

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

AVIS DE LA CNEDiMTS
17 novembre 2015

CONCLUSIONS

CODMAN ENTERPRISE, stent intracrânien auto-expansible

Demandeur : CODMAN division d'ETHICON SAS

Fabricant : CODMAN & SHURTLEFF, inc

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

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, 12 études sont retenues : - 2 études rétrospectives monocentriques comparant les résultats des stents NEUROFORM (1, 2, 3 et EZ) et CODMAN ENTERPRISE. - 1 étude rétrospective monocentrique comparant les résultats du stent SOLITAIRE et CODMAN ENTERPRISE. - 1 revue de la littérature de King et al/ ayant pour objectif de comparer les résultats cliniques et angiographiques des stents intracrâniens NEUROFORM et CODMAN ENTERPRISE. - 2 études monocentriques rétrospectives - Les résultats intermédiaires du registre de surveillance du marché japonais à 3 ans, - Les résultats du registre post-commercialisation Européen SUNRISE, - Les résultats de l'étude post-inscription ESAT - Les données de matériovigilance
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 :	Compte tenu de la morbi-mortalité associée à l'utilisation de ces dispositifs implantables, la CNEDiMTS souhaite poursuivre le suivi de l'ensemble des stents implantés. Le renouvellement sera ainsi subordonné au suivi exhaustif de tous les patients chez lesquels un stent ENTERPRISE a été implanté. Ce suivi aura pour objet de rapporter la mortalité ainsi que les événements indésirables graves liés au dispositif à 1 an. 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

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.

01.1. MODELES ET REFERENCES

Le code produit des références se décompose de la manière suivante : ENCWWXXYY avec :

- WW : diamètre d'expansion sans contrainte du stent
- XX : longueur du stent déployé
- YY : Longueur de l'extrémité du guide d'insertion

Diamètre de l'endoprothèse déployée (mm)	Longueur de l'extrémité distale du système d'insertion	Longueur du stent	Références
4,5 mm	12 mm	14 mm	ENC451412
		22 mm	ENC452212
		28 mm	ENC452812
		37 mm	ENC453712
	25 mm	14 mm	ENC451425
		22 mm	ENC452225
		28 mm	ENC452825
		37 mm	ENC453725
	0 mm	14 mm	ENC451400
		22 mm	ENC452200
		28 mm	ENC452800
		37 mm	ENC453700

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire stérile

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

La demande de renouvellement d'inscription concerne 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 endovasculaire simple (micro-spires seules) ou assisté par ballon est impossible. »

Contre-indications (marquage CE) : l'implantation d'endoprothèses dans les artères intracrâniennes est généralement contre-indiquée chez les types de patients suivants :

- Patients chez qui un traitement antiplaquettaire et/ou anticoagulant est contre-indiqué.
- Patients chez lesquels une angiographie indique que l'anatomie n'est pas compatible avec un traitement endovasculaire en raison de problèmes comme :
 - ▀ des sténoses intracrâniennes graves ou des vaisseaux très sinueux à ce niveau ;
 - ▀ un vasospasme intracrânien insensible au traitement médical.

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Les compareurs revendiqués sont les autres stents intracrâniens inscrits sur la LPPR.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Le stent intracrânien CODMAN ENTERPRISE a été inscrit pour la première fois sur la LPPR par arrêté du 27 décembre 2007¹ (JO du 18 janvier 2008).

La dernière demande de renouvellement d'inscription du stent intracrânien CODMAN ENTERPRISE par la Commission date du 9 octobre 2012. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite l'avis de renouvellement publié au journal officiel le 15 mars 2013².

La date de fin de prise en charge du stent intracrânien CODMAN ENTERPRISE est fixée au 15 décembre 2015.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par BSI (British Standard Institution : 0086), Royaume Uni.

03.2. DESCRIPTION

Le dispositif de reconstruction vasculaire CODMAN ENTERPRISE se compose :

- D'un stent intracrânien auto-expansible en nitinol à cellules fermées, avec 4 repères radio-opaques en tantale à chaque extrémité. Ses extrémités proximale et distale sont évasées (diamètre de 6.8 mm). Le stent et les marqueurs sont revêtus d'un polymère isolant, le Parylène C.
- Le système d'insertion se compose d'un guide d'insertion sur lequel est monté l'endoprothèse à l'intérieur de l'introducteur. La section distale du guide d'insertion possède trois marqueurs radio-opaques. Ils sont constitués de spires en alliage de platine/tungstène fixés sur le guide principal

Le dispositif de reconstruction vasculaire CODMAN ENTERPRISE est conçu pour une utilisation sous surveillance radioscopique avec le microcathéter de perfusion PROWLER SELECT Plus Infusion Catheter (un microcathéter de perfusion de 0,021 pouces (0,53 mm) de diamètre interne et de 5 cm de longueur distale).

03.3. FONCTIONS ASSUREES

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

¹ Arrêté du 27 décembre 2007 relatif à l'inscription du stent intracrânien auto-expansible CORDIS ENTERPRISE de la société CORDIS SAS au chapitre 1er 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 18 janvier 2008.

http://legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20080118&numTexte=24&pageDebut=00960&pageFin=00960 [consulté le 09/10/2015]

² Avis relatif au renouvellement d'inscription du stent intracrânien CODMAN ENTERPRISE visé à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. http://legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20130315&numTexte=95&pageDebut=04583&pageFin=04583 [consulté le 09/10/2015]

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
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 anévrismes 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 demande d'inscription du stent intracrânien CODMAN ENTERPRISE du 30 mai 2007, la Commission s'était prononcée pour un service attendu suffisant, avec un partage d'ASA de niveau II avec LEO Stent et NEUROFORM 3, dans des indications identiques à celles revendiquées.

Cet avis était argumenté à l'aide de 2 études cliniques, prospectives non comparatives, non publiées incluant 61 patients avec un suivi moyen de 6 mois.

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

En 2009, date de la première demande de renouvellement d'inscription, la Commission avait octroyé un SR suffisant et une ASR V par rapport aux autres stents intracrâniens inscrits sur la LPPR.

Cette demande reposait sur 1 série de cas³ monocentrique incluant 142 patients suivis à 6 mois ainsi que les données de matériovigilance. Seul le protocole de l'étude post-inscription ESAT demandé par la CNEDiMTS était fourni ainsi que le protocole du registre post-commercialisation Européen SUNRISE. Le renouvellement d'inscription du stent intracrânien CODMAN ENTERPRISE était octroyé pour une durée de 2 ans assorti de la demande de transmission des résultats de l'étude ESAT.

