

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

04 juin 2019

Faisant suite à l'examen du 12/03/2019, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 26/03/2019

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 21/05/2019. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 04/06/2019

CONCLUSIONS

FRED (Flow Re-Direction Endoluminal Device), stent intracrânien auto-expansible à largage contrôlé (dit stent flow diverter)

FRED Jr (Flow Re-Direction Endoluminal Device Junior), stent intracrânien auto-expansible à largage contrôlé (dit stent flow diverter)

Demandeur : Microvention Europe (France)

Fabricant : Microvention Europe (France)

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

Indications retenues :

Prise en charge des anévrismes intracrâniens non rompus avec un risque de rupture spontanée supérieur au risque de la procédure et inaccessibles aux thérapies actuelles (traitement endovasculaire par confinement de microspires associé ou non à une technique d'aide à la mise en place (stents intracrâniens ou utilisation d'un ballon temporaire) ou traitement chirurgical).

Ces éléments (risque de rupture par rapport au risque de la procédure et inaccessibilité aux thérapies) sont évalués dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire incluant un neuroradiologue interventionnel, un neurochirurgien et un neurologue.

Le risque de rupture de l'anévrisme sera estimé notamment sur la base des facteurs de risques vasculaires (tabagisme, alcoolisme, hypertension artérielle, sexe féminin, âge), des antécédents familiaux, de la taille, la forme, la localisation de l'anévrisme.

Service Attendu (SA) :

Suffisant en raison de :

- l'intérêt thérapeutique des flow diverters FRED et FRED Junior dans la prise en charge des anévrismes intracrâniens non rompus
- l'intérêt de santé publique attendu des flow diverters FRED et FRED Junior compte tenu du caractère de gravité des anévrismes intracrâniens, pouvant engager le pronostic vital.

Comparateur(s) retenu(s) :	Abstention thérapeutique
Amélioration du SA :	Amélioration du service attendu mineure (ASA IV)
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Données analysées :	Quatre études ont été retenues ainsi que les données matériovigilance : - L'étude IDE prospective, multicentrique, incluant 145 patients, - L'étude française SAFE prospective, multicentrique incluant 113 patients, - Le registre rétrospectif, multicentrique européen de Killer-Oberpfalzer et al/ incluant 531 patients, - L'étude de Mohlenbruch et al/ multicentrique observationnelle, rétrospective incluant 42 patients.
Éléments conditionnant le SA:	– Spécifications techniques : Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. – Modalités de prescription et d'utilisation : Conformément au décret n°2007-366 l'embolisation doit être entreprise par un spécialiste formé aux procédures de neuroradiologie interventionnelle dans un centre certifié. Les conditions techniques de fonctionnement et les conditions d'implantation applicables aux activités neuroradiologiques interventionnelles endovasculaire sont précisées dans les décrets suivants : - décret n°2007-366 du 19 mars 2007 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie et modifiant le code de la santé publique, - décret n°2007-367 du 19 mars 2007 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie. L'activité neuroradiologique annuelle minimale par site est fixée à 80 interventions endovasculaires portant sur la région cervico-céphalique et médullo-rachidienne (arrêté du 19 mars 2007). L'arrêté du 15 mars 2010 fixe les conditions permettant de justifier d'une formation et d'une expérience dans la pratique d'actes interventionnels par voie endovasculaire en neuroradiologie. Ce dispositif est réservé aux médecins formés aux techniques et aux interventions percutanées travaillant au sein d'établissements médicaux dotés d'un équipement radioscopique approprié. FRED et FRED junior doivent être utilisés exclusivement par des médecins ayant reçus une formation appropriée à son emploi. La décision de mise en œuvre du traitement est subordonnée à l'information orale et écrite du patient par le médecin des risques associés à la procédure par rapport aux risques de rupture spontanée de l'anévrisme. Le médecin veille à la bonne compréhension de ces informations par le patient.

Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription :	La CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats d'une étude observationnelle prospective exhaustive ayant pour objectif principal d'évaluer la morbi-mortalité à 1 an. La CNEDiMTS souhaite par ailleurs connaître les caractéristiques des anévrismes traités et disposer d'un suivi neurologique à 1 an.
Population cible :	Au maximum 300 patients par an

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande 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

Les modèles et références proposés par le demandeur sont les suivants :

Références				
FRED	FRED3507	FRED4009	FRED4513	FRED5019
	FRED3509	FRED4012	FRED4518	FRED5026
	FRED3511	FRED4014	FRED4524	FRED5514
	FRED3513	FRED4017	FRED5009	FRED5519
	FRED3516	FRED4508	FRED5011	FRED5516
	FRED4007	FRED4511	FRED5014	
	FRED3524	FRED3536	FRED4038	FRED4539
FRED Jr.		FRED4026	FRED4528	FRED5029
	FREDJR2508	FREDJR2518	FREDJR3010	FREDJR3019
	FREDJR2509	FREDJR2519	FREDJR3011	FREDJR3020
	FREDJR2510	FREDJR2520	FREDJR3012	FREDJR3021
	FREDJR2511	FREDJR2521	FREDJR3013	FREDJR3022
	FREDJR2512	FREDJR2522	FREDJR3014	FREDJR3023
	FREDJR2513	FREDJR2523	FREDJR3015	FREDJR3024
	FREDJR2514	FREDJR2524	FREDJR3016	FREDJR3025
	FREDJR2515	FREDJR2525	FREDJR3017	FREDJR3026
	FREDJR2516	FREDJR2526	FREDJR3018	FREDJR3027
	FREDJR2517	FREDJR3009		

FRED est disponible en 5 diamètres : 3,5 mm ; 4,0 mm ; 4,5 mm ; 5,0 mm et 5,5 mm.

FRED Jr est disponible en 2 diamètres : 2,5 mm et 3,0 mm.

Les longueurs de FRED et FRED Jr sont comprises entre 7 et 39 mm.

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire stérile.

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

La demande d'inscription de FRED et FRED Jr concerne les indications suivantes :

« Prise en charge :

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

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Le comparateur revendiqué pour FRED et FRED Jr est l'abstention thérapeutique.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR des flow diverters FRED et FRED Jr.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

03.2. DESCRIPTION

Le flow diverter FRED se compose de 2 endoprothèses souples (une endoprothèse dans une autre endoprothèse) à cellules fermées composées d'un seul fil de nickel-titane tressé auto-expansible. L'endoprothèse externe est composée de 16 fils et l'endoprothèse interne de 48 fils. FRED est monté sur un cathéter dit de largage

Quatre marqueurs radioopaques sont présents sur les extrémités distales et proximales ainsi que des fils de marqueurs hélicoïdaux matérialisant la longueur utile interne de l'endoprothèse.

Chaque couche est fixée par un maillage de fils de tantale qui est détectable sous fluoroscopie.

FRED est conditionné stérile dans un emballage unitaire contenant une gaine d'introduction et un guide largage détachable. Le système FRED doit uniquement être introduit au moyen d'un microcathéter Headway 27 (diamètre 0,53 mm).

FRED Jr est une extension de gamme du flow diverter FRED. Il est le résultat de modifications apportées au flow diverter FRED en ce qui concerne :

- le nombre de fils de la couche interne de basse porosité : 48 fils de nitinol pour FRED et 36 fils de nitinol pour FRED Jr.
- Le système FRED Jr doit uniquement être introduit au moyen d'un microcathéter Headway 21, dont le diamètre est plus petit (diamètre 0,43 mm).
- La diminution des diamètres disponibles: 2,5 mm et 3,0 mm.
- La longueur des extrémités évasées de 2 mm pour FRED Junior et de 3 mm pour FRED.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

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

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

03.4. ACTE(S)

Les actes concernant la pose du flow diverter FRED/FRED Jr sont référencés à la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 57, 11/05/2019) sous le chapitre «Occlusion et exclusion d'anévrisme artériel intracrânien».

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

04 SERVICE ATTENDU

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. DONNEES NON SPECIFIQUES

Les résultats de l'étude DIVERSION décrivant l'utilisation des stents dits Flow Diverters dans le traitement des anévrismes intracrâniens, mis en place par la Société Française de NeuroRadiologie (SFNR) appuyé par l'ANSM sont en cours de publication et ne seront pas décrits dans cet avis.

