

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

05 décembre 2017

Faisant suite à l'examen du 21/11/2017, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 05/12/2017

CONCLUSIONS**EMBOSPHERE, microsphères d'embolisation**

Demandeur : BioSphere Medical S.A. (France)

Fabricant : BioSphere Medical S.A. (France)

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

**Indications
retenues :****INDICATIONS CRANIOENCEPHALIQUES ET VERTEBROMEDULLAIRES**

- Tumeurs hypervasculaires du rachis : traitement d'appoint et préopératoire des tumeurs bénignes (ostéoblastomes, hémangiomes vertébraux, kystes osseux anévrysmaux) et des métastases, les tumeurs intrarachidiennes
- Epistaxis essentielles
 - épistaxis traumatiques et iatrogènes
 - épistaxis dans le cadre de la maladie de Rendu Osler
- Lésions artérioveineuses spinale
- Tumeurs hypervasculaires de l'encéphale, de la tête et du cou

INDICATIONS EN DEHORS DE LA TOPOGRAPHIE CRANIOENCEPHALIQUE

- Fibromes utérins symptomatiques
- Embolisation artérielle tumorale (tumeurs hépatiques (primitives et métastases) :
- Embolisation portale pré-opératoire dans le traitement des cancers primitifs et métastatiques du foie et des cancers des voies biliaires.
- Tumeurs rénales bénignes et malignes à titre palliatif
- Tumeur des organes pleins en dehors du foie (notamment hémorragies des tumeurs du sein ulcérées non opérables ou en pré opératoire),
- Tumeurs osseuses primitives ou secondaires, en contexte palliatif ou pré opératoire
- Hémoptysies d'origine systémique :

	L'embolisation des artères bronchiques ou systémiques des patients asymptomatiques est exceptionnelle (insuffisance cardiaque par hyper débit sur shunt gauche/droit). L'embolisation des artères bronchiques ou systémiques des patients symptomatiques est effectuée en cas : • De saignement chronique ou récidivant • D'hémoptysies sévères soit pour des critères quantitatifs (liée à l'importance du saignement supérieur à 200 ml en 24 heures) soit en fonction du retentissement clinique - Hémorragie d'origine vasculaire : • Embolisation artérielle des hémorragies digestives hautes, hépatiques, spléniques. • Hémorragie d'origine pelvienne en dehors du post partum (complications de la chirurgie gynécologique, vesico prostatique, tumeurs inopérables d'origine gynécologique ou vésico prostatique - Hémorragie du post-partum
Service Rendu (SR) :	Suffisant, en raison de : - l'intérêt thérapeutique dans l'embolisation artérielle et veineuse. - l'intérêt de santé publique au vu de la gravité des pathologies concernées.
Comparateur(s) retenu(s) :	- les particules d'alcool polyvinylique (PVA) sphériques ou non sphériques. - les lignes génériques particules sphériques (1 ml) et (2 ml) et particules non sphériques (1 ml) et (2 ml).
Amélioration du SR :	- ASR V - par rapport aux particules de PVA sphériques ou non. Par rapport aux descriptions génériques « particules sphériques (1 ml) et (2 ml) et particules non sphériques (1 ml) et (2 ml) décrites dans la nomenclature recommandée dans son avis relatif aux implants d'embolisation du 28 juin 2011.
Type d'inscription :	- Selon la nomenclature en vigueur : Nom de marque - Selon la proposition de nouvelle nomenclature (avis CNEDiMTS du 28 juin 2011) : Description générique
Durée d'inscription :	5 ans
Données analysées :	Deux nouvelles études évaluant l'utilisation des microsphères EMBOSPHERE dans l'embolisation des fibromes utérins ont été fournies : - L'étude Yu et al/ incluant 60 patients, - L'étude Shlansky-Goldberg et al/ incluant 60 patients,
Éléments conditionnant le SR :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel.

Modalités de prescription et d'utilisation :	L'utilisation doit être réservée à des équipes compétentes. L'utilisation des microsphères de 40 – 120 µm et de 100 – 300 µm est déconseillée dans le réseau bronchique. Les microsphères 40-120 microns sont spécialement conçues pour l'embolisation des méningiomes et des tumeurs du foie. Conformément au décret n°2007-366 l'embolisation doit être entreprise par un spécialiste formé aux procédures de neuroradiologie interventionnelle dans un centre certifié. Les conditions techniques de fonctionnement et les conditions d'implantation applicables aux activités neuroradiologiques interventionnelles endovasculaires sont précisées dans les décrets suivants : - décret n°2007-366 du 19 mars 2007 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie et modifiant le code de la santé publique, - décret n°2007-367 du 19 mars 2007 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie. L'activité neuroradiologique annuelle minimale par site est fixée à 80 interventions endovasculaires portant sur la région cervico-céphalique et médullo-rachidienne (arrêté du 19 mars 2007).
Conditions du renouvellement :	Sans objet
Population cible :	6 000 patients par an