En 2012, dans son avis relatif à la deuxième demande de renouvellement d'inscription, la Commission avait octroyé un SR suffisant et une ASR V par rapport aux autres stents intracrâniens inscrits sur la LPPR. La demande était argumentée par :

- 1 registre prospectif observationnel⁴ incluant 147 patients suivi à 1 an,
- Les résultats de l'étude post-inscription ESAT étaient fournis afin de répondre à la demande de la CNEDiMTS⁵ de la mise en place d'un registre prospectif évaluant la morbi-mortalité et l'efficacité à 1 an⁶. Le rapport d'étude intermédiaire en date du 12 Juin

³ Mocco J, Kenneth V. Snyder, Felipe C. Albuquerque, Bernard R. Bendok et al. Treatment of intracranial aneurysms with the Enterprise stent: A multicenter registry. J Neurosurg; 110:35-39, 2008.

⁴ Wakhloo AK, Linfante I, Silva CF, Samaniego EA, Dabus G, Etezadi V et Al. Closed-Cell Stent for Coil Embolization of Intracranial Aneurysms: Clinical and Angiographic Results. Am J Neuroradiol. 2012 May 24. [Prépublication internet]

⁵ « 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 ENTERPRISE d'inscription du 30 mai 2007.

⁶ Avis ENTERPRISE d'inscription du 30 mai 2007 et de renouvellement d'inscription du 24 novembre 2009 .

2012 est fourni, parmi les 133 patients inclus seuls 45 % des patients étaient suivis à 1 an.

- Les données de matériovigilance

La CNEDiMTS avait à nouveau subordonné le renouvellement d'inscription du stent CODMAN ENTERPRISE à la transmission des résultats définitifs de l'étude post-inscription ESAT.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

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

- 2 études rétrospectives^{7, 8} monocentriques comparant les résultats des stents NEUROFORM (1, 2, 3 et EZ) et CODMAN ENTERPRISE.
- 1 étude rétrospective⁹ monocentrique comparant les résultats du stent SOLITAIRE et CODMAN ENTERPRISE.
- 1 revue de la littérature de King¹⁰ et al/ ayant pour objectif de comparer les résultats cliniques et angiographiques des stents intracrâniens NEUROFORM et CODMAN ENTERPRISE.
- 5 études monocentriques rétrospectives^{11, 12, 13, 14, 15},
- Les résultats intermédiaires du registre de surveillance du marché japonais à 3 ans (rapport d'étude),
- Les résultats du registre post-commercialisation Européen SUNRISE (rapport d'étude),
- Les résultats de l'étude post-inscription ESAT (rapport d'étude).

Études comparatives rétrospectives monocentriques comparant CODMAN ENTERPRISE et NEUROFORM

● **L'étude américaine Durst⁸ et al/**, monocentrique rétrospective, non randomisée avait pour objectif de comparer les complications des stents intracrâniens NEUROFORM (1, 2, 3 ou EZ) et CODMAN 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 CODMAN 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 clinique moyen était de 33 mois (0 – 123 mois), 8 patients ont été perdus de vue et le suivi moyen par imagerie était de 25 mois (0 – 98 mois). Les résultats sont décrits dans le tableau 2.

L'évaluation de l'état neurologique des patients était effectuée à l'aide du score de Rankin modifié (mRS)¹⁶.

⁷ 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.

⁸ 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.

⁹ Chen YA, Hussain M, Zhang JY, Zhang KP, Pang Q. Stent-assisted coiling of cerebral aneurysms using the Enterprise and the Solitaire devices. Neurol Res. 2014 May;36(5):461-7.

¹⁰ 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

¹¹ Jia J, Lv X, Liu A, Wu Z, Li Y. Enterprise stent-assisted coiling of wide-necked intracranial aneurysms: clinical and angiographic follow-up. Interv Neuroradiol. 2012 Dec;18(4):426-31.

¹² Hwang SK, Hwang G, Bang JS, Oh CW, Kwon OK. Endovascular Enterprise stent-assisted coil embolization for wide-necked unruptured intracranial aneurysms. Journal of Clinical Neuroscience 20 (2013) 1276-1279.

¹³ Lee SJ, Cho YD, Kang HS, Kim JE, Han MH. Coil embolization using the self-expandable closed-cell stent for intracranial saccular aneurysm : A single-center experience of 289 consecutive aneurysms. Clinical Radiology 68 (2013) 256-263.

¹⁴ Peng T, Qian Z, Liu A, Li Y, Jiang C, Wu Z. Progressive Occlusion of Enterprise Stent-Assisted Coiling of Ruptured Wide-Necked Intracranial Aneurysms and Related Factors on Angiographic Follow-up : A single-Center Experience with 468 patients. PLoS One 2014 Mar 21;9(3):e92407.

¹⁵ Liu A, Peng T, Qian Z, Li Y, Jiang C, Wu Z, Yang X. Enterprise stent-assisted coiling for wide-necked intracranial aneurysms during ultra-early (48 hours) subarachnoid hemorrhage : A single-center experience in 59 consecutive patients. J Neuroradiol. 2015 Oct;42(5):298-303.

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

	NEUROFORM (N = 77 patients)	CODMAN ENTERPRISE (N = 53 patients)
Échec de mise en place	7 (9 %)	1 (2 %)
Complications techniques	11 (14 %)	5 (9 %)
Sans séquelle clinique	2 (4 %)	3 (4 %)
Avec séquelle clinique	8 (10 %)	3 (6 %)
Morbidité	2 (3 %)**	8 (15 %)*
Infarctus	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 (9 %) (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 %)
Thrombose tardive	18 (37 %)	18 (47 %)

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

+ asymptomatique

& 87 patients suivis à 1 an

¹⁶ 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

● **L'étude américaine Kakhodayan⁹ 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 CODMAN 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 < 2 mm) et un vaisseau porteur ayant un diamètre compris entre $\geq 2,5$ mm ≤ 4 mm en cas d'implantation du stent CODMAN ENTERPRISE et un vaisseau porteur ayant un diamètre compris entre $\geq 2,0$ mm $\leq 4,5$ 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 CODMAN 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 CODMAN ENTERPRISE

	NEUROFORM (N = 163 anévrismes)	CODMAN 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 CODMAN 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 CODMAN ENTERPRISE dans l'étude Kakhodayan 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 (étude Kakhodayan et al).