Entre octobre 2012 et février 2014, 395 patients étaient inclus, parmi ces patients inclus, 23 patients avaient été traités par FRED et FRED Junior.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Dix études ont été fournies dans le dossier et 4 études ont été retenues:

- l'étude IDE prospective, multicentrique, incluant 145 patients,
- l'étude française SAFE prospective, multicentrique incluant 113 patients,
- le registre rétrospectif, multicentrique européen de Killer-Oberpfalzer et al incluant 531 patients,
- l'étude de Mohlenbruch et al multicentrique observationnelle, rétrospective incluant 42 patients.
- L'étude japonaise prospective, multicentrique (rapport d'étude) ainsi que l'étude de Mohlenbruch¹ et al prospective, monocentrique incluant respectivement 27 patients et 29 patients n'ont pas été retenues compte-tenu du nombre de patients inclus.
- L'étude de Luecking² et al prospective, monocentrique avait pour objectif de rapporter l'efficacité et la tolérance de 50 patients (52 anévrismes, 39 femmes, âge moyen 55,4±11,9 ans) ayant un anévrisme intracrânien traité par FRED entre février 2014 et mai 2015. Quarante-quatre anévrismes étaient localisés sur la carotide interne et la bifurcation carotidienne. Quatorze patients étaient retraités par FRED suite à un échec de traitement par des microspires. Compte-tenu de la méthodologie de cette étude et du nombre de patients inclus, celle-ci n'a pas été retenue.
- Les études de Drescher et al et Manzato³ et al rétrospectives, multicentriques, ainsi que l'étude de L'étude Kocer⁴ et al, rétrospective monocentrique, n'ont pas été retenues, compte tenu de leur méthodologie et du nombre de patients inclus.

❶ **L'étude IDE** prospective, multicentrique avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité des déviateurs de flux FRED/FRED Junior (FRED dans la suite de la description) chez des patients ayant un seul anévrisme intracrânien à large collet (> 4 mm ou rapport dome/collet ≥ 2) localisé dans la circulation postérieure et antérieure et chez lesquels les traitements endovasculaires (microspires seules ou en association avec un stent) sont jugés inefficaces.

Les patients devaient répondre à tous les critères d'inclusion suivants :

- Age ≥ 22 ans et ≤ 75 ans ;

¹ Möhlenbruch MA, Herweh C, Jestaedt L, Stampfl S, Schönerberger S, Ringleb PA, Bendszus M, Pham M.. The FRED flow-diverter stent for intracranial aneurysms: clinical study to assess safety and efficacy. AJNR Am J Neuroradiol. 2015 ; 36(6) : 1155-61.

² Luecking H, Engelhorn T, Lang S, Goelitz P, Kloska S, Roessler K, Doerfler A. FRED Flow Diverter: A Study on Safety and Efficacy in a Consecutive Group of 50 Patients. AJNR Am J Neuroradiol. 2017 Mar;38(3):596-602.

³ Manzato LB, Santos RB, Teixeira DO, Mesquita Filho PM, Azambuja ND Jr, Frighetto L, Vanzin JR. Initial Experience with a Flow Redirection Endoluminal Device Stent-A Brazilian Multicenter Study. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018 Aug;27(8):e158-e164

⁴ Kocer N, Islak C, Kizi kilic O, Kocak B, Saglam M, Tureci E; Flow Re-direction Endoluminal Device in treatment of cerebral aneurysms: initial experience with short-term follow-up results. J Neurosurg. 2014 May;120(5):1158-71

- Patient avec un seul anévrisme localisé : dans le segment hypophysaire supérieur au segment pétreux de l'artère carotide interne (Zone 1), au niveau du segment communicant de l'artère carotide interne (Zone 2), ou au niveau de la circulation postérieure : l'artère basilaire ou l'artère vertébrale, distal ou proximal à l'artère cérébelleuse postéro-inférieure (Zone 3) ;
- Les patients pour lesquels un traitement endovasculaire (microspire avec ou sans stent) serait inefficace, les anévrismes étant prédisposés à une recanalisation en raison d'une des caractéristiques suivantes :
 - diamètre du fond du sac anévrisimal était ≤ 10 mm et ≥ 2 mm ;
 - l'anévrisme avait l'une des caractéristiques morphologiques suivantes :
 - pas de collet discernable.
 - dysplasie de l'artère parente.
 - collet de l'anévrisme impliquant > 180 degrés de circonférence de l'artère parentale
 - existence de lobes complexes empêchant le stenting/coiling comme option de traitement
 - collet > 4 mm ou rapport dôme/collet ≤ 2 .

Ou

- Patient ayant un anévrisme fusiforme de toute taille nécessitant un traitement

Ou

- Patient non candidat à une chirurgie ouverte en raison de procédures chirurgicales antérieures ; de comorbidités ou d'une localisation limitant les solutions chirurgicales conventionnelles.

Les patients devaient respecter également les critères suivants :

- diamètre de l'artère parente entre 2,0 et 5,0 mm en distal ou proximal de l'anévrisme.

Le critère de jugement principal d'efficacité était le pourcentage de patients ayant une occlusion complète de l'anévrisme (selon la classification de Roy et Raymond) et une sténose ≤ 50 % de l'artère parente à 12 mois (évalué par angiographie). Un traitement alternatif de l'anévrisme intracrânien cible ne devait pas avoir été effectué dans les 12 mois.

- Un laboratoire indépendant évaluait les angiographies à 180 jours et 1 an.

Le critère de jugement principal de sécurité était le pourcentage de patients ayant un ou plusieurs événements suivants :

- Décès ou accident vasculaire cérébral (AVC) majeur dans les 30 jours suivant l'intervention,
- Décès neurologique ou accident vasculaire cérébral ipsilatéral majeur dans les 12 mois suivant l'intervention.

Tous les événements indésirables étaient adjudiqués par un comité indépendant.

Les analyses de l'étude pour les critères primaires de sécurité et d'efficacité ont été réalisées grâce à la méthode Bayésienne.

Les critères de jugement principal d'efficacité et de sécurité étaient comparés à un objectif de performance fixé de manière indépendante. Après une mise à jour de la littérature, l'objectif de performance d'efficacité initialement fixé à 45 % était de 46 % et l'objectif de sécurité initialement fixé à 25 % était de 15 %. Ces objectifs étaient déterminés à partir d'une analyse de la littérature.

Entre juillet 2013 et décembre 2016, 167 patients avaient donné leur consentement. Vingt-deux patients n'avaient pas été inclus :

- la décision avait été prise avant le début du traitement pour 15 patients : ils ne répondaient pas aux critères d'inclusion ($n = 5$), aux critères de non inclusion ($n = 2$), en raison de leur état général ($n = 1$), ou de la taille du vaisseau traité ($n = 2$).
- une procédure avait débuté pour 5 patients inclus, cependant l'investigateur avait soit utilisé un autre flow diverter, soit FRED n'avait pas été mise en place en raison d'un vasospasme, de la tortuosité des vaisseaux ou des caractéristiques anatomiques, de problème avec le cathéter.

Le flow diverter FRED était implanté chez 145 patients (âge moyen $59,1 \pm 11,5$, 129 (89,0 %) femmes) inclus dans l'étude.

Au moment du gel de la base, 143 patients avaient effectué une visite à 30 jours, 137 patients une visite à 180 jours et 134 patients une visite à 12 mois. Cinq patients étaient perdus de vue.

dispositifs FRED ont été ouverts et ont été implantés (durant la procédure initiale et au cours d'une réintervention). flow diverter FRED était utilisé chez (%) patients, flow diverters FRED chez (%) patients et flow diverters FRED chez patient.

Les caractéristiques des anévrismes traités sont décrites dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques des anévrismes

Caractéristiques des anévrismes	Valeurs
Rompue	
Non rompue	
Anévrismes traités préalablement	
Clip	2
Microspires	23
Dimensions	
Taille du dôme, mm	11,5 ±4,7
Largeur du dôme, mm	10,3 ±4,9
Largeur du col, mm	6,4 ±3,2
Ratio dôme/collet	1,7 ± 0,7
Diamètre moyen de l'artère parente mm	3,7 ±0,7

Efficacité

- Critère de jugement principal

Le nombre de patients ayant une occlusion complète de l'anévrisme (Raymond 1 selon la classification de Roy et Raymond) et une sténose ≤ 50 % de l'artère parente à 12 mois et pour lesquels aucune alternative au traitement n'était disponible est décrit dans le tableau 2.

Aucune évaluation angiographique n'avait été faite pour 5 patients et le dispositif FRED avait été retiré chez un patient le jour de la procédure.

Des analyses de sensibilité étaient réalisées (prenant en compte les perdus de vue).

Tableau 2 : Résultat du critère de jugement principal d'efficacité, analyse en ITT

Critère de jugement principal	% (ITT)	Moyenne a postériori (95% CI)	Probabilité à postériori ¹
Critère primaire d'efficacité			

1 : Probabilité à postériori que le critère de jugement principal d'efficacité est %

2 : Données manquantes imputées par la méthode de régression logistique pénalisée de Firth pour les résultats binaires pour les sujets 002-01, 003-11, 005-19, 006-14 et 018-02; Sujet 027-01 imputé comme un échec

Tableau 3 : Critère de jugement principal d'efficacité analyse en ITT avec imputation des données manquantes

Critère, N=139	n (%) n =	Moyenne a postériori (95% CI)	Probabilité a postériori ¹
Critère primaire d'efficacité			
Composants du critère primaire d'efficacité			
Occlusion (Raymond 1) (N =) ²			
Absence de sténose cliniquement significative de l'artère parente (≥ 50%) (N=139)			
Aucun retraitement (N =) ²			

2 le taux d'occlusion de l'anévrisme avait été évalué pour un patient mais pas le degré de sténose de l'artère parente

Dans la population en intention de traiter ou l'analyse de sensibilité prenant en compte les données manquante la borne inférieure de l'intervalle de crédibilité est supérieure à l'objectif de performance d'efficacité de %. Les résultats en perprotocole sont identiques.

- Évolution du score de Rankin (mRS)

(%) patients avaient une détérioration de leur score mRS à 180 jours. Parmi ces patients, avaient retrouvé un score mRS de 0 à 12 mois.

patients (%) avaient une amélioration de leur score mRS à 12 mois.

patients (dont patients décédés) avaient un score mRS ≥ 3.

Sécurité

- Critère de jugement principal de sécurité

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

Le critère de jugement principal de sécurité était le pourcentage de patients ayant un ou plusieurs événements suivants :

- décès ou accident vasculaire cérébral (AVC) majeur dans les 30 jours suivant l'intervention,
- décès neurologique ou accident vasculaire cérébral ipsilatéral majeur dans les 12 mois suivant l'intervention.

Les résultats sont décrits dans le tableau 4.

Tableau 4 : Résultat sur le critère de jugement principal de sécurité à 12 mois (événements adjudiqués par un comité indépendant)

Analyse utilisant la définition du critère de sécurité pré-défini	N= n (%)	Moyenne a postériori (95% CI)	Probabilité a postériori ³
Critère primaire de sécurité¹			
Composant du critère principal de sécurité			
AVC majeur sous 30 jours			
Décès sous 30 jours			
AVC majeur ipsilatéral entre 31-425 jours			
Décès neurologique entre 31-425 jours ²			

³ probabilité à postériori en terme d'efficacité < %

¹ Critère de sécurité principal défini comme taux de décès ou d'accident vasculaire cérébral majeur dans les 30 jours ou de décès neurologique ou d'accident vasculaire cérébral ipsilatéral majeur dans les 12 mois

² Un sujet (016-01) est tombé et a eu un événement majeur de choc ipsilatéral (SDH) au jour 235 après l'opération et un décès neurologique subséquent un jour plus tard. Le taux d'événement du critère principal de sécurité est inférieur à %

Le critère de sécurité utilisant un taux composite de décès neurologiques et de tout AVC invalidant (mRS ≥ 3) était de % (%).

- Événements indésirables

Au total, événements indésirables ont été rapportés chez patients durant la période de l'étude. Les événements indésirables les plus fréquents étaient neurologiques/neurovasculaires (événements chez patients). L'événement indésirable neurologique/neurovasculaire le plus fréquent était des céphalées (patients), des vasospasmes (patients), une altération de la vue (patients).

- Événements indésirables graves

événements chez patients étaient considérés comme graves. Les événements indésirables les plus fréquents étaient neurologiques/neurovasculaires (événements chez patients).

- Événements indésirables liés au dispositif

patients (événements) avaient un événement indésirable lié au dispositif. Les événements indésirables étaient considérés comme grave chez patients (événements). Tous les événements étaient adjudiqués comme neurologique/neurovasculaires. Ces événements sont décrits dans le tableau 5.

Tableau 5 : Événements indésirables graves liés au dispositif adjudiqués par le CEC

	Tout EI N (%) [événements]	EIG N (%) [événements]
TOTAL		
EI neurologique / neurovasculaires		
Rupture d'anévrisme		
AVC		
AIT		
Altération de la vue		
EI neurologique / neurovasculaires techniques liés au dispositif		
Plicature du dispositif		
Migration		
Sténose		
Thrombose ¹		
Échec de mise en place du dispositif		
Échec de déploiement du dispositif		
Autre		
Retraitement de l'anévrisme cible		

1 : 8 durant la procédure et 4 durant la période de suivi

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

- Événements indésirables graves liés à la procédure
 ■ patients (■ %) (■ événements) avaient un événement indésirable grave lié à la procédure. Les événements indésirables étaient considérés comme grave chez 27 patients (■ événements). Tous les événements étaient adjudiqués comme neurologique/neurovasculaires.
- Mortalité
 ■ patients étaient décédés au cours du suivi. ