracranial aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Mar;82(3):278-82.

⁷ Fiorella D, Albuquerque FC, Woo H, Rasmussen PA, Masaryk TJ, McDougall CG. Neuroform stent assisted aneurysm treatment: evolving treatment strategies, complications and results of long term follow-up. *J Neurointerv Surg*. 2010 Mar;2(1):16-22.

⁸ Liang G, Gao X, Li Z, Wei X, Xue H. Neuroform stent-assisted coiling of intracranial aneurysms: a 5 year single-center experience and follow-up. *Neurol Res*. 2010 Sep;32(7):721-7.

⁹ Kim D, Suh S, Lee J et al. Influences of stents on the outcome of coil embolized intracranial aneurysms: comparison between a stent-remodeled and non-remodeled treatment. *Acta Neurochirurgica*. 2009;152(3):423-9.

¹⁰ Heller RS, Miele WR, Do-Dai DD et al. Crescent sign on magnetic resonance angiography revealing incomplete stent apposition: correlation with diffusion-weighted changes in stent-mediated coil embolization of aneurysms. *J Neurosurg*. 2011;115(3):624-32.

¹¹ Gentric J.C., Biondi A., Pötin M., Mounayer C., Lobotesis K., Bonafé A., Costalat V. Safety and Efficacy of Neuroform for Treatment of Intracranial Aneurysms: A Prospective, Consecutive, French Multicentric Study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013 Jun-Jul;34(6):1203-8.

¹² « Le renouvellement sera subordonné à la mise en place d'un suivi de cohorte prospectif de morbi-mortalité et d'efficacité. Ce registre aura pour objectif le suivi à 1 an minimum de l'ensemble des patients implantés, l'évaluation du dispositif et des pratiques. » avis NEUROFORM 3 du 24 novembre 2009.

¹³ Avis NEUROFORM 3 et NEUROFORM 3 EZ d'inscription du 8 novembre 2006 et de renouvellement d'inscription du 24 novembre 2009.

rompus) traités en France avec un stent NEUROFORM 3, entre avril 2008 et juillet 2010 étaient inclus ; le registre avait rapporté la morbi-mortalité à 30 jours et 12-18 mois après mise en place d'un stent selon l'échelle de Rankin modifiée (critère principal) et sur les résultats anatomiques (critère secondaire).

La Commission avait constaté l'absence de discussion de l'exhaustivité du registre (78 % des commandes françaises pour l'année 2008 (soit 186 stents sur 238 vendus en France)).

La CNEDiMTS avait à nouveau subordonné le renouvellement d'inscription des stents NEUROFORM 3 et NEUROFORM 3 EZ à la transmission de nouvelles données post-inscription décrivant les caractéristiques des patients inclus, les complications immédiates et la morbi-mortalité à un an.

Les données fournies lors de la demande d'inscription et de la demande de renouvellement d'inscription précédentes étaient les suivantes :

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Dans cette nouvelle demande de renouvellement d'inscription, 15 études sont fournies :

- 3 études rétrospectives^{10, 14, 15} monocentriques comparant les résultats des stents NEUROFORM (1, 2, 3 et EZ) et ENTERPRISE. L'étude Heller¹⁰ et *al*, déjà retenue en 2012 n'a pas été décrite dans cet avis.
- 8 études^{16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23} rétrospectives monocentriques évaluant le stent NEUROFORM 3. Les études monocentriques, rétrospectives de Yoon³⁴ et *al*, Fields³⁵ et *al*, et Gu³⁶ et *al* n'ont pas été retenues compte tenu du faible nombre de patients inclus (respectivement 22, 23 et 55 patients étaient inclus) et de la durée de suivi (respectivement en périopératoire, 12 mois et 13 mois).

Les études rétrospectives monocentriques américaines de Chalouhi^{37, 38} et *al*, ayant pour objectif d'évaluer à long terme l'efficacité et la tolérance des stents intracrâniens, n'évaluaient pas de manière spécifique le stent NEUROFORM, ces publications n'ont pas été retenues. Les résultats spécifiques de la cohorte de patients traités par NEUROFORM décrits dans l'étude de Kadhodayan⁴¹ et *al*, n'ont pas été retenus, ces patients étant inclus dans l'étude comparative de Kadhodayan³³ et *al*.

¹⁴ Durst CR, Khan P, Gaughen J, Patrie J, Starke RM, Conant P et al. Direct comparison of Neuroform and Enterprise stents in the treatment of wide-necked intracranial aneurysms. Clin Radiol. 2014 Dec;69(12):e471-6.