Études comparatives monocentriques comparant CODMAN ENTERPRISE et SOLITAIRE

L'étude Chen¹⁰ et al, rétrospective, monocentrique, avait pour objectif de comparer les résultats à moyen terme après implantation des stents CODMAN ENTERPRISE et SOLITAIRE. Les patients inclus avaient un anévrisme à large collet (≥ 4 mm ou rapport dome collet < 2 mm) et non éligible à un traitement par microspire. Soixante et onze patients (84 anévrismes) consécutifs étaient traités avec un stent intracrânien SOLITAIRE entre février et septembre 2010. Sept patients traités avec NEUROFORM et le flow diverter SILK

étaient exclus. Soixante-dix-sept anévrismes étaient analysés : 58 anévrismes dans le groupe CODMAN ENTERPRISE (36 femmes et 22 hommes avec un âge moyen de $53,3 \pm 12,7$ ans ; 46 anévrismes non rompus/ 12 anévrismes rompus) et 19 patients dans le groupe SOLITAIRE (11 femmes et 8 hommes avec un âge moyen de $48,7 \pm 11,0$ ans ; 13 anévrismes rompus/ 6 anévrismes non rompus). La taille moyenne des anévrismes était de $8,3 \pm 8,0$ mm dans le groupe CODMAN ENTERPRISE et de $8,4 \pm 7,7$ mm dans le groupe SOLITAIRE. Les stents étaient utilisés en association avec des microspires pour traiter 75/77 (97,4 %).

Le succès du déploiement du stent était de 58/58 (100 %) dans le groupe CODMAN ENTERPRISE et de 19/19 (100 %) dans le groupe SOLITAIRE. Le suivi était disponible chez 57 patients (65 anévrismes) avec un suivi moyen de 8,25 mois (3 – 18 mois). Le taux de recanalisation était de 5/57 (8,8 %).

Les résultats cliniques et angiographiques sont décrits dans le tableau 3.

Tableau 3 : Résultats cliniques et angiographiques de l'étude Cheng et al

	SOLITAIRE (N = 19 anévrismes)	CODMAN ENTERPRISE (N = 58 anévrismes)
Résultats procéduraux		
Re-sténose intrastent	4 (21,0 %)	1/57 (1,7 %)
Morbidité liée à la procédure	1 (1,7 %)*	1 (1,7 %)**
Décès	1	0
Résultats angiographiques après traitement		
échelle Raymond 1 (occlusion complète)	11 (57,9 %)	40 (69,0 %)
échelle Raymond 2 (occlusion sub-totale)	4 (21,0 %)	9 (15,5 %)
échelle Raymond 3 (occlusion incomplète)	4 (21,0 %)	9 (15,5 %)

* paralysie résolue au cours du suivi

** séquelle à long terme (paralysie et aphasie)

Un décès était rapporté dans le groupe SOLITAIRE.

Cette étude monocentrique rétrospective décrit les résultats après implantation des stents SOLITAIRE et CODMAN ENTERPRISE. Cependant il est difficile de comparer les résultats obtenus compte tenu notamment du risque important de biais de sélection.

Revue de la littérature comparant CODMAN ENTERPRISE et NEUROFORM

La revue de la littérature de King et al avait pour objectif de comparer les résultats cliniques et angiographiques des stents NEUROFORM et CODMAN ENTERPRISE. La période de recherche était comprise entre janvier 2004 et mars 2014. Les études inclus (série de cas, études prospectives) devaient inclure plus de 10 patients et rapporter les résultats cliniques et angiographiques. Quarante-sept études, en majorité rétrospectives (38 études) étaient retenues incluant au total 4 238 anévrismes (4 039 patients) (2 111 anévrismes traités avec NEUROFORM et 2 127 anévrismes traités avec CODMAN ENTERPRISE). La durée moyenne de suivi était de $14,1 \pm 10$ mois.

Les résultats de la revue de la littérature sont décrits dans le tableau 4.

Tableau 4 : Résultats cliniques et angiographiques post-procédures étude KING et al

Résultats cliniques et angiographiques post procédures			
	Total N (%)	NEU N (%)	ENT N (%)

Nombre patients	4039	2035	2004
Nombre anévrismes	4238	2111	2127
Échec déploiement	45 / 3049 (1.5%)	42 / 1809 (2.3%)	3 / 1240 (0.2%)
Évènements thromboemboliques	223 / 3501 (6.4%)	132 / 1965 (6.7%)	91 / 1536 (5.9%)
Sténose intra-stent	39 / 3501 (1.1%)	23 / 1965 (1.2%)	16 / 1536 (1.0%)
Hémorragie intracrânienne péri-procédurale	89 / 3449 (2.6%)	66 / 1965 (3.4%)	23 / 1484 (1.6%)
Séquelles permanentes (morbidité)	140 / 3616 (3.9%)	76 / 1762 (4.3%)	64 / 1854 (3.5%)
Mortalité	92 / 3987 (2.3%)	57 / 2035 (2.8%)	35 / 1952 (1,8%)
Occlusion complète immédiate	1759 / 3334 (52.8%)	759 / 1441 (52.7%)	1000 / 1893 (52.8%)
Occlusion complète fin de suivi	1515 / 2195 (69%)	560 / 916 (61.1%)	955 / 1279 (74,7%)
Recanalisation	253 / 2107 (12,0%)	124 / 890 (13,9%)	129 / 1217 (10,6%)

Les résultats de cette revue de la littérature sont à interpréter avec précaution notamment en raison de la qualité méthodologique des études incluses (38 études rétrospectives), de l'absence de recherche d'études non publiées, la nature des bases interrogées n'est pas décrite, le nombre d'études exclues et les raisons de leur exclusion n'est pas décrit.

Études rétrospectives non comparatives

Quatre études rétrospectives, monocentriques non comparatives ont été fournies. Les études Jia et al, Peng et al et Liu et al ont été réalisées dans le même centre. Les périodes d'inclusion de l'étude Jia et al et de l'étude Peng et al se chevauchant, seule l'étude Peng ayant la plus grande durée d'inclusion est décrite. L'étude Liu et al est une analyse en sous-groupe chez les patients ayant un anévrisme intracrânien rompu n'a pas été retenue. Ces études sont synthétisées dans le tableau 5.