Avis 1 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

Calibre	Références microsphères EMBOSPHERE en flacon		Références microsphères EMBOSPHERE en seringue		Couleur de l'étiquette
	1 ml	2 ml	1 ml	2 ml	
40 – 120	V110GH	V120GH	S110GH	S120GH	Orange
100 – 300	V210GH	V220GH	S210GH	S220GH	Doré jaune
300 – 500	V410GH	V420GH	S410GH	S420GH	Bleu
500 – 700	V610GH	V620GH	S610GH	S620GH	Rouge
700 – 900	V810GH	V820GH	S810GH	S820GH	Vert
900 - 1200	V1010GH	V1020GH	S1010GH	S1020GH	Violet

01.2. CONDITIONNEMENT

EMBOSPHERE est conditionné :

- en flacon de verre de 8 ml avec bouchon à vis, contenant 1 ou 2 ml de microsphère dans du NaCl 0,9% apyrogène et stérile (volume total du sérum physiologique et des microsphères : 5 ml)
- en seringue pré-remplie de 20 ml contenant 1 ou 2 ml de microsphère dans du NaCl 0,9% apyrogène et stérile

Chaque flacon ou seringue sont conditionnés individuellement sous blister rigide scellé par un film pelable en Tyvek.

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

Les indications revendiquées sont les suivantes :

INDICATIONS CRANIOENCEPHALIQUES ET VERTEBROMEDULLAIRES

- Fistules artério-veineuses dures :

Le traitement est toujours indiqué dans les fistules à drainage veineux cortical compte tenu du risque hémorragique.

Il est également indiqué en cas d'atteintes invalidantes des nerfs crâniens et notamment en cas d'atteinte visuelle.

Dans les autres fistules l'indication thérapeutique dépend de l'intensité de la symptomatologie.

- Fistules carotidocaverneuses
- Tumeurs hypervasculaires du rachis : traitement d'appoint et préopératoire des tumeurs bénignes (ostéoblastomes, hémangiomes vertébraux, kystes osseux anévrismaux) et des métastases, les tumeurs intrarachidiennes
- Epistaxis essentielles
 - épistaxis traumatiques et iatrogènes
 - épistaxis dans le cadre de la maladie de Rendu Osler
- Lésions artérioveineuses spinale
- Tumeurs hypervasculaires de l'encéphale, de la tête et du cou

INDICATIONS EN DEHORS DE LA TOPOGRAPHIE CRANIOENCEPHALIQUE

- Fibromes utérins symptomatiques
- Embolisation artérielle tumorale (tumeurs hépatiques (primitives et métastases) :
- Embolisation portale pré-opératoire dans le traitement des cancers primitifs et métastatiques du foie et des cancers des voies biliaires.
- Tumeurs rénales bénignes et malignes à titre palliatif
- Tumeur des organes pleins en dehors du foie (notamment hémorragies des tumeurs du sein ulcérées non opérables ou en pré opératoire),
- Tumeurs osseuses primitives ou secondaires en contexte palliatif ou pré opératoire
- Hémoptysies d'origine systémique :

L'embolisation des artères bronchiques ou systémiques des patients asymptomatiques est exceptionnelle (insuffisance cardiaque par hyper débit sur shunt gauche/gauche).

L'embolisation des artères bronchiques ou systémiques des patients symptomatiques est effectuée en cas :

- De saignement chronique ou récidivant
- D'hémoptysies sévères soit pour des critères quantitatifs (liée à l'importance du saignement supérieur à 200 ml en 24 heures) soit en fonction du retentissement clinique
- Hémoptysies d'origine artérielle pulmonaire
- Hémorragie d'origine vasculaire :
 - Embolisation artérielle des hémorragies digestives hautes, hépatiques, spléniques.
 - Hémorragie d'origine pelvienne en dehors du post partum (complications de la chirurgie gynécologique, vesico prostatique, tumeurs inopérables d'origine gynécologique ou vésico prostatique
- Hémorragie du post-partum

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Le compareur proposé est les particules synthétiques en polyvinyle alcool (PVA), sphériques ou non sphériques.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Les microsphères EMBOSPHERE en flacon de 1ml sont prises en charge depuis 1997 (arrêté du 01 juin 1998), au titre III du tarif interministériel des Prestations sanitaires relatif aux implants d'origine animale d'embolisation artérielle.

Les microsphères EMBOSPHERE en flacon de 1 ml et 2 ml sont inscrites sur la LPPR par arrêté du 18 juillet 2003 (JO du 31 juillet 2003) suite à l'avis rendu par la Commission le 09 octobre 2002¹.

La dernière évaluation des microsphères d'embolisation EMBOSPHERE par la Commission date du 14 mars 2013². Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté³ du 02 septembre 2013 (Journal officiel du 06 septembre 2013).

La date de fin de prise en charge des microsphères d'embolisation EMBOSPHERE est fixée au 1^{er} janvier 2018.