¹⁵ Kadkhodayan Y, Rhodes N, Blackburn S, Derdeyn CP, Cross DT 3rd, Moran CJ. Comparison of Enterprise with Neuroform stent-assisted coiling of intracranial aneurysms. AJR Am J Roentgenol. 2013 Apr;200(4):872-8.

¹⁶ Yoon SG, Jin SC, Kim SH, Jeon KD, Kim DY, Lee SI et al. Jailing Technique Using a Catheter-based Open-cell Stent System in Internal Carotid Artery Sidewall Aneurysms Unfeasible to Simple Coiling. Cerebrovasc Endovasc Neurosurg. 2013 Dec;15(4):293-8.

¹⁷ Fields JD, Brambrink L, Dogan A, Helseth EK, Liu KC, Lee DS et al. Stent assisted coil embolization of unruptured middle cerebral artery aneurysms. J Neurointerv Surg. 2013 Jan 1;5(1):15-9.

¹⁸ Gu DQ, Zhang X, Luo B, Long XA, Duan CZ. The effect of Neuroform stent-assisted coil embolization of wide-necked intracranial aneurysms and clinical factors on progressive aneurysm occlusion on angiographic follow-up. J Clin Neurosci. 2013 Feb;20(2):244-7.

¹⁹ Chalouhi N, Jabbour P, Singhal S, Drueding R, Starke RM, Dalyai RT et al. Stent-assisted coiling of intracranial aneurysms: predictors of complications, recanalization, and outcome in 508 cases. Stroke. 2013 May;44(5):1348-53.

²⁰ Chalouhi N, Drueding R, Starke RM, Jabbour P, Dumont AS, Gonzalez LF et al. In-stent stenosis after stent-assisted coiling: incidence, predictors and clinical outcomes of 435 cases. Neurosurgery. 2013 Mar;72(3):390-6.

²¹ Kulcsár Z, Göricke SL, Gizewski ER, Schlamann M, Sure U, Sandalcioğlu IE et al. Neuroform stent-assisted treatment of intracranial aneurysms: long-term follow-up study of aneurysm recurrence and in-stent stenosis rates. Neuroradiology. 2013 Mar;55(4):459-65.

²² Santillan A, Greenberg E, Patsalides A, Salvaggio K, Riina HA, Gobin YP. Long-term clinical and angiographic results of Neuroform stent-assisted coil embolization in wide-necked intracranial aneurysms. Neurosurgery. 2012 May;70(5):1232-7; discussion 1237.

²³ Kadkhodayan Y, Somogyi CT, Cross DT 3rd, Derdeyn CP, Zipfel GJ, Chicoine MR et al. Technical, angiographic and clinical outcomes of Neuroform 1, 2, 2 Treo and 3 devices in stent-assisted coiling of intracranial aneurysms. J Neurointerv Surg. 2012 Sep;4(5):368-74.

- 1 étude prospective²⁴ monocentrique évaluant les résultats techniques des patients traités par NEUROFORM 3 EZ. Cette étude descriptive n'a pas été retenue compte tenu de la faible cohorte suivie (17 patients) à court terme (résultats périopératoires), ainsi que du caractère monocentrique de l'étude.
- 1 métaanalyse de série de cas de King²⁵ et al avait pour objectif de comparer les résultats cliniques et angiographiques des stents intracrâniens NEUROFORM et ENTERPRISE. Certaines études ayant été décrites séparément cette publication n'a pas été retenue.
- Les résultats de l'étude post-inscription SENAT¹¹ ainsi que de l'étude d'extension de SENAT (étude post-SENAT) fournie sous la forme d'un rapport d'étude.
- Les données de matériovigilance.

● **L'étude américaine Durst²⁴ et al**, monocentrique rétrospective, non randomisée avait pour objectif de comparer les complications des stents intracrâniens NEUROFORM (1, 2, 3 ou EZ) et ENTERPRISE. Les données étaient issues d'un registre FDA (Humanitarian Device Exemption (HDE)). Les patients inclus avaient un anévrisme à large collet (≥ 4 mm ou rapport dome collet < 2 mm). Les patients ayant un anévrisme rompu ou ayant un anévrisme blister ou disséquant étaient exclus de l'étude. Entre décembre 2002 et juin 2012, 130 patients étaient inclus : 53 patients dans le groupe ENTERPRISE (48 femmes et 5 hommes avec un âge moyen de 57 ans (20 – 77 ans) et 77 patients dans le groupe NEUROFORM (57 femmes et 20 hommes avec un âge moyen de 56,7 ans (23 – 84 ans). Le suivi moyen était de 33 mois (0 – 123 mois), 8 patients ont été perdus de vue. Les résultats sont décrits dans le tableau 1.

L'évaluation de l'état neurologique des patients était effectuée à l'aide du score de Rankin modifié (mRS)²⁶.

²⁴ Mangubat EZ, Johnson AK, Keigher KM, Lopes DK Initial Experience with Neuroform EZ in the Treatment of Wide-neck Cerebral Aneurysms. Neurointervention. 2012 Feb;7(1):34-9.

²⁵ King B, Vaziri S, Singla A, Fargen KM, Mocco J. Clinical and angiographic outcomes after stent-assisted coiling of cerebral aneurysms with Enterprise and Neuroform stents: a comparative analysis of the literature. J Neurointerv Surg. 2014; 0:1-5

²⁶

Score de Rankin modifié

0	Pas de symptômes
1	Pas de handicap significatif malgré les symptômes: capable d'effectuer toutes les tâches et activités habituelles
2	Handicap léger: incapable d'effectuer seul les précédentes activités, mais effectue seul les tâches de la vie quotidienne
3	Handicap modéré: requiert une aide, mais peut marcher sans assistance
4	Handicap modérément sévère: incapable de marcher sans assistance, dépendant pour les besoins vitaux
5	Handicap sévère
6	Décès

Tableau 1 : Résultats cliniques et complications techniques de l'étude Durst et al

	NEUROFORM (N = 77 patients)	ENTERPRISE (N = 53 patients)
Échec de mise en place	7 (1 %)	1 (2 %)
Complications techniques	16 (12 %)	5 (9 %)
Sans séquelle clinique	3 (4%)	2 (4%)
Avec séquelle clinique	11 (9%)	3 (6%)
Morbidité	2 (3 %)**	8 (15 %)*
Infarction	1 (1)	8 (15 %)
Hémorragie	1 (1)	0 (0)
Mortalité	0	0
Sténose intra-stent (≥ 50 %)	1 (1) ⁺	4 (8) ⁺
Thrombose intra-stent	0 (0)	5 (8) (dont 4 symptomatiques)
Résultats cliniques		
Score mRS		
Avant traitement		
mRS 0-2	76 (99%)	50 (94 %)
mRS 3 – 6	1 (1 %)	3 (6 %)
À la sortie de l'hôpital		
mRS 0-2	75 (97%)	48 (91 %)
mRS 3 – 6	2 (3 %)	5 (9 %)
Suivi		
mRS 0-2	66 (92%)	44 (88 %)
mRS 3 – 6	6 (8 %)	6 (12 %)
Résultats angiographiques		
Post-opératoire		
Occlusion complète	12 (16 %)	7 (13 %)
>95 %	32 (42 %)	24 (43 %)
Collet résiduel	27 (35 %)	24 (45 %)
Suivi (25 mois (0 – 98 mois))		
Inchangé	16 (33 %)	14 (37 %)
Récurent	10 (22 %)	6 (16 %)
Retraité	10 (22 %)	5 (13 %)

*Morbidité périprocédurale : 5 patients - ** Morbidité périprocédurale : 2 patients
+asymptomatique

●L'étude américaine Kadhodayan²⁵ et al, rétrospective, monocentrique avait pour objectif de comparer les résultats techniques et les complications cliniques des stents intracrâniens NEUROFORM (1, 2, 3 ou EZ) et ENTERPRISE. Les données étaient issues de registre FDA (<Humanitarian Device Exemption (HDE)). Les patients inclus avaient un anévrisme à large collet (≥ 4 mm ou rapport dome collet < 2mm) et un vaisseau porteur ayant un diamètre compris entre ≥ 2,5 mm ≤ 4 mm en cas d'implantation du stent ENTERPRISE et un vaisseau porteur ayant un diamètre compris entre ≥ 2,0 mm ≤ 4,5 mm en cas d'implantation respectivement du stent NEUROFORM. À partir de Février 2003, 160 patients consécutifs ont été traités avec un stent NEUROFORM (123 femmes et 37 hommes avec un âge moyen

de 54 ans (25 – 81 ans), 6 patients avaient un anévrisme rompu ; aucune microspire n'avait été utilisée chez 34 patients). À partir de Mars 2007, 98 patients ont été traités avec un stent ENTERPRISE (82 femmes et 16 hommes avec un âge moyen de 57 ans (21 – 88 ans), 102 anévrismes dont 4 patients avaient un anévrisme rompu ; aucune microspire n'avait été utilisée chez 10 patients).

Les résultats à 30 jours sont décrits dans le tableau 2.

Tableau 2 : Résultats techniques et cliniques à 30 jours après implantation de NEUROFORM et ENTERPRISE

	NEUROFORM (N = 163 anévrismes)	ENTERPRISE (N = 102 anévrismes)
Taux d'occlusion immédiat > 90 %	119 (73 %)	89 (87,30 %)
Complications techniques		
Déploiement impossible	41 (19,2 %)	7 (6,1 %)
Difficulté de déploiement	34 (15,9 %)	2 (1,7 %)
Déplacement du stent	9 (4,2%)	1 (0,9%)
Mauvaise position du stent	12 (5,6%)	4 (3,5%)
Complications cliniques		
Évènement thromboembolique	3 (1,4%)	10 (8,7%)
Dont Accident ischémique transitoire	3 (1,4%)	7 (6,1%)
Dont AVC	0 (0,0%)	3 (2,6%)
Hémorragie	6* (2,8%)	2 (1,7%)

*2 perforations durant la mise en place du stent, 1 patient est décédé

Ces 2 études monocentriques rétrospectives décrivent les résultats après implantation des stents NEUROFORM et ENTERPRISE. Cependant il est difficile de comparer les résultats obtenus compte tenu des périodes d'inclusion différentes (à partir de 2003 pour NEUROFORM et 2007 pour ENTERPRISE dans l'étude Kadhodayan et al), de plus ces études sont exposées à d'important biais de sélection la localisation de lésions traitées différait significativement en fonction du stent implanté.

❶ **L'étude Kulcsar³¹ et al, monocentrique rétrospective** avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme des patients chez lesquels un stent NEUROFORM (1, 2 ou 3) avait été implanté. Entre aout 2001 et aout 2010, 117 patients (121 anévrismes dont 74 anévrismes non rompus, 27 anévrismes rompus, et 16 anévrismes rompus ayant déjà été traités par voie endovasculaire) consécutifs étaient inclus. La taille moyenne des anévrismes était de $9,4 \pm 5,3$ mm et le diamètre moyen du collet anévrisimal de $4,7 \pm 1,7$ mm. L'âge moyen des patients était de 51 ± 10 ans, et 35 % étaient des hommes. Le stent intracrânien était utilisé en association avec une microspire chez 114/117 (97,4 %) patients. Le stent n'a pas pu être déployé chez 4 patients en raison de la difficulté de navigation. La durée de suivi moyenne était de 33 mois (5 à 90 mois) chez 92 patients (8 décès et 17 perdus de vue).

Tableau 3 : Résultats de l'étude Kulsar et al

Étude	Kulsar et al n = 113 (117 anévrismes)
Échec Déploiement	4/117 (3,4 %)
Résultats anatomiques	
Résultats anatomiques post-procéduraux	Complète : 69 (54 %) Collet résiduel : 36 (31 %) Anévrisme résiduel : 16 (15 %)
Résultats anatomiques	Parmi les 16 patients ayant un anévrisme résiduel 14 ont terminé le suivi 6 ont une occlusion complète ou un collet résiduel
Complications périprocédurale	
Évènements thromboemboliques :	7 (5,9 %)
Occlusion d'un vaisseau porteur	1 (0,9 %)
Rupture	4 (3,4 %)
Décès	8 (patients ayant un anévrisme rompu à l'inclusion)
Suivi	N = 92
Sténose intra-stent (≥ 50 %)	3 (3,3 %)

❹ **L'étude Santillan³² et al américaine** rétrospective, monocentrique avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme de l'étude Biondi²¹ et al. Soixante-dix-neuf patients ayant un anévrisme à large collet étaient inclus entre novembre 2002 et décembre 2010 (77 patients (79 anévrismes dont 20 (25 %) patients ayant un anévrisme rompu), 63 femmes et 14 hommes ayant un âge moyen de 58 ans $\pm$ 13 ans) ont eu un stent NEUROFORM). 69/77 (89%) des patients avaient un anévrisme localisé dans la circulation antérieure. 62 anévrismes (79 %) étaient petits (< 12 mm), 12 (15 %) étaient larges (12 – 25 mm) et 5 étaient géants (> 25 mm). La durée moyenne du suivi angiographique était de 25,9 mois (disponible chez 53 patients), celle du suivi clinique de 45,2 mois. Quatre complications liées à la procédure étaient rapportées : 1 thrombose de stent, une sténose asymptomatique du stent, une perforation de l'artère cérébrale moyenne entraînant un décès suite à une hémorragie massive, et 1 hématome sous dural. Une recanalisation (1,3 %) était observée au cours du suivi. Onze patients (14 %) avaient nécessité un nouveau traitement (délai 8,9 mois).

Les limites de ces 2 études tiennent à leur caractère rétrospectif et monocentrique.

❺ Extension de l'étude post-inscription SENAT

L'étude d'extension SENAT est une étude rétrospective multicentrique (12 centres) française incluant l'ensemble des patients ayant un anévrisme rompu ou non rompu et chez lesquels un stent intracrânien NEUROFORM 3 a été implanté entre le 1^{er} juillet 2008 et le 30 septembre 2009 (les patients inclus dans l'étude SENAT sont inclus dans cette étude). Tous les critères d'exclusion de l'étude SENAT¹¹ ont été levés.