Tableau 5 : Résumé des études rétrospectives non comparatives monocentriques évaluant ENTERPRISE

Référence de l'étude	Type d'anévrisme traité	Patients / anévrismes / stents	Objectif de l'étude	Suivi (mois)	Critère primaire	Résultats du critère primaire	Recanalisation - retraitement n(%)		Décès n(%)	Évènement thrombotique n(%)	Score mRS
Hwang <i>et al.</i> (2013) Patients consécutifs Novembre 2008 – décembre 2010	À large collet Ratio dôme/collet < 2 ou collet >4 mm anévrismes non rompus : 100 % diamètre moyen : 7,56 ± 4,59 mm	116/121 /121	Efficacité de l'embolisation par microspires avec le stent ENT dans le traitement d'anévrismes intracrâniens non rompus	13.4 (angiographique)	Succès de l'embolisation sans complications	93,4 %	8 (6,6 %) dont un a nécessité un nouveau traitement 1 (0,8%)	8 (6,6%) Morbidity permanente 4 (3,3 %) dû à un infarctus cérébral	0	3 (2.5%)	6 mois : Score mRS = 0 ou 1 chez 113 patients
					Occlusion complète immédiate	37 (30,5%)					
Lee <i>et al.</i> (2013) Patients consécutifs Juin 2008 – Aout 2011	Anévrismes sacculaires intracrâniens 20 rompus / 269 non rompus Ratio dôme/collet <2 : 215 anévrismes (90,7 %)	261/289/289	Résultats cliniques et radiologiques de l'embolisation par microspires avec le stent CODMAN ENTERPRISE dans le traitement d'anévrismes sacculaires intracrâniens	12,4 229 (79,2 %) anévrismes suivis	Occlusion réussie (complète ou quasi-complète) immédiate	205 (70,9%) (complète 20 anévrismes (6,9 %))	20 (8,7 %)	Complications reliées à la procédure 36/261 (13.8%) 5 migrations	1 (0,4%)	24 (9.2%) 14 (13,3 %) resténose intrastent (10 légère (< 33 %) et 4 modérée (33 – 67 %))	
Peng <i>et al.</i> (2014) Patients consécutifs Avril 2009 – Décembre 2012	Ratio dôme/collet < 2 ou à large collet >4 122 rompus /346 non rompus	468/495/495	Efficacité de l'embolisation par microspires avec le stent ENT et des facteurs influant sur l'occlusion des anévrismes intracrâniens à large collet	Suivi angiographique : 8,2 mois (371/468 patients (79,3 %)) Suivi clinique : 14 mois (421/468 patients (90,0 %))	Degré d'occlusion Occlusion complète Raymond1 immédiate	Occlusion complète Raymond 273 (55.2%) Suivi angiographique : occlusion complète 315 (79,9 %)*	14 / 394 (3,5 %) anévrismes	10.2%	14 (3,3%)	ND	Score mRS = 0- 1 : 364 patients (86,4 %) mRs = 2 : 17 patients (4,1 %) mrs = 3 : 17 patients (4,1 %) mRs = 4 – 5 : 9 (2,1 %)

Résultats des registres non publiés fournis sous la forme d'un rapport d'étude

① Registre multicentrique Japonais

L'objectif de ce registre était d'observer l'utilisation du stent CODMAN ENTERPRISE au Japon chez les patients ayant un anévrisme intracrânien non rompu (de diamètre > 7 mm) à large collet (diamètre du collet $\geq$ 4 mm ou avec un ratio dôme/collet < 2) et de collecter des informations concernant l'efficacité et la tolérance du stent CODMAN ENTERPRISE. Le diamètre de l'artère parente devait être compris entre 2,5 mm et 4,0 mm.

Le nombre de patients inclus devait être de 300 (ou une période maximum d'inclusion de 4 ans) afin de pouvoir détecter un événement indésirable avec une incidence de 1 % (avec un intervalle de confiance de 95 %). Le stent devait être utilisé lorsque les procédures chirurgicales par clip ou d'embolisation par microspires seules ne permettaient pas le traitement du patient.

Le tableau 6 rapporte le nombre de patients suivis entre 31 juillet 2011 et le 30 novembre 2014.

Tableau 6 : Nombre de patients suivis dans le registre japonais post-commercialisation

	CRFs à 30 jours	CRFs à 1 an	CRFs à 2 ans	CRFs à 3 ans
Nombre de CRFs	■	■	■	■
Nombre de cas analysés	■ établissements)	■ établissements)	■ établissements)	■ établissements)
Nombre d'anévrismes cérébraux avec une embolisation par microspires	■	■	■	■
On-label*	■	■	■	■
Off-label**	■	■	■	■

* patient éligible : anévrisme non rompu (de diamètre min >7 mm) avec un collet large (largeur du collet $\geq$ 4mm ou un ratio dôme-collet < 2) et un diamètre de l'artère porteuse de 2.5 à 4.0mm.

**Patients « off label » ne répondant pas à ces critères notamment (diamètre de l'anévrisme >7 mm, anévrisme rompu, diamètre de l'artère parente < 2,5 mm ou > 4,0 mm, absence de collet large, anévrisme dissequant).

Les caractéristiques des anévrismes traités sont décrites dans le tableau 7.

Tableau 7 : Caractéristiques des anévrismes inclus dans le registre japonais post-commercialisation

	Total	On label	Off label
Nombre de patients	■	■	■
Forme de l'anévrisme n (%)			
sacculaire	■	■	■
fusiforme	■	■	■
autre	■	■	■
Type d'anévrisme n (%)			
Non rompu	■	■	■
Rompu	■	■	■
stade aigu	■	■	■
déjà rompu	■	■	■
Antécédents d'embolisation par microspires dans le traitement des anévrismes n (%)			
Sans	■	■	■
Avec	■	■	■

■ stents étaient utilisés pour traiter ■ patients.

Le taux de succès du déploiement du stent était de ■ et le taux de succès de la procédure de ■. Les stents étaient utilisés en association avec des microspires exceptés dans ■.

L'efficacité était mesurée par le taux d'occlusion de l'anévrisme (mesuré selon la classification de Raymond). Les résultats sont décrits dans le tableau 8.

Tableau 8 : Taux d'occlusion de l'anévrisme selon la classification de Raymond¹⁷

Taux d'occlusion mesuré s selon la classification de Raymond		Total	On label	Off label
Nb cas à 30 jours		■	■	■
Nb cas à 1 an		■	■	■
Nb cas à 2 ans		■	■	■
Nb cas à 3 ans		■	■	■
Post-procédure* N = 706 N (%)	Classe 1	■	■	■
	Classe 2	■	■	■
	Classe 3	■	■	■
	Inconnu ^{&}	■	■	■
	N/A	■	■	■
1 an N = 454* & N (%)	Classe 1	■	■	■
	Classe 2	■	■	■
	Classe 3	■	■	■
	Inconnu ^{&}	■	■	■
	N/A	■	■	■
2 ans N = 194 * & N (%)	Classe 1	■	■	■
	Classe2	■	■	■
	Classe 3	■	■	■
	Inconnu ^{&}	■	■	■
	N/A	■	■	■
3 ans N = 166 * & N (%)	Classe 1	■	■	■
	Classe 2	■	■	■
	Classe 3	■	■	■
	Inconnu ^{&}	■	■	■
	N/A	■	■	■

*les patients étaient exclus de l'analyse si les données étaient obtenues après les délais autorisés : 274 jours pour le suivi à 1 an, 639 jours pour le suivi à 2 ans et 1 004 jours pour le suivi à 3 ans.

& : Image non interprétable en raison de la présence d'artéfact

¹⁷ Raymond J, Guilbert F, Weill A, et al. Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils. *Stroke* 2003;34:1398-1403

Tableau 9 : Maintien de la position de la masse de microspires

			Cas/Total (%) 95% C.I.	Cas/Total (%) 95% C.I.	Cas/Total (%) 95% C.I.
Maintien de la position de la masse de microspires *1	Post Procédure		■	■	■
		Inconnu	■	■	■
	1 an		■	■	■
		Inconnu	■	■	■
	2 ans		■	■	■
		Inconnu	■	■	■
	3 ans		■	■	■
		Inconnu	■	■	■

*1 : cas d'échec embolisation par microspires après placement du stent a été inclus et noté 0% anévrisme

*2 : la perméabilité intra-stent 50% ou plus a été calculée sur le diamètre per-opératoire de l'artère porteuse et pendant le test.

Score de Rankin¹⁸

Le nombre de cas ayant un score de Rankin =0 était de ■ avant la chirurgie, après la chirurgie ■ et de ■ à 3 ans.

Évènement indésirables

Parmi les ■ CRF analysés, ■ évènements indésirables possiblement liés aux dispositifs ont été rapportés. Les principaux évènements indésirables sont décrits dans le tableau 10.

Tableau 10 : Évènements indésirables possible lié au dispositif rapportés dans le registre japonais

	À 30 jours	1 an	2 ans	3 ans
EI	Nb d'EIs/Total (%)	Nb d'EIs/Total (%)	Nb d'EIs/Total (%)	Nb d'EIs/Total (%)
	■	■	■	■
Nb de cas	■	■	■	■
Nb de cas avec EIs	■	■	■	■
Nb d'EIs	■	■	■	■
Incidence (%)	■	■	■	■

18

Paramètres mesurés	
0	Aucun symptôme
1	Pas d'incapacité en dehors des symptômes
2	Handicap faible
3	Handicap modéré
4	Handicap modérément sévère
5	Handicap majeur
6	Décès

Infarctus cérébral	■	■	■	■
Thrombose de stent	■	■	■	■
Infarctus cérébral asymptomatique	■	■	■	■
Recanalisation de l'anévrisme	■	■	■	■
Recroissance de l'anévrisme	■	■	■	■
VRD stase	■	■	■	■
AIT	■	■	■	■
Echec de libération du stent au niveau de la lésion	■	■	■	■
Hémiplégie	■	■	■	■
Migration des microspires	■	■	■	■
Migration du stent	■	■	■	■
Difficulté de recapture du stent	■	■	■	■
Maux de tête	■	■	■	■
Obstruction du stent	■	■	■	■
Ecrasement du stent	■	■	■	■
Vertige	■	■	■	■
Décès	■	■	■	■
Dysarthrie	■	■	■	■
Perte de vision	■	■	■	■
Rupture de l'anévrisme	■	■	■	■

Les résultats de ce registre sont difficilement interprétables compte tenu du nombre de données manquantes : à 3 ans le suivi angiographique était disponible pour ■ patients ■ (dont ■), l'évaluation du score mRS était disponible pour ■ patients ■

② Registre SUNRISE

L'objectif de ce registre multicentrique, prospectif, européen non publié était d'évaluer en condition réelle d'utilisation la performance et la tolérance du stent CODMAN ENTERPRISE dans le traitement des anévrismes intracrâniens en association avec des microspires.

Le critère de jugement principal était le succès de l'implantation du stent¹⁹, avec positionnement satisfaisant de la masse de microspires²⁰, évalué par angiographie immédiatement après la procédure, et sans survenue d'événements indésirables graves pendant l'intervention.

Les critères secondaires étaient :

- Incidence d'événements indésirables en rapport avec le dispositif ou la procédure évaluée pendant et après la procédure jusqu'à la sortie de l'hôpital.
- Positionnement satisfaisant de la masse de microspires, évalué par angiographie 6 mois après la procédure.
- Occlusion de l'anévrisme, évaluée immédiatement après la procédure et à 6 mois après la procédure, par la classification de Raymond.

Le premier patient a été traité le 22 juin 2007. La base de données a été fermée le 31 mars 2013 : 109 patients (18 centres) ont été inclus dans cette étude. 105 patients (107 anévrismes, 74 (70,5 %) non rompus) (75 femmes / 30 hommes, d'âge moyen 55,3 ± 12,6 ans) ont été analysés (1 patient n'a pas reçu le traitement et 3 n'avaient pas signé leurs consentements avant l'intervention).

Les caractéristiques des anévrismes sont décrites dans le tableau 11.

¹⁹ Le succès de l'implantation du stent était défini par un positionnement stable du stent, avec couverture complète du collet de l'anévrisme et une perméabilité de l'artère porteuse.

²⁰ La mise en place satisfaisante des microspires était définie comme le maintien par le stent des microspires dans le sac, avec perméabilité de l'artère porteuse.