¹ Avis de la Commission du 09 octobre 2002 relatif aux microsphères d'embolisation EMBOSPHERE, HAS ; 2002. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-05/embosphere_14_mai_2013_4448_avis.pdf [consulté le 17/10/2017]

² Avis de la Commission du 14 octobre 2008 relatif aux microsphères d'embolisation EMBOSPHERE, HAS ; 2008. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_705814/fr/embosphere [consulté le 17/10/2017]

³ Arrêté du 2 septembre 2013 relatif au renouvellement d'inscription des implants d'embolisation artérielle EMOGOLD et EMBOSPHERE de la société Biosphere Medical SA inscrits au chapitre 2 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 6 septembre 2013. http://legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20090630&numTexte=19&pageDebut=10904&pageFin=10904 [consulté le 17/10/2017]

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par le Laboratoire Nationale de métrologie et d'essais (LNE) (n°0459), France.

03.2. DESCRIPTION

Microsphères biocompatibles, hydrophiles, non résorbables, calibrées, en polymère acrylique et imprégnées de gélatine porcine

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Embolisation en flux libre, en imagerie interventionnelle, de certaines lésions vascularisées. Les microsphères sont larguées à l'aide d'un cathéter ou d'un micro-cathéter en amont de la zone à emboliser. Elles suivent ensuite le flux libre sanguin maximum qui les amène au site à emboliser.

03.4. ACTE(S)

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 49, 01/10/2017), l'acte associé à une embolisation à l'aide des microsphères EMBOSPHERE référencé sous le chapitre 04.03 Actes thérapeutiques sur les artères

Code	Libellé de l'acte
EDSF005	Embolisation sélective ou hypersélective d'une artère digestive, par voie artérielle transcutanée
EDSF006	Embolisation suprasélective d'une artère digestive, par voie artérielle transcutanée
EDSF012	Embolisation sélective et/ou hypersélective de plusieurs artères digestives, par voie artérielle transcutanée
EDSF015	Embolisation suprasélective de plusieurs artères digestives, par voie artérielle transcutanée
EDSF003	Embolisation sélective ou hypersélective de l'artère rénale, par voie artérielle transcutanée
EDSF008	Embolisation suprasélective de l'artère rénale, par voie artérielle transcutanée
EDSF004	Embolisation suprasélective de branche de l'artère iliaque interne ou de branche extradigestive de l'aorte abdominale, par voie artérielle transcutanée <i>Note de l'acte</i> : À l'exclusion de : embolisation des artères utérines pour hémorragie du post-partum, par voie artérielle transcutanée (EDSF011) Formation : spécifique à cet acte en plus de la formation initiale Environnement : spécifique Recueil prospectif de données : nécessaire pour embolisations de fibrome utérin
EDSF014	Embolisation sélective et/ou hypersélective de plusieurs branches de l'artère iliaque interne ou de plusieurs branches extradigestives de l'aorte abdominale, par voie artérielle transcutanée <i>Note de l'acte</i> : À l'exclusion de : embolisation des artères utérines pour hémorragie du post-partum, par voie artérielle transcutanée (EDSF011) Formation : spécifique à cet acte en plus de la formation initiale Environnement : spécifique Recueil prospectif de données : nécessaire
EDSF016	Embolisation sélective ou hypersélective de l'artère iliaque interne ou d'une branche extradigestive de l'aorte abdominale, par voie artérielle transcutanée <i>Note de l'acte</i> : Formation : spécifique à cet acte en plus de la formation initiale Environnement : spécifique Recueil prospectif de données : nécessaire pour embolisations de fibrome utérin
ECSF004	Embolisation sélective ou hypersélective d'artère à destination bronchique ou pleuropulmonaire, par voie artérielle transcutanée
ECSF006	Embolisation suprasélective d'artère à destination bronchique ou pleuropulmonaire, par voie artérielle transcutanée
EDSF011	Embolisation des artères iliaques internes [hypogastriques] et/ou de ses branches pour hémorragie du post-partum, par voie artérielle transcutanée
EHSF001	Embolisation de varices œsogastriques ou des branches intrahépatiques de la veine porte, par voie veineuse transcutanée ou transpariétohépatique
DFSF001	Embolisation d'une fistule artérioveineuse rénale, par voie vasculaire transcutanée

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Code	Libellé de l'acte
DFSF002	Embolisation de fistule artérioveineuse intrathoracique, par voie artérielle transcutanée
EBSF003	Embolisation sélective ou hypersélective unilatérale ou bilatérale de branche de l'artère carotide externe, par voie artérielle transcutanée
EBSF004	Embolisation suprasélective unilatérale ou bilatérale de branche de l'artère carotide externe, par voie artérielle transcutanée
EASF004	Embolisation suprasélective unilatérale ou bilatérale de branche de l'artère carotide interne, par voie artérielle transcutanée
EASF014	Embolisation sélective ou hypersélective unilatérale ou bilatérale de branche de l'artère carotide interne, par voie artérielle transcutanée
EASF005	Embolisation d'une fistule artérioveineuse dure crânioencéphalique multipédiculaire, par voie artérielle et par voie veineuse transcutanées
EASF006	Embolisation d'une fistule artérioveineuse dure crânioencéphalique unipédiculaire, par voie artérielle ou veineuse transcutanée
EASF009	Embolisation d'une fistule artérioveineuse dure crânioencéphalique unipédiculaire, par voie artérielle et par voie veineuse transcutanées
EASF015	Embolisation d'une fistule artérioveineuse dure crânioencéphalique multipédiculaire, par voie artérielle ou veineuse transcutanée
ENSF001	Embolisation d'une malformation vasculaire ou d'une lésion vertébrale, par voie vasculaire transcutanée
ENSF002	Embolisation de malformation artérioveineuse intraparenchymateuse de la moelle épinière, par voie vasculaire transcutanée
ENSF003	Embolisation de malformation artérioveineuse dure spinale, par voie vasculaire 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 DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis d'inscription du 09 octobre 2002, la Commission s'était prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau V d'EMBOSPHERE en flacon de 2 ml par rapport au conditionnement en flacon 1 ml sur la base des éléments suivants :

