

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

17 avril 2018

Faisant suite à l'examen du 20 mars 2018, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 20 mars 2018.

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 17/04/2018.

CONCLUSIONS

ONYX LES, implant d'embolisation liquide

Demandeur : MEDTRONIC France S.A.S.

Fabricant : Micro Therapeutics, Inc

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur :

	Concentration en copolymère d'alcool éthylène-vinyl	Référence
ONYX LES 34L (flacon de 6 ml)	8%	105-7360-080

Indications retenues :

- Embolisation des hémoptysies massives et/ou récidivantes, lorsque l'embolisation ne peut pas être réalisée à l'aide de particules non résorbables.
- Embolisation des malformations artérioveineuses périphériques.
- Embolisation des endofuites de type II (notamment en cas de croissance du sac anévrisimal) après traitement endovasculaire des anévrismes de l'aorte abdominale.

Service Rendu (SR) : **Suffisant**, en raison de :

- **l'intérêt thérapeutique** de l'implant d'embolisation liquide ONYX LES 34 L chez les patients nécessitant une embolisation et ayant des hémoptysies massives ou récidivantes, lorsque les particules non résorbables ne peuvent pas être utilisées, des malformations artérioveineuses périphériques, une endofuite de type II (notamment en cas de croissance du sac anévrisimal), après traitement endovasculaire des anévrismes de l'aorte abdominale.
- **l'intérêt de santé publique** de l'implant d'embolisation liquide ONYX LES 34 L, compte tenu du caractère de gravité des pathologies traitées.

Comparateur(s) retenu(s) :

- Hémoptysie massive et/ou récidivante
Compte tenu de la place d'ONYX LES 34 L dans la stratégie thérapeutique (utilisation si les particules non résorbables ne peuvent pas être utilisées),

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

	aucun comparateur n'a été retenu. - Malformations artérioveineuses périphériques Le comparateur retenu est les colles à base de cyanoacrylates. - Endofuite de type II Le comparateur retenu est les colles à base de cyanoacrylates.
Amélioration du SR :	- Hémoptysie massive et/ou récidivante ASR IV en absence d'alternative thérapeutique si les particules non résorbables ne peuvent pas être utilisées ou après échec de leur utilisation. - Malformations artérioveineuses périphériques ASR IV de l'implant d'embolisation liquide ONYX LES 34 L par rapport aux colles à base de cyanoacrylates chez les patients ayant une malformation artérioveineuse périphérique. - Endofuite de type II : ASR IV de l'implant d'embolisation liquide ONYX LES 34 L par rapport aux colles à base de cyanoacrylates chez les patients ayant une endofuite de type II et non éligibles à la chirurgie, ASR IV de l'implant d'embolisation liquide ONYX LES 34 L par rapport aux colles à base de cyanoacrylates chez les patients ayant une endofuite de type II et éligibles à la chirurgie.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'à la fin de prise en charge actuelle des autres références de l'implant d'embolisation liquide ONYX LES (15 mai 2021)

Données analysées :	Seules les données de matériovigilance ont été fournies. ONYX LES 34L correspond à un complément de gamme de l'implant d'embolisation liquide ONYX LES. Les conclusions de la CNEDiMTS du 05 avril 2016 relatives à l'implant d'embolisation liquide ONYX LES s'appliquent à la nouvelle référence d'implant d'embolisation liquide ONYX LES 34L en flacon de 6 ml. Cette référence est ajoutée aux références retenues dans l'avis du 05 avril 2016.
Éléments conditionnant le SR :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant
Modalités de prescription et d'utilisation :	La décision d'implantation doit se faire dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire.
Conditions du renouvellement :	Sans objet
Population cible :	2 200 patients par an pour l'ensemble des références de la gamme ONYX LES. La population cible spécifique d'ONYX LES 34L (flacon de 6 ml) ne peut pas être déterminée.

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

	Référence	Concentration en copolymère d'alcool éthylène-vinyl	Concentration en Tantale
ONYX LES 34L (flacon de 6 ml)	105-7360-080	8%	30%

01.2. CONDITIONNEMENT

Chaque conditionnement d'ONYX LES 34 L en flacon de 6 ml comprend :

- un flacon de 6 ml d'ONYX LES 34 L ;
- un flacon de 1,5 ml de DMSO ;
- sept seringues d'injection d'ONYX LES 34 L de 1 ml ;
- une seringue de DMSO de 1 ml.

Le microcatheter de mise en place compatible DMSO et l'adaptateur d'interface seringue cathéter ne sont pas inclus dans le conditionnement.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

- Embolisation des hémoptysies massives et/ou récidivantes, lorsque l'embolisation ne peut pas être réalisée à l'aide de particules non résorbables ;
- Embolisation des malformations artérioveineuses périphériques ;
- Embolisation des endofuites de type II (notamment en cas de croissance du sac anévrysmal) après traitement endovasculaire des anévrysmes de l'aorte abdominale.

01.4. COMPARETEURS REVENDIQUES

Pour chacune des indications, le comparateur revendiqué est le suivant :

- Hémoptysie massive et/ou récidivante

Compte tenu de la place d'ONYX LES dans la stratégie thérapeutique (utilisation si les particules non résorbables ne peuvent pas être utilisées), aucun comparateur ne peut être retenu.

- Malformations artérioveineuses périphériques

Le comparateur revendiqué est les colles à base de cyanoacrylates.

- Endofuite de type II

Le comparateur revendiqué est les colles à base de cyanoacrylates.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

L'implant d'embolisation liquide ONYX LES a été inscrit pour la première fois sur la LPPR par arrêté du 24 juillet 2014¹ (JO du 29 juillet 2014) dans les indications périphériques : Hémoptysie massive ou récidivante, MAV périphériques et endofuite de type II.

La dernière évaluation de l'implant d'embolisation liquide ONYX LES 34 L en flacon de 1,5 ml par la Commission date du 12 septembre 2017².

La date de fin de prise en charge de l'implant d'embolisation liquide ONYX LES 34L en flacon de 1,5 ml et ONYX LES 34 est fixée au 15 mai 2021³.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

04 ANALYSE DES DONNEES

Selon les données fournies par le fabricant, entre le 30 septembre 2015 et le 27 avril 2017, 27 événements indésirables relatifs au liquide d'embolisation ONYX LES, dans les indications hémoptysies massives et/ou récidivantes, malformation artério-veineuses périphériques et endofuites de type II ont été notifiés aux autorités compétentes européennes.

Ces événements étaient les suivants :

- 2 saignements ;
- 7 infections ;
- 4 nécroses ;
- 2 pertes de vision ;
- 1 hémorragie due à la rupture d'une artère lors du retrait du micro-cathéter ;
- 9 échecs du traitement de l'endofuite de type II ayant nécessité un nouveau traitement ;
- 1 fracture du micro cathéter lors du retrait ;
- 1 reflux d'une petite quantité d'ONYX LES.

Depuis le 27 avril 2017, l'actualisation des données de matériovigilance fait état d'une seule nouvelle notification (3 cas de reflux d'ONYX pendant la procédure d'embolisation d'endofuite de type I sans conséquences supplémentaires pour le patient).

Un total de [REDACTED] flacons d'ONYX LES a été distribué au sein de l'Allemagne, la Belgique, l'Espagne, la France, l'Italie et le Royaume-Uni entre janvier 2015 et octobre 2017.

ONYX LES 34L en flacon de 6 ml correspond à un complément de gamme des implants d'embolisation liquide ONYX LES 34 et ONYX LES 34 L en flacon de 1,5 ml. Cette nouvelle référence correspond d'une part à une réduction de la quantité de tantale par rapport à

¹ Arrêté du 9 mai 2011 relatif à l'inscription de l'implant d'embolisation liquide ONYX de la société EV3 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.

² Avis de la Commission du 12 septembre 2017 complétant l'avis du 05 avril 2016 relatif à ONYX LES, implant d'embolisation liquide. HAS; 2017. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5343_ONYX%20LES%205343_11_juillet_2017_occultations.pdf. [consulté le 01/03/2018]

³ Arrêté du 30 octobre 2017 portant modification des conditions d'inscription de l'implant d'embolisation liquide ONYX LES 34 de la société MEDTRONIC France inscrit au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?dateTexte=&categorieLien=id&cidTexte=JORFTEXT000035939093&fastPos=4&astReqId=1830853727&oldAction=rechExpTexteJorf> [consulté le 01/03/2018]

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

ONYX LES 34 d'autre part à un nouveau conditionnement de l'implant d'embolisation liquide ONYX LES 34 L en flacon de 6 ml. La comparaison de la composition d'ONYX LES 34 et ONYX LES 34 L est détaillée dans le tableau 1.