Tableau 11 : Caractéristiques des anévrismes traités (étude SUNRISE)

Paramètres mesurés	Pré-Procédure (N = 105)
Dimensions moyenne de l'anévrisme Moyenne ± écart-type (n)	
Largeur du collet (mm)	4.9 ± 2.6
Hauteur maximale du dôme (mm)	7.8 ± 6.2
Largeur maximale du dôme (mm)	6.9 ± 4.8
Dimensions de l'artère porteuse Moyenne ± écart-type (n)	
Diamètre proximal (mm)	3.6 ± 0.9
Diamètre distal (mm)	3.3 ± 1.1

107 stents CODMAN ENTERPRISE ainsi qu'un déviateur de flux SILK ont été déployés : un seul stent CODMAN ENTERPRISE chez 102 patients, 2 stents CODMAN ENTERPRISE chez 3 patients.

Le taux de succès de l'implantation de l'anévrisme était de 85,7 % (90/105). Le positionnement satisfaisant de la masse de microspires était de 83,5 % (66/79, données non disponibles chez 26/105 (24,8 %) des patients) immédiatement après la procédure et de 83,3 % à 6 mois (60/72, données non disponibles chez 33/105 (31,4 %) des patients).

Le taux d'occlusion de l'anévrisme selon la classification de Raymond est décrit dans le tableau 12.

Tableau 12 : Résultats angiographiques (registre SUNRISE)

	Post-Procédure (N = 105) ^{1, 2,}	6 mois
Résultats angiographiques		
% occlusion de l'anévrisme ^{&}	--	88.3 ± 23.5 (0.0, 100.0)
Classification de Raymond		
• occlusion complète	20.2% (17/84)***	58.2% (46/79)*
• collet résiduel	22.6% (19/84)***	10.1% (8/79)*
• anévrisme résiduel	57.1% (48/84)***	31.6% (25/79)*
Pas de donnée disponible[§]	21	26

^{1,2} : patients non inclus dans l'évaluation (3 ont signé le formulaire de consentement après la procédure et 1 n'a pas reçu le stent)

[&]aucune donnée disponible pour 26 patients

^{***}aucune donnée disponible pour 21 patients

[§]angiogramme non soumis au core lab/ qualité de l'angiogramme ne permettait pas l'évaluation

Dix-sept événements indésirables (chez 17 patients (16,2 %)) ont été considérés par le centre pouvant être liés à la procédure ou au dispositif. La majorité de ces événements se sont produits après l'intervention et avant la sortie de l'hôpital (12/17 (70,6 %)). Les événements indésirables rapportés étaient les suivants : une protrusion de microspires (n = 5), thrombose de stent (n = 3), événement thromboembolique (n = 3), migration de stent/embolisation (n = 2), maux de tête (n = 1), hématome rétropéritonéal (n = 1), « étirement de microspires » (n = 1), microspire « dénouée » (n = 1).

Deux événements indésirables graves (2 patients (1,9 %)) ont été considérés par les investigateurs comme pouvant être lié à la procédure ou au dispositif considéré.

Trois patients (2,9 %) sont décédés. Aucun de ces décès n'était relié à la procédure ou au dispositif (AVC dans un autre territoire crânien, hématome sous-dural et insuffisance cardiaque).

③ Registre post-inscription ESAT

Le rapport final du registre post-inscription ESAT (Enterprise Stent in Aneurysm Treatment) est fourni dans le dossier.

L'objectif de ce registre multicentrique (12 centres français) était d'évaluer la morbi-mortalité et l'efficacité du stent CODMAN ENTERPRISE dans le traitement des anévrismes intracrâniens rompus et non rompus en pratique courante.

Les critères d'inclusion étaient :

- Patients présentant un ou plusieurs anévrismes intracrâniens rompus ou non rompus évalués par angiographie et traités par un ou plusieurs stents CODMAN ENTERPRISE
- Patients auxquels la lettre d'information a été présentée et remise. En cas d'incapacité du patient, la lettre d'information aura été présentée et remise à la personne de confiance.

Les critères de non inclusion étaient :

- Patients traités pour un même anévrisme par un stent CODMAN ENTERPRISE en association avec un ou plusieurs stents d'une autre marque.
- Patients refusant de participer à l'étude

Le critère de jugement principal était le taux cumulé de morbi-mortalité (TCMM) observé à 1 an après la procédure. Ce critère composite comprenait l'incidence des événements indésirables graves (EIG) liés à la procédure et/ou au dispositif observés au cours de la procédure, jusqu'à 1 an après la fin de la procédure.

Les critères de jugement secondaires incluaient des critères cliniques et angiographiques :

- Critères cliniques : le TCMM observé jusqu'à 30 jours post-procédure²¹, le taux de survie à 1 an libre de tout EIG lié à la procédure et/ou au dispositif, estimé au moyen d'une courbe de survie, le statut neurologique des patients, évalué par l'échelle modifiée de Rankin avant et après la procédure, et lors des suivis à 30 jours et à 1 an post-procédure.
- Les critères angiographiques : le taux d'occlusion de l'anévrisme évalué selon le score de Raymond, en post-procédure et à 1 an de suivi, le taux de succès de l'implantation du stent²², le taux de sténose intra-stent évalué à un 1 de suivi.

Entre février 2009 et décembre 2011, deux cent cinquante-huit stents CODMAN ENTERPRISE étaient posés, dont 105 stents (40,7 %) n'étaient pas inclus dans l'étude ESAT.

Les raisons de non-inclusion dans l'étude étaient les suivantes :

- 81 stents étaient utilisés en association avec un stent d'une autre marque ;
- 14 stents étaient utilisés pour une autre pathologie qu'un anévrisme intracrânien (dissection intracrânienne, sténose intracrânienne...).
- 10 stents avaient été implantés pour traiter un anévrisme intracrânien mais le patient avait refusé de participer à l'étude ou n'avait pas été informé par l'investigateur.

Les effectifs de l'étude concernaient 140 observations dont 135 étaient analysées chez 133 patients (135 anévrismes ; (92 femmes / 41 hommes ; d'âge moyen : $53,2 \pm 11,8$ ans)).

A 10-18 mois post-procédure 115 patients avaient effectué une visite, avec une durée moyenne de suivi de $15 \pm 5,5$ mois. Parmi les 17 patients n'ayant pas effectué leur visite, 8 sont décédés et 9 (6,77 %) étaient perdus de vue (la proportion de patients perdus de vue à 1 an devait être $\leq 10\%$).