- une étude prospective⁴, monocentrique, non comparative ayant pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité des microsphères EMBOSPHERE dans des cas d'embolisation supersélective (à visée antalgique, pré-opératoire et préventive) dans le cas d'hémorragies récurrentes et incluant 105 patients
- une étude prospective⁵, randomisée comparant les microsphères EMBOSPHERE (n = 30) aux particules de polyalcool vinyle (PVA) (n = 30) dans des cas d'embolisation pré-opératoires de méningiomes
- une étude prospective⁶ multicentrique non randomisée ayant pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité des microsphères EMBOSPHERE dans le traitement des fibromes utérins et ayant inclus 30 patients
- 1 registre français multicentrique (18 centres) : Registre Fibromes Embolisés aux microsphères Calibrées FEMIC (France), incluant 85 patients ayant un fibrome utérin symptomatique

⁴ Beaujeux R, Laurent A, Wassef M, et al. Trisacryl Gelatin Microspheres for Therapeutic Embolization, II: Preliminary Clinical Evaluation in Tumors and Arteriovenous Malformations. Am. J. Neuroradiol. 1996 ; 17 : 541-548

⁵ Bendszus M, Klein R, Burger R et al. Efficacy of Trisacryl Gelatin Microspheres Versus Polyvinyl Alcohol Particles in the Preoperative Embolization of Meningiomas.. et al. Am. J. Neuroradiol. 2000 ; 21 : 255-261

⁶ Spies JB, Benenati JF, Worthington-Kirsch, R, Pelage, JP. Initial U.S. Experience using tris-acryl gelatin microspheres for uterine artery embolization for leiomyomata. J Vasc Intervent Radiol 2001;12:1059-1063.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 14 mai 2013, la Commission s'était prononcée pour un service rendu suffisant, avec une ASR de niveau V par rapport aux descriptions génériques « particules sphériques (1 ml) et (2 ml) et particules non sphériques (1ml) et (2 ml) décrites dans la nomenclature recommandée dans son avis relatif aux implants d'embolisation du 28 juin 2011 et par rapport aux particules de PVA sphériques ou non. Cette demande reposait sur :

- Une étude de non infériorité spécifique prospective⁷, randomisée, en double aveugle dans 2 centres comparant les particules de PVA sphériques (BEAD BLOCK) aux microsphères de tris-acryl (EMBOSPHERE), incluant 46 patients suivis à 6 mois
- La réévaluation des descriptions génériques des implants d'embolisation artérielle.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Quatre études évaluant l'utilisation des microsphères EMBOSPHERE dans l'embolisation des fibromes utérins sont fournies dans le dossier :

- L'étude Yu et al incluant 60 patients,
- L'étude Shlansky-Goldberg et al incluant 60 patients,
- La métaanalyse de Das⁸ et al a inclus 10 études (5 études contrôlées randomisées et 5 études non randomisées). Les 5 études^{18, 9, 10, 11, 12} contrôlées randomisées retenues ayant été déjà décrites dans cet avis ou dans les avis précédent de la CNEDiMTS cette métaanalyse n'a pas été retenue.
- La métaanalyse de Gao¹³ et al incluant 5 études contrôlées, randomisées déjà décrites dans cet avis ou dans les avis précédent de la CNEDiMTS. Cette étude n'a pas été retenue.

Les études relatives à l'embolisation des artères prostatiques pour soulager les symptômes liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate^{14, 15, 16, 17} n'ont pas été retenues, cette indication n'ayant pas été revendiquée.

❶ L'étude de Yu¹⁸ et al contrôlée, randomisée en double aveugle monocentrique avait pour objectif de comparer le taux de succès clinique, de réponse inflammatoire, et d'événements indésirables de l'embolisation des artères utérines (EAU), à l'aide de microsphères EMBOSPHERE (500 – 700 µm) à l'embolisation par des particules sphériques d'alcool polyvinyle (PVA) (CONTOUR SE 500 – 700 µm) dans le traitement des fibromes utérins.