Cent vingt-trois patients (125 stents implantés) étaient inclus dans l'étude SENAT parmi lesquels 16 ont été exclus : 8 en raison d'une déviation au protocole (4 pour anévrisme multiples, 1 pour vasospasme sévère, 1 pour dossier clinique incomplet, 1 pour anévrisme embolisé sans stent, et 1 pour utilisation concomitante d'un stent Entreprise pour Y stenting).

Cinquante-neuf patients²⁷ (dont 8 ont reçu 2 stents intracrâniens) ont été inclus dans l'étude POST-SENAT et non inclus dans SENAT, parmi ceux-ci 21 patients ont reçu un autre stent que NEUROFORM 3 et la présence d'anévrisme multiple ou fusiforme n'a pas pu être vérifiée ; de même pour la présence d'un vasospasme sévère (critères d'exclusion SENAT).

Ainsi les raisons de non-inclusion dans SENAT des 38 patients restants n'ont pas pu être clairement identifiées.

Une analyse globale regroupant les 181 patients inclus dans POST-SENAT et dans l'étude SENAT a été réalisée. Sur 181 patients inclus, seulement 136 patients ont des données disponibles à 12-18 mois de suivi.

Le critère de jugement principal était la morbi-mortalité à 1 mois et à 12-18 mois évalué à l'aide du score de Rankin modifié (mRS) et l'état neurologique.

Les critères secondaires incluaient les résultats angiographiques, la tolérance.

Dans l'étude post-SENAT parmi les 59 anévrismes traités 21 ont été traités par un autre stent que NEUROFORM 3 (dont 12 sans stent NEUROFORM 3) et 23 anévrismes dans la population totale (dont 12 sans stent NEUROFORM 3).

Le nombre de stent implantés par patient (NEUROFORM + autre) était de 1 stent par patient pour 147/181 (82 %) des patients, 2 stents pour 29/181 (16 %) des patients et 3 stents pour 3/181 (2 %) des patients.

Les caractéristiques démographiques des patients inclus et analysés dans les études SENAT et POST SENAT sont décrites dans le tableau 4.

Tableau 4 : caractéristiques démographiques des patients inclus et analysés dans les études SENAT et POST SENAT

SENAT + POST SENAT (n = 181) (%)	
Sexe	
Femme / Homme	118 / 63
Age moyen (n = 180)	53 ±12
Comorbidités	
Hypertension	78 (44)
Céphalées	55 (31)
Tabagisme	80 (45)
Histoire de la maladie	
AVC ischémique	15 (8.4)
ATCD familiaux	17 (9.5)
ATCD personnels d'anévrismes	56 (31) (84 anévrismes)
ATCD de rupture	25/84 (30%) anévrismes
Aucun traitement reçu	76 (90)
Traitement endovasculaire	45 (54)
Traitement chirurgical	11 (13)

Les caractéristiques des anévrismes traités dans les études SENAT et POST SENAT sont décrites dans le tableau 5. Dans la population totale, la moitié des anévrismes était d'une petite taille (<6 mm). Un quart des anévrismes était d'une taille comprise entre 8.5 et 27.3 mm (Interquartile Q3).

²⁷ 27 patients n'ont pas été inclus dans l'étude post-SENAT: 4 patients n'ont pas été inclus, car ils n'ont pas été informés (patients vivant à l'étranger), 11 patients provenant d'un seul centre (CHU Nice), dont les données n'ont pas pu être collectées (centre non-répondant), 12 cas étaient mal identifiés (patients déjà inclus dans SENAT (n=4) ou stents vendus mais non utilisés par le centre pendant la période d'inclusion))

Tableau 5 : caractéristiques des anévrismes traités dans les études SENAT et POST SENAT

	SENAT + POST SENAT (n = 181) (%)
Mode de découverte	
Découverte fortuite	77 (44)
Re-canalisation	54 (31)
Anévrisme symptomatique (dont rupture)	44 (25)
Retraitement	2 (1.1)
Anévrisme rompu	12 (6,7)
Anévrisme de la circulation antérieure	157 (88)
Anévrisme de la circulation postérieure	22 (12)
Anévrisme préalablement traité	60 (34)
Délai moyen entre traitement préalable et la procédure (mois)	38 ± 38
Anévrisme partiellement thrombosé	16 (9.0)

Efficacité

214 stents intracrâniens (88 chez 59 patients de l'étude post-SENAT) dont 191 stents NEUROFORM 3 ont été utilisés pour traiter 181 anévrismes. Au total 163/191 stents NEUROFORM 3 ont été implantés avec succès. Les échecs étaient dus :

- À l'échec d'implantation/non implantation du stent NEUROFORM 3 : 22/28 stents
- Aux déploiements inappropriés du stent : 5/28 stents
- Au déplacement du stent après largage : 1/28

L'état neurologique à 1 mois était inchangé pour 130/144 (90 %) des patients, amélioré chez 8 (6 %) des patients, aggravé chez 5 (3 %) des patients et 1 décès a été rapporté.