Une revue centralisée des angiogrammes a été effectuée pour 132 procédures (97,8 %) et 101 (74,8 %) patients avec un suivi de 10 – 18 mois.

Lors des 135 procédures, 152 stents CODMAN ENTERPRISE étaient utilisés, et 151 stents étaient déployés dans 134 anévrismes (1 échec de pose). Le nombre de stents déployés était respectivement de 1 seul stent pour 118 (87,4 %) patients, 2 stents pour 14 patients (10,4 %) et 3 stents pour 2 patients (1,5 %) (pas de stent déployé pour 1 patient (0,74%)).

Des microspires ont été utilisées dans 92,6 % des procédures et un ballon de remodeling a été utilisé dans 28,1 % des procédures.

À l'inclusion, les caractéristiques des anévrismes traités étaient les suivants :

²¹ L'incidence des EIG considérés comme liés à la procédure et/ou au dispositif et observées au cours de la procédure et jusqu'à 30 jours après la fin de la procédure

²² Défini par un recouvrement complet du collet de l'anévrisme (Évalué en post-procédure et à 1 an de suivi)

- 101 (75,9 %) patients avaient un anévrisme non rompu, 13 (9,8 %) avaient un anévrisme rompu depuis plus de 30 jours et 19 (14,3 %) un anévrisme rompu en phase aiguë (≤ 30 jours).
- La profondeur moyenne du sac était de $6,41 \pm 4,05$ mm, la largeur moyenne du sac de $6,10 \pm 4,18$ mm et la largeur moyenne du collet de $4,38 \pm 1,66$ mm. Soixante-dix-neuf (58,5 %) patients avaient un anévrisme de taille inférieure à 6 mm et 99 (73,3 %) patients avaient un anévrisme avec un rapport dome/collet $< 1,5$, et la largeur du collet était > 4 mm chez 62 patients (45,9 %).
- Cent vingt-cinq (92,6 %) anévrismes étaient sacciformes et 10 (6,7 %) anévrismes étaient fusiformes (non renseigné pour 1 anévrisme (0,7%)), incluant 9 anévrismes disséquants et 1 anévrisme associé avec une malformation artério-veineuse).
- Les anévrismes traités étaient majoritairement localisés dans la circulation antérieure (84,5 %) et plus principalement situés dans l'artère cérébrale interne au niveau du segment supraclinoïdien et de l'artère ophtalmique (43,7 %).

Critère de jugement principal

Le taux cumulé de morbi-mortalité²³ (TCMM), évalué au moyen d'une courbe de survie, était de 13,55 % [95 % CI: 8,76 %, 20,65 %] à 30 jours post-procédure et de 14,39 % [95 % CI: 9,43 %, 21,64 %] à 1 an post-procédure, pour l'ensemble de la population de l'étude.

Statut neurologique (Score mRS)

À l'inclusion, 90 patients (67,7 %) avaient un score mRS = 0, 23 patients (17,3 %) un score mRS = 1, 9 patients (6,8 %) un score mRS = 2, 4 patients (3,0 %) un score mRS = 3, 3 patients (2,3 %) un score mRS = 4, 4 patients (3,0 %) un score mRS = 5.

A 30 jours, parmi les 128 patients dont le statut était connu, 13 patients (10,2 %) ont eu une détérioration de leur statut neurologique par rapport à avant la procédure.

A 10-18 mois de suivi, parmi les 124 patients dont le statut était connu, 9 patients (9,7 %) ont eu une détérioration de leur statut neurologique par rapport à avant la procédure.

Taux d'occlusion de l'anévrisme

Le taux d'occlusion de l'anévrisme (mesuré à l'aide de l'échelle de Raymond par le Corelab) est décrit dans le tableau 14. Une occlusion complète était observée pour 45/101 (44,5 %) des anévrismes en post-procédure et pour 62/101 (61,3 %) des anévrismes à 10-18 mois post-procédure. Un collet résiduel a été observé dans 40/101 (39,6 %) et dans 25/101 (27,4 %) des anévrismes en post-procédure et à 10-18 mois post-procédure, respectivement.

Tableau 13 : Taux d'occlusion ESAT post-procédure 10-18 mois de suivi (Corelab analyse en perprotocole)

N	Taux d'occlusion estimé post-procédure – 10-18 mois de suivi			
Taux d'occlusion estimé post-procédure n(%)	Classe 1 : occlusion	Classe 2 : collet résiduel	Classe 3 : anévrisme	Total
Classe 1 : occlusion complète	38 (61,3 %)	3 (12 %)	4 (28,6 %)	45 (44,5 %)
Classe 3 : anévrisme résiduel	17 (27,4 %)	20 (80 %)	3 (21,4 %)	40 (39,6 %)
Classe 2 : collet résiduel	7 (11,3 %)	2 (8 %)	7 (50 %)	16 (15,8 %)
Total n	62	25	14	101

Comparé aux résultats obtenus en post-procédure, le niveau d'occlusion de l'anévrisme a été jugé comme « amélioré » pour 33/135 (32,7 %) des anévrismes, inchangé chez 57/135 (56,4 %) des cas et « moins bien » pour 11/135 (10,9 %) des cas.

²³ l'incidence des EIG considérés comme liés à la procédure et/ou au dispositif et observées au cours de la procédure et jusqu'à 30 jours après la fin de la procédure

Taux de succès du déploiement du stent CODMAN ENTERPRISE

Le taux de succès de déploiement du stent était de 128/132 (96,97 %) et 96/101 (95,05%) lors de la procédure et à 10-18 mois post-procédure, respectivement. A 10-18 mois post-procédure,

- une migration du stent était observée chez 2/101 (1,98%) patients (évaluation en perprotocole),
- une sténose intra-stent a été observée chez 1/102 (0,98 %) (évaluation en perprotocole),
- Parmi les 124 patients dont le statut clinique était connu, 8 (6,45 %) ont nécessité un retraitement de leur anévrisme.

Évènements indésirables

La morbi-mortalité a été évaluée selon l'adjudication du Comité Indépendant de Surveillance (CIS/DSMB). Au cours de la procédure et jusqu'à la visite de suivi à 10-18 mois post-procédure, 41 évènements Indésirables (EI) ont été déclarés chez 37 patients, dont 27 évènements indésirables graves (EIG) chez 26 patients. Le nombre total d'évènements indésirables liés à la procédure ou au dispositif sont décrits dans le tableau 15.

Tableau 14 Nombre total d'évènements indésirables liés à la procédure ou au dispositif

	Anévrismes non-rompus ou rompus depuis plus de 30 jours	Anévrismes « rompus aigus » (≤30jours)	Total
Nombre de patients	114	19	133
Nombre de patients avec EIG reliés à la procédure ou au dispositif	18	1	19
Nombre de EIG reliés à la procédure ou au dispositif	19	1	20
Incidence (%)	16,7%	5,3%	15,0%

La nature des évènements indésirables graves liés à la procédure ou au dispositif étaient la suivante : une hémorragie sous-arachnoïdienne (n = 5 évènements), un évènement thrombo-embolique (n = 4), une thrombose intra-stent (n = 2), un œdème/anévrisme au site de ponction (n = 2), une hémorragie gastro-intestinale (n = 1), un déficit transitoire (n = 1), une hallucination visuelle temporaire (n = 1), « vasculopathy » (n = 1), fistule artérioveineuse au site de ponction (n = 1), hématome rétropéritonéal (n = 1).

Le TCMM à 30 jours était de 13,55 % [IC95% : 8,76 %, 20,65 %].

Le taux de survie à 1 an libre de tout EIG lié à la procédure et/ou au dispositif, estimé au moyen d'une courbe de survie, est estimé à 85,61 % [95 % CI: 78,36 %, 90,57 %].

Les biais potentiels ne sont pas discutés dans le rapport d'analyse : biais de sélection, d'information, de confusion et de mesure.

4.1.1.2.1. MATERIOVIGILANCE

Dix incidents de matériovigilance ont été déclarés en France depuis la commercialisation du stent CODMAN ENTERPRISE en 2008. Entre 2007 et 2014, 1 032 stent CODMAN ENTERPRISE ont été implantés.

Tableau 15 : Cas de matériovigilance France pour CODMAN ENTERPRISE

N° ANSM	Date de l'incident	Description Incident
20100507	12/09/2009	Vasospasme
20096554	23/06/2009	Hémorragie subarachnoïde
20111429	13/07/2009	Déficit brachio-facial
20111404	02/02/2010	Hémorragie subarachnoïde
20109447	19/10/2010	Hémorragie subarachnoïde
20111214	08/11/2010	Evènement thromboembolique
201230605	18/05/2011	Arrêt cardiaque
201209639	24/11/2011	Rupture du vaisseau
201218058	03/12/2011	Evènement thromboembolique
201233548	25/05/2012	AVC ischémique
201309960	16/06/2012	Thrombose intra-stent

De janvier 2007 (lancement) à mars 2015, 89 439 stents CODMAN ENTERPRISE ont été implantés dans le monde. Au 16 mars 2015, 101 cas de matériovigilance avaient été rapportés (stents CODMAN ENTERPRISE), ce qui représente une incidence de 0,113%. La description des cas de matériovigilance les plus fréquents est détaillée dans le tableau 17.

Tableau 16 : Description des principaux cas de matériovigilance Monde du stent CODMAN ENTERPRISE au 16 mars 2015 (occurrence ≥ 5)

Description des cas de matériovigilance	Total
Thrombose	17
Migration	15
Hémorragie	11
Évènement embolique/thromboembolique	7
Fracture (guide d'insertion)	5
Déploiement incomplet – mauvais placement	5

04.1.1.3. DONNEES MANQUANTES

La Commission souligne dans l'étude ESAT le nombre important de dispositif utilisé en association avec un stent d'une autre marque (81/258 (31,4 %), utilisés dans des indications en dehors de celles définies par le marquage CE (14/258 (5,4 %)). Ainsi durant la période de suivi, le devenir de 40 % des stents implantés n'est pas connu. De plus, la Commission constate que la borne supérieure de l'intervalle de confiance du taux cumulé de morbi-mortalité à 1 an (13,55 % [95 % CI: 8,76 %, 20,65 %], critère de jugement principal de l'étude ESAT) est supérieure au taux maximum de 16 % estimé par le Comité Scientifique dans le protocole.

Au total, par rapport à la précédente évaluation, 12 nouvelles études relatives au stent intracrânien CODMAN ENTERPRISE ont été fournies. Les résultats de l'étude post-inscription ESAT sont notamment fournis.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

les recommandations de l'European Stroke Organisation²⁴ 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 environ²⁵, 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 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 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 ISAT²⁶, 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).

²⁴ 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

²⁵ Mitchell P. et al, Unruptured intracranial aneurysms: benign curiosity or ticking bomb? *Lancet Neurol*. 2004, 3 : 85-92

²⁶ 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

Le stent intracrânien **CODMAN ENTERPRISE** a 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 anévrysmale 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 anévrysmale. Après une rupture anévrysmale, 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 ISUIA²⁷ (International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms) sont décrits dans le tableau 17.

Tableau 17 : 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.

²⁷ 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.

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).

La prévalence mondiale des anévrismes non rompus est estimée à 3,2 % (IC 95 % [1,9 – 5,2]²⁸. 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, CODMAN ENTERPRISE 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

CODMAN ENTERPRISE a 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 CODMAN ENTERPRISE 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.

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.

²⁸ 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.

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 CODMAN ENTERPRISE. 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 CODMAN ENTERPRISE au stent intracrânien NEUROFORM et à SOLITAIRE ne permettent pas de conclure quant à un bénéfice de CODMAN ENTERPRISE par rapport aux autres stents intracrâniens.

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

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Compte tenu de la morbi-mortalité associée à l'utilisation de ces dispositifs implantables, la CNEDiMTS souhaite poursuivre le suivi de l'ensemble des stents implantés. Le renouvellement sera ainsi subordonné au suivi exhaustif de tous les patients chez lesquels un stent CODMAN ENTERPRISE a été implanté. Ce suivi aura pour objet de rapporter la mortalité ainsi que les événements indésirables graves liés au dispositif à 1 an.

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- 2014, (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 CODMAN ENTERPRISE implantés en 2011, 2012, 2013 et 2014 sont décrits dans le tableau ci-dessous.

	2011	2012	2013	2014
ENTERPRISE	155	98	79	91

Au total, la population cible de CODMAN ENTERPRISE peut être estimée à environ 460 patients par an.