⁷ Worthington-Kirsch RL, Siskin GP, Hegener P, Chesnick R. Comparison of the Efficacy of the Embolic Agents Acrylamido Polyvinyl Alcohol Microspheres and Tris-Acryl Gelatin Microspheres for Uterine Artery Embolization for Leiomyomas: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Cardiovasc Intervent Radiol* (2011) 34:493–501

⁸ Das R., Champaneria R., Daniels J. et al. Comparison of Embolic Agents Used in Uterine Artery Embolisation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* (2014) 37:1179–1190

⁹ Spies JB, Allison S, Flick P et al. Spherical Polyvinyl Alcohol versus Tris-acryl Gelatin Microspheres for Uterine artery Embolization for Leiomyomas : Results of a Limited Randomized Comparative Study. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:1431-1437.

¹⁰ Siskin Gary P., Beck Avi, Schuster Michael, Kenneth Mandato, Meridith Englander, and Allen Herr. Leiomyoma Infarction after Uterine Artery Embolization: A Prospective Randomized Study Comparing Tris-acryl Gelatin Microspheres versus Polyvinyl Alcohol Microspheres. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19:58-65.

¹¹ Spies JB, Allison S, Flick P et al. Limited Uterine Artery Embolization for Leiomyomas with Tris-Acryl Gelatin Microspheres. Results of a Randomized Comparative Study. *J EVAc Interv Radiol* 2004;15:793-800.

¹² Worthington-Kirsch RL, Siskin GP, Hegener P, Chesnick R. Comparison of the Efficacy of the Embolic Agents Acrylamido Polyvinyl Alcohol Microspheres and Tris-Acryl Gelatin Microspheres for Uterine Artery Embolization for Leiomyomas: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Cardiovasc Intervent Radiol* (2011) 34:493–501

¹³ Gao Y, Jiang F, Wang X. Tri-acryl gelatin microsphere is better than polyvinyl alcohol in the treatment of uterine myomas with uterine artery embolization. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Jun 15;8(6):8749-57

¹⁴ Russo GI, et al. Prostatic Arterial Embolization vs Open Prostatectomy: A 1-Year Matched-Pair Analysis of Functional Outcomes and Morbidities. *Urology* 2015 Aug;86(2):353-8.

¹⁵ Carnevale FC, et al. Quality of Life and Clinical Symptom Improvement Support PAE for Patients with Acute Urinary Retention Caused by Benign Prostatic Hyperplasia. *J Vasc Interv Radiol* 2013 Apr;24(4):535-42.

¹⁶ Carnevale FC, et al. Transurethral Resection of the Prostate (TURP) Versus Original and PErFecTED Prostate Artery Embolization (PAE) Due to Benign Prostatic Hyperplasia (BPH): Preliminary Results of a Single Center, Prospective, Urodynamic-Controlled Analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016 Jan;39(1):44-52.

¹⁷ Carnevale FC, et al. Recurrence of Lower Urinary Tract Symptoms Following Prostate Artery Embolization for Benign Hyperplasia: Single Center Experience Comparing Two Techniques. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2017 Mar;40(3):366-374.

¹⁸ Yu SC, Lok I, Ho SS, Tong MM, Hui JW. Comparison of clinical outcomes of tris-acryl microspheres versus polyvinyl alcohol microspheres for uterine artery embolization for leiomyomas: results of a randomized trial. *J Vasc Interv Radiol*. 2011 Sep;22(9):1229-35.

Le critère de jugement principal était le taux de succès clinique défini par l'absence d'intervention chirurgicale dans les 2 ans suivant le traitement en raison de symptômes persistants ou altérés.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- Age entre 30 et 59 ans,
- Résultat négatif du test de grossesse urinaire,
- Fibrome utérin intramural dominant d'au moins 3 cm, mais inférieur à 12 cm sur l'imagerie,
- Bonne santé hors historique des fibromes utérins,
- Abstinence ou contraception par méthodes mécaniques (préservatifs, diaphragmes) ou par stérilisation avec la volonté de continuer tout au long de l'étude,
- Cycle menstruel normal avec exclusion des processus pathologiques endométriaux.

Avec un taux de succès clinique attendu de 54,5 % (avec pour hypothèse qu'une embolisation complète équivaut à un succès clinique) pour EMBOSPHERE sur le critère de résultat principal d'efficacité et de 7,1 % pour les particules de PVA¹⁹, avec un risque de première espèce fixé à $\alpha = 0,05$ une puissance de 90 % est atteinte dès lors que 23 patients ont été inclus dans chaque bras (taux d'attrition non précisé).

Entre février 2006 et novembre 2009, 457 patientes avec un fibrome utérin étaient prises en charge, 290 ont eu un traitement chirurgical, 61 ne répondaient pas aux critères d'inclusion et 46 ne souhaitaient pas participer à l'étude.

Soixante patients étaient inclus, 30 patients dans chaque groupe. Au cours du suivi, 3 patients étaient perdus de vue. La durée de suivi était de 24 mois.

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les 2 groupes de traitement.

Le taux de succès clinique était de 96,3 % (26/27) dans le groupe EMBOSPHERE et de 69 % (20/29) dans le groupe PVA ($p = 0,012$ OR 11,7 ; IC95% [1,37 – 100,11]).

Les principaux résultats sont décrits dans le tableau 1.

Tableau 1 : Résultats de l'étude Yu et al

	EMBOSPHERE N = 27	PVA N = 29	OR [IC95%] ; p
Augmentation tumorale	1	7	6,51 [0,86 – 49,56] P = 0,030*
Perfusion résiduelle	1	7	6,51 [0,86 – 49,56] P = 0,030*
Complications majeures (SIR classe D)**	0	2	NA
Complications majeures (SIR classe E)***	2	3	1,39 (0,25 – 7,73) P = NS
Complications mineures			
Douleur après embolisation	23	20	0,81 (0,64 – 0,86) P = NS
Fièvre après embolisation	15	11	0,68 (0,34 – 0,59) P = NS

*test de Fischer exact – SIR : Society of Interventional Radiology Standards of practice Committee Classification of complications by outcome

**nécessitant un traitement non planifié du niveau de soins ou une hospitalisation prolongée de plus de 48 h

*** engendrant des séquelles permanentes

Les limites de cette étude reposent notamment sur le petit nombre de patients inclus. La différence entre les 2 groupes de traitement sur le taux de succès clinique était de 27%, conduisant à une puissance de l'étude de 68 %.

② L'étude de Shlansky-Goldberg²⁰ et al, prospective, randomisée monocentrique de non infériorité avait pour objectif de comparer les taux d'infarctus tumoral chez des patientes ayant un fibrome utérin symptomatique après embolisation par EMBOSPHERE aux taux

¹⁹ Spies, Ascher, Spherical polyvinyl alcohol versus tris acryl gelatin microspheres for uterine artery embolization for leiomyomas : results of a limited randomized comparative study J Vasc Interv radiol 2005 ; 16(11) :1419-22

²⁰ Shlansky-Goldberg RD, Rosen MA, Mondschein JI, et al. Comparison of polyvinyl alcohol microspheres and tris-acryl gelatin microspheres for uterine fibroid embolization: Results of a single-center randomized study. J Vasc Interv Radiol 2014 Jun;25(6):823-32

observés après embolisation par des particules de PVA (CONTOUR SE 700 – 900 μm / 900 – 1 200 μm).

Les patients inclus étaient des femmes (> 18 ans) ayant des symptômes nécessitant un traitement invasif. Les symptômes attribués aux léiomyomes incluaient des saignements menstruels anormaux, une infertilité, une douleur pelvienne et des symptômes liés à la compression.

Le critère de jugement principal était l'embolisation réussie de la tumeur dominante (taux d'infarctus $\geq 91\%$) mesurée par IRM 24 heures après l'embolisation.

Avec un taux de succès attendu de 70 % après embolisation par les particules de PVA et de 83 % après embolisation par EMBOSPHERE sur le critère de résultat principal d'efficacité, et un risque de première espèce fixé à $\alpha = 0,05$ suivant un test unilatéral, une puissance de 80 % est atteinte dès lors que 60 patients ont complété le suivi à 24 heures (30 patients dans chaque groupe).

Entre février 2006 et décembre 2009, 60 patientes consécutives étaient randomisées.

A 12 mois le suivi était effectué chez 29 patientes dans le groupe EMBOSPHERE et chez 27 patientes dans le groupe particules de PVA.

A l'inclusion les caractéristiques des patientes étaient comparables.

Vingt-quatre heures après l'embolisation, le nombre de patients ayant une embolisation réussie était de 29/29 (100 %) dans le groupe de patientes traitées par des particules de PVA et de 28/30 (93,3 %) dans le groupe traité par EMBOSPHERE. La borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % était de - 1 % et était supérieur au seuil de non infériorité prédéfini de - 15 % ($p < 0,001$).

Une embolisation d'une artère ovarienne a été rapportée chez 2 patientes dans chaque groupe.

Les principaux résultats sont décrits dans le tableau 2.

Tableau 2 : Résultats de l'étude Shlansky-Goldberg et al

Taux de dévascularisation de la tumeur	EMBOSPHERE N = 30	PVA N = 29	Différence [IC95%] ; p
24 h 91% - 99% 100 %	16,7% (n = 5) 76,7 % (n = 23)	13,8 % (n = 4) 86,2 % (n = 25)	-2,9 % (NA) ; p = NS 9,5 % (-10,1 % - 29,2 %) p = NS
3 mois 91% - 99% 100 %	3,6% (n = 1) 85,7 % (n = 24)	10,7 % (n = 3) 82,1 % (n = 23)	-2,9 % (NA) p = NS 9,5 % (-10,1 % - 29,2 %) p = NS

Trois patientes ont eu des complications mineures dans les deux groupes : une patiente a développé un syndrome de Mallory-Weiss avec des saignements causés par des vomissements, qui s'est résolu spontanément. Des ménorragies et des douleurs pelviennes, une expulsion d'un fibrome ont été rapportées chez une patiente. Les scores (échelle visuelle analogique) pour la douleur et les nausées étaient comparables entre les 2 groupes.