L'état neurologique à 12-18 mois était inchangé chez 120/136 (90 %) des patients, amélioré chez 8 (6 %) des patients, aggravé chez 3 (2 %) des patients et 3 (2 %) décès ont été rapportés.

Tableau 6 : Évaluation de l'état neurologique des patients

	AVANT PROCEDURE (n = 181) (%)	LA 1 mois (n = 144)	12 – 18 mois N = 136
Présence d'un déficit neurologique	37 (21)		
Déficit moteur*	21 (57)		
Déficit sensitif*	6 (16)		
Aphasie	2 (5.4)		
Amnésie	1 (2.7)		
Ptosis	3 (8.1)		
Autres déficits	13 (35)		
Score de Rankin (mRS)			
0 Aucun symptôme	122 (72)	105 (73)	99 (74)
1 Pas d'incapacité en dehors des symptômes	30 (18)	19 (13)	15 (11)
2 Handicap faible	8 (5)	6 (4)	5 (4)
3 Handicap modéré	3 (2)	4 (3)	6 (4)
4 Handicap modérément sévère	5 (3)	9 (6)	5 (4)
5 Handicap majeur	2 (1)	0 (0)	1 (1)
6 Décès	-	1 (1)	3 (2)
mRS en classe			
mRS <2	152 (89)	124 (86)	114 (85)
mRS ≥ 2	18 (11)	20 (14)	20 (15)

*Deux patients avaient en même temps un déficit moteur et sensitif.

Les résultats angiographiques post-procéduraux à 12 mois et 18 mois sont décrits dans le tableau 7. L'évolution angiographique depuis la procédure était améliorée chez 18 (14 %) patients, inchangée chez 96 (77 %) patients et aggravée chez 11 (9 %) patients.

Tableau 7 : Les résultats angiographiques post-procéduraux et à 12 mois et 18 mois

	POST PROCEDURE (n = 181) (%)	12 -18 mois N = 136
Résultats angiographiques		
Occlusion complète	112 (63)	93 (73)
Collet résiduel	31 (17)	16 (13)
Sac résiduel	35 (20)	18 (14)
Rétrécissement sur l'artère porteuse 0 (0) 3* (2)	3* (2)	2 (2)
Occlusion de l'artère porteuse	-	1 (1)

**Rétrécissement de 20%, 30% et 100%. La localisation du rétrécissement à 100% est extrastent

Tolérance

Vingt et un patients (12 %) ont eu une complication périprocédurale. Les complications périprocédures sont décrites dans le tableau 8.

Tableau 8 : Complications péri procédurales

	POST PROCEDURE (n = 181) (%)
Complications per-procédurales	21 (12)
Perforation	1 (5)
Hémorragie	4 (19)
Complication thromboembolique	9 (43)
Lésion pariétale	1 (5)
Autre (faiblesse musculaire, ophthalmoplégie, épistaxis, AVC, complication liée à l'implantation de matériel médical et réparation de l'anévrisme)	7 (33)
Conséquence clinique de la complication	7 (33)

Douze (9 %) anévrismes ont été retraités.

Soixante-seize événements indésirables ont été rapportés chez 56 patients (dont 24 patients dans l'étude post-SENAT). Les principaux événements indésirables sont décrits dans le tableau 9.

36 événements indésirables (EI) étaient en relation avec l'anévrisme traitée et 22 avec le stent. La relation avec le stent Neuroform 3 était hautement probable pour 3 EIs (accidents vasculaires ischémiques entraînant des déficits permanents), et possible ou probable pour 8 EIs (traitement d'anévrisme (n=1), hémorragie intracérébrale (n=1), accident vasculaire ischémique (n=2), thrombose (n=2), céphalées (n=1), et paresthésie (n=1). Ces EIs ont entraîné un décès (n=1) et des déficits permanents (n=2). Quatre EIs n'avaient aucune conséquence clinique).

Tableau 9 Incidence des événements indésirables

	TOTAL (n = 182) (%)
Patient avec au moins un EI	56 (31)
Patients avec accident vasculaire ischémique	13 (23)
Patients avec hémorragie intracérébrale	5 (9)
Patients avec hématome au point de ponction	7 (13)
Patients avec autres EIs	37 (66)

Les limites de cette étude sont liées à son caractère rétrospectif, parmi les 181 patients évaluable seuls 136 (75 %) patients ont été suivis à 12 – 18 mois. Aucune analyse de sensibilité n'a été réalisée, la gestion des données manquantes ayant été effectuée en utilisant les techniques du LOCF et du BOCF, ce qui peut surestimer le caractère favorable de l'évolution sous traitement en cas d'aggravation de l'état neurologique.

Ainsi, cette étude rétrospective n'assure ni l'exhaustivité ni la représentativité et est susceptible de surestimer le caractère favorable de l'évolution sous traitement.

Par ailleurs, les biais potentiels ne sont pas discutés dans le rapport d'analyse : biais de sélection, d'information, de confusion et de mesure. En particulier, le biais potentiel d'autosélection (i.e. exclusion des patients refusant leur inclusion dans l'étude) n'a pas été mentionné. Il doit faire l'objet d'une analyse spécifique, car ces refus ont toutes chances de n'être pas liés au hasard, mais à certaines caractéristiques du patient ou de l'investigateur.

On ignore si le comité d'adjudication d'événements critiques spécifiquement créé pour l'étude SENAT a géré également les événements critiques de l'étude POST-SENAT.

04.1.1.3. DONNEES DE MATERIOVIGILANCE

Les données de matériovigilance sur le stent NEUROFORM 3 et EZ entre le 1er avril 2011 au 31 décembre 2014 fournies par le laboratoire sont résumées dans le tableau 10.

Tableau 10. : Taux de plaintes mondiales et par région de ventes pour les stents NEUROFORM 3 et NEUROFORM 3 EZ

	NEUROFORM 3			NEUROFORM 3 EZ		
Région	Réclamations	Unités	%	Réclamations	Unités	%
EU	65	1 531	4,25%	33	2 945	1,12%
IC	144	5 276	2,73%	72	4 357	1,65%
US	81	4 224	1,92%	140	10 369	1,35%
JP	N/A	N/A	N/A	91	1 762	5,16%
TOTAL	290	11 031	2,63%	336	19 433	1,73%

04.1.1.4. DONNEES MANQUANTES

Les résultats de l'étude post-inscription (SENAT + POST-SENAT), non comparative, rétrospective et n'assurant ni l'exhaustivité ni la représentativité des patients sont de nature exclusivement descriptive et exploratoire, et ne permettent pas de documenter de manière fiable (non biaisée) l'apport thérapeutique de ce(s) dispositif(s).

Par conséquent, les données exhaustives évaluant la morbi-mortalité les complications immédiates et la morbi-mortalité à un an en pratique française sont nécessaires.

Au total, par rapport à la précédente évaluation, 13 nouvelles études monocentriques, 1 métaanalyse et l'étude post-inscription SENAT et son extension post- SENAT relatives aux stents NEUROFORM 3 et 3 EZ ont été fournies.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement s'adresse d'une part aux anévrismes rompus, qui constituent une urgence chirurgicale, et aux anévrismes non rompus justifiant d'un traitement. Dans ce dernier cas,

les recommandations de l'European Stroke Organisation²⁸ 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).

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 environ²⁹, 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 familiales rénales, anticoagulation de longue durée quelle qu'en soit l'origine).

Dans les anévrismes intracrâniens rompus ou non rompus, le traitement endovasculaire par micro-spires est une alternative au traitement chirurgical classique, qui consiste à mettre en place un ou plusieurs clips sur le collet anévrismal, 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 micro-spires comme le traitement chirurgical par clips présentent des contraintes pouvant faire préférer une des deux méthodes en fonction de la localisation et des caractéristiques de l'anévrisme. Toutefois, suite à l'étude ISAT³⁰, 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.

La largeur du collet et la morphologie de l'anévrisme sont les deux facteurs qui peuvent rendre la mise en place des micro-spires impossible. La technique dite de « reconstruction » consiste à placer un ballon dans l'artère pour occlure temporairement le collet de l'anévrisme pendant la mise en place des micro-spires, afin de les maintenir dans la cavité anévrismale. Un stent peut être proposé dans les cas où la technique de « reconstruction » est inopérante, du fait d'un collet trop large, dans les anévrismes fusiformes ou dans les anévrismes disséquants. Leur utilisation augmente cependant les risques de la procédure du fait de la difficulté de navigation (risque de dissection artérielle) et du risque thrombo-embolique (imposant une prémédication de 3 jours par deux antiagrégants plaquettaires lorsque l'intervention est programmée).

Selon les experts, l'utilisation d'un stent peut également être proposée en cas de migration spontanée d'une micro-spire lors de sa mise en place (procédure dite de « sauvetage ») ou à distance de la procédure.

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).

²⁸ 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

²⁹ Mitchell P. et al, Unruptured intracranial aneurysms: benign curiosity or ticking bomb? *Lancet Neurol*. 2004, 3 : 85-92

³⁰ International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms : a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion *Lancet*. 2005 ; 366 : 809-817

Il existe un intérêt thérapeutique pour le traitement endovasculaire des anévrismes intracrâniens, bien qu'il soit discutable dans le cas des anévrismes non rompus.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

NEUROFORM 3 et NEUROFORM 3 EZ ont une place dans la stratégie thérapeutique du traitement de certains anévrismes rompus ou non rompus à collet large (fusiformes, sacciformes ou disséquants), pour lesquels un traitement endovasculaire simple ou assisté par ballon (technique de reconstruction) est impossible.

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

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 ISUIA³¹ (International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms) sont décrits dans le tableau 11.

Tableau 11 : 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.

³¹ 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.

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. ÉPIDÉMIOLOGIE 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).

La prévalence mondiale des anévrismes non rompus est estimée à 3,2 % (IC 95 % [1,9 – 5,2]³²). Ce chiffre tend à augmenter avec l'âge, en cas de prédisposition familiale ou en cas d'athérosclérose.

04.2.3. IMPACT

Compte tenu de l'existence d'autres stents intracrâniens remplissant les mêmes fonctions, NEUROFORM 3 et 3 EZ répondent à un besoin déjà couvert.

La Commission note cependant la difficulté opératoire de la mise en place du stent et le besoin d'acquérir des données complémentaires, qui justifient des mesures particulières de suivi.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

NEUROFORM 3 et EZ 3 ont un intérêt pour la santé publique, compte tenu du caractère de gravité des anévrismes intracrâniens, notamment lorsqu'ils sont rompus.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le service rendu de NEUROFORM 3 et 3 EZ 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, dans l'indication suivante : aide à l'occlusion endovasculaire, par confinement de micro-spires à libération contrôlée, d'anévrismes intracrâniens, rompus ou non rompus, à collet large (fusiformes, sacciformes ou disséquants) pour lesquels le traitement simple ou la technique de reconstruction par ballon est impossible.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

³² 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.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Utilisation en association avec des micro-spires à libération contrôlée
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 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).

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)

Quatre autres stents intracrâniens sont inscrits sur la LPPR dans des indications identiques à celles retenues pour les stents NEUROFORM 3 et NEUROFORM 3 EZ. Les comparateurs retenus sont donc les autres stents intracrâniens inscrits sur la LPPR.

06.2. NIVEAU(X) D'ASR

Les données comparatives monocentriques rétrospectives disponibles comparant NEUROFORM 3 au stent intracrânien ENTERPRISE ne permettent pas de conclure quant à un bénéfice de NEUROFORM 3 ou 3 EZ.

La Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service rendu (ASR V) des stents intracrâniens NEUROFORM 3 et 3 EZ par rapport aux autres stents intracrâniens inscrits à la LPPR.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Le renouvellement sera subordonné à la mise en place d'un registre exhaustif de morbi-mortalité et d'efficacité. Ce registre aura pour objectif le suivi à 1 an minimum des patients implantés, l'évaluation du dispositif et des pratiques.

L'évaluation de ce suivi pourra aboutir au maintien ou à la suppression de la prise en charge.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

La commission ne dispose pas de données épidémiologiques fiables concernant les anévrismes intracrâniens à large collet.

L'analyse des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) par actes classants pour les années 2011, (base nationale publique et privée) est la suivante :

Année	2011	2012	2013	2014
CCAM - Occlusion d'anévrisme artériel intracrânien par voie artérielle transcutanée : Actes EASF001 – EASF007 – EASF008 – EASF010 – EASF011 – EASF013	3 979	4 242	4 334	4 606

La répartition du traitement des anévrismes intracrâniens traités par voie endovasculaire est la suivante : environ 60% sont traités par micro-spires seules, environ 30% par micro-spires mises en place à l'aide d'un ballon et jusqu'à 10 % justifient l'emploi combiné d'un stent et de micro-spires.

Selon les données fournies par l'ATIH, le nombre de stent NEUROFORM 3 et 3 EZ implantés en 2011, 2012, 2013 et 2014 sont décrits dans le tableau 12.

	2011	2012	2013	2014
NEUROFORM 3	64	45	27	43
NEUROFORM 3 EZ	148	114	116	63

Au total, la population cible de NEUROFORM 3 et 3 EZ peut être estimée à environ 460 patients par an.