Tableau 1 : Comparaison de la formulation d'ONYX LES 34 et ONYX LES 34 L

	Référence	DSMO	EVOH	Tantale
ONYX LES 34	105-7200-080	880.8 ± 0.6 g (NP)	64.00 g (8 %)	584.00 +0.15/-0.00 g (65 %)
ONYX LES 34L 1,5 ml et 6 ml	105-7315-080 105-7360-080	880.8 ± 0.6 g (NP)	64.00 g (8 %)	280.00 +0.15/-0.00 g (30 %)

La Commission considère que le service rendu et les indications de l'implant d'embolisation liquide ONYX LES 34 L en flacon de 6 ml, tels que définis dans l'avis du 05 avril 2016, ne sont pas modifiés par l'ajout de cette nouvelle référence.

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé recommande par conséquent l'inscription sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale de la nouvelle référence d'ONYX LES 34 L en flacon de 6 ml sans modification de la date de fin de prise en charge de l'implant d'embolisation liquide ONYX LES.

05 POPULATION CIBLE

La commission ne dispose pas de données épidémiologiques fiables concernant les différentes indications de ONYX LES 34L en flacon de 6 ml.

Les populations cibles sont les suivantes :

- les patients ayant une hémoptysie massive ou récidivante, traités par embolisation, et lorsque l'embolisation ne peut pas être réalisée à l'aide de particules résorbables ;
- les patients ayant une malformation artérioveineuses périphériques nécessitant une embolisation ;
- les patients ayant une endofuite de type II après traitement endovasculaire des anévrismes de l'aorte abdominale nécessitant une embolisation (croissance du sac anévrysmal).
- Hémoptysies

Une analyse des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) par actes classants est la suivante :

Code CCAM	Libellé de l'acte associé	2012	2013	2014	2015	2016
ECSF004 :	Embolisation sélective ou hypersélective d'artère à destination bronchique ou pleuropulmonaire, par voie artérielle transcutanée	702	678	741	798	805
ECSF006 :	Embolisation suprasélective d'artère à destination bronchique ou pleuropulmonaire, par voie artérielle transcutanée	350	369	446	446	479
Total		1 052	1 047	1 187	1 244	1 284

Le nombre de séjours au cours duquel au moins un acte d'embolisation en raison d'une hémoptysie a été effectué est de 1 284 en 2016.

- Malformation artérioveineuses périphériques

Selon les données, le nombre de séjours pour malformations artérioveineuses périphériques (diagnostic CIM 10 : Q273) est de 710 (établissements publics et privés) en 2016. Il conviendrait de soustraire les séjours correspondant à des actes diagnostiques, les actes de résection chirurgicale.

- Endofuite de type II

Depuis la levée de restriction d'utilisation des endoprothèses aortiques abdominales aux patients à haut risque chirurgical en juillet 2009, la CNEDIMTS évalue la population cible des endoprothèses aortiques à 6 000 patients.

D'après les résultats de l'étude Endurant France, le taux de patients ayant bénéficié d'une endoprothèse aortique abdominale et ayant une endofuite de type II se situe entre 14,4 % à un mois et 8,8 % à un an. On peut ainsi estimer la population de patients concernés par les endofuites de type II en France entre 530 et 860 patients.

Dans la méta-analyse présentée par Sidloff et al, 393 interventions sont retrouvées sur 1 515 endofuites de type II, soit environ 26 % des patient ayant un traitement de leur endofuite de type II.

La population cible d'ONYX LES dans l'embolisation des endofuites de type II peut ainsi être estimée entre 140 et 225 patients.

Les données de l'ATIH, résumant le nombre de flacons d'ONYX et d'ONYX LES utilisés (sans distinction des indications périphériques ou centrales) entre 2011 et 2016 dans les établissements publics et privés sont décrites dans le tableau ci-dessous :

	2011		2012		2013		2014		2015		2016	
	Public	Privé	Public	Privé	Public	Privé	Public	Privé	Public	Privé	Public	Privé
IMPLANT D'EMBOLISATION LIQUIDE, EV3, ONYX 18 OU ONYX LES 18.	1 177	14	3 244	44	2 618	28	2 979	62	2862	200	3669	444
IMPLANT D'EMBOLISATION LIQUIDE, COVIDIEN, ONYX 20.	121	0	185	1	129	0	67	0	100	0	58	0
IMPLANT D'EMBOLISATION LIQUIDE, EV3, ONYX 34 OU ONYX LES 34.	164	1	205	1	201	0	254	46	618	331	866	614
Total	1432	15	3 634	46	2 948	28	3 300	108	3 580	531	4 593	1 058

La population cible de l'ensemble des références d'ONYX LES peut être estimée au maximum à environ 2 200 patients. La population cible spécifique d'ONYX LES 34L en flacon de 6 ml ne peut pas être déterminée.