Les limites de cette étude reposent sur le faible nombre de patientes inclus (puissance de l'étude 80 %). La durée d'inclusion des patientes étaient de plus de 2 ans.

04.1.1.3. MATERIOVIGILANCE

Entre 2012 et 2016, 21 incidents de matériovigilance ont été rapportés dans le monde auprès des autorités concernées : la FDA, l'ANSM et le PMDA (Japon). Dix-huit incidents de vigilance étaient liés aux Microsphères EMBOSPHERE, et 3 incidents étaient liés aux Microsphères EMBOGOLD. Durant cette période [REDACTED] unités étaient vendues dans le monde.

Parmi ces 21 signalements, 13/21 sont des événements attendus et pouvaient être imputés au dispositif ou la procédure d'embolisation. Huit signalements ne pouvaient être imputés directement au dispositif ou à la procédure.

Ces signalements de vigilance sont liés aux incidents suivants : symptômes multiples, défaut de vision, décès du patient, pancréatite, abcès, cholécystite (2 cas), infarctus cérébrale, nécrose de la vésicule biliaire, syndrome post embolisation (4 cas), rash, choc septique, anaphylaxie, convulsion, granulome (2 cas), hémorragie hépatique, douleur et tuméfaction.

Au total, par rapport à la précédente évaluation, deux nouvelles études cliniques ont été fournies. La Commission estime que le rapport effet thérapeutique/effets indésirables de l'implant d'embolisation EMBOSPHERE est favorable à son utilisation dans les indications retenues.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'embolisation vasculaire à l'aide de particules non résorbables est utilisée dans de nombreuses situations cliniques :

- en pré-opératoire : embolisation d'artères nourricières de tumeur bénigne hypervascularisée (méningiome, fibrome), de tumeurs malignes (sarcome, métastases osseuses, carcinome hépatocellulaire, cancers du rein). Le traitement palliatif a alors pour objectif de réduire le volume, faciliter un éventuel traitement secondaire chirurgical.
- à visée thérapeutique définitive de malformations artério-veineuses, hémostase, fibrome.

La prise en charge des affections concernées par l'embolisation en flux libre peut faire appel à d'autres techniques notamment chirurgicales ou à la chimio-embolisation pour les carcinomes hépatocellulaires.

Les microsphères d'embolisation EMBOSPHERE sont des particules non résorbables, non chargées en principe actif. Les autres particules non résorbables, non chargées en principe actif disponibles sont les particules de PVA et les particules constituées d'une partie centrale en hydrogel et recouverte d'un polymère.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données disponibles, l'intérêt de l'implant d'embolisation EMBOSPHERE est confirmé.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

L'embolisation de lésions vascularisées concerne diverses affections. Les malformations artério-veineuses (MAV), les tumeurs malignes ou bénignes hypervascularisées, certaines hémorragies (hémoptysie, épistaxis, saignements digestifs, hémorragies post-traumatiques).

Ces affections peuvent conduire à des handicaps variés (comme la perte de langage ou la paralysie des membres dans le cas de MAV cérébrales, la perte de fertilité dans les cas de fibromes utérins), ou encore engager le pronostic vital, par exemple dans certains cas de tumeurs malignes.

Les affections concernées par EMBOSPHERE peuvent être à l'origine d'un handicap et ou engager le pronostic vital.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

La prévalence des fibromes utérins augmente à partir de 30 ans. Elle est d'environ 25 % chez les femmes entre 40 et 50 ans et peut atteindre 50 % des femmes âgées de plus de 50 ans.

Les cancers représentent la première cause de décès chez l'homme et la deuxième chez la femme après les maladies cardio-vasculaires.

Le cancer du foie est le 5^{ème} cancer le plus fréquent dans le monde et la 3^{ème} cause de mortalité liée au cancer.

La prévalence des MAVcs est difficile à estimer : l'étude rétrospective menée en Ecosse estimait la prévalence à 18 pour 100 000 habitants²¹.

L'incidence des MAVc est comprise entre 1,1 et 1,3 pour 100 000 patients par an^{22, 23}

Les fistules artérioveineuses dures intracrâniennes représentent environ 10 à 15 % de toutes les anomalies artérioveineuses intracrâniennes²⁴.

04.2.3. IMPACT

EMBOSPHERE répond à un besoin déjà couvert. Les microparticules de polyvinylalcool (PVA) peuvent être prises en charge grâce aux descriptions génériques implant d'embolisation artérielle non métallique (1ml) et implant d'embolisation artérielle non métallique (2ml).

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de leur caractère de gravité et de leur fréquence, le traitement des affections concernées par EMBOSPHERE, a un intérêt en termes de santé publique.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le service rendu par les microsphères d'embolisation EMBOSPHERE 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.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

L'utilisation des microsphères de 40 – 120 µm et de 100 – 300 µm est déconseillée dans le réseau bronchique.

Les microsphères 40-120 µm sont spécialement conçues pour l'embolisation des méningiomes et des tumeurs du foie.

L'utilisation doit être réservée à des équipes compétentes.

²¹ Al-Shahi R, Fang JS, Lewis SC, Warlow CP. Prevalence of adults with brain arteriovenous malformations : a community based study in Scotland using capture recapture analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 73 : 547 – 541.

²² Spies JB, Allison S, Flick P et al. Spherical Polyvinyl Alcohol versus Tris-acryl Gelatin Microspheres for Uterine artery Embolization for Leiomyomas : Results of a Limited Randomized Comparative Study. J Vasc Interv Radiol 2005;16:1431-1437.

²³ Brown RD, Wiebers DO, Torner JC et al. Frequency of intracranial hemorrhage as a presenting symptom and subtype analysis a population-based study of intracranial vascular malformations in Olmsted County, Minnesota. J Neurosurg. 1996 ; 85 ; 29 - 32

²⁴ Ng PP, Higashida RT, Cullen S., Malek R., Halbach VV et al. Endovascular strategies for carotid cavernous and intracerebral dural arteriovenous fistulas. Neurosurg Focus 2003 15 (4)

Conformément au décret n°2007-366 l'embolisation doit être entreprise par un spécialiste formé aux procédures de neuroradiologie interventionnelle dans un centre certifié.

Les conditions techniques de fonctionnement et les conditions d'implantation applicables aux activités neuroradiologiques interventionnelles endovasculaires sont précisées dans les décrets suivants :

- décret n°2007-366 du 19 mars 2007 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie et modifiant le code de la santé publique,
- décret n°2007-367 du 19 mars 2007 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie.

L'activité neuroradiologique annuelle minimale par site est fixée à 80 interventions endovasculaires portant sur la région cervico-céphalique et médullo-rachidienne (arrêté du 19 mars 2007).

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Compte tenu du compareur utilisé dans les études, et des caractéristiques des microsphères EMBOSPHERE (particules non résorbables, non chargées en principe actif), le compareur choisi sont les particules d'alcool polyvinylique (PVA) sphériques ou non sphériques.

Dans son avis du 28 juin 2011 sur les implants d'embolisation artérielle la Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service rendu entre les lignes génériques particules sphériques (1 ml) et (2 ml) et particules non sphériques (1ml) et (2 ml).

06.2. NIVEAU(X) D'ASR

Les données cliniques disponibles ne mettent pas en évidence une efficacité supérieure d'EMBOSPHERE par rapport aux particules de PVA sphériques ou non.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR V) d'EMBOSPHERE :

- par rapport aux particules de PVA sphériques ou non.
- Par rapport aux descriptions génériques « particules sphériques (1 ml) et (2 ml) et particules non sphériques (1 ml) et (2 ml) décrites dans la nomenclature recommandée dans son avis relatif aux implants d'embolisation du 28 juin 2011.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Sans objet

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

La population cible correspond à la population des patients nécessitant une embolisation par des particules non résorbables dans les indications retenues.

La commission ne dispose pas de données épidémiologiques fiables concernant les indications retenues.

La population cible a donc été approchée à partir de la population rejointe correspondant aux patients traités par des particules non résorbables.

Le nombre d'actes classants pour l'année 2016 issu de l'analyse des données agrégées de la base nationale publique et privée du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI)²⁵ est de 12 684 actes dont 78 % dans les établissements publics et établissements privés à but non lucratifs.

Ces données prennent en compte le nombre de procédures réalisées par an, il est à noter que plusieurs poses peuvent être faites pour un même patient et que différents dispositifs d'embolisation sont disponibles.

Afin de pouvoir estimer le nombre de patients ayant reçu des particules non résorbables, une analyse des données brutes de la base du PMSI a été réalisée pour l'année 2011.

L'analyse repose sur une exploitation des bases de données disponibles au travers du recueil du nombre de dispositifs de la liste en sus facturés auprès de l'Assurance Maladie. Nous ne disposons que des données pour les établissements publics et établissements privés à but non lucratifs.

En 2011, le nombre total de patients traités par EMBOLGOLD ou EMBOSPHERE ou par une particule non résorbable prise en charge sous les descriptions génériques « implant d'embolisation non métallique (1 ml ou 2 ml) »²⁶ est de 3 127 patients dont 2 092 patients ont été traités par EMBOLGOLD ou EMBOSPHERE.

		2011	2012	2013	2014	2015	2016
EMBOSPHERE (1 ml)	Public	1 683	1 323	1 325	1 120	1 097	1 017
	Privé	758	815	882	870	907	718
EMBOSPHERE (2 ml)	Public	2 482	2 002	2 636	2 571	2 736	2 564
	Privé	1 381	1 304	1 009	1 433	1 965	1 788
Total EMBOSPHERE		6 304	5 444	5 852	5 994	6 705	6 087

Le nombre de flacons ou seringues tous codes LPPR d'EMBOSPHERE en 2016 était de 6 087 flacons ou seringues.

La population cible d'EMBOSPHERE peut donc être estimée à 6 000 patients.

²⁵ www.atih-sante.fr

²⁶ code LPPR 3136378 et 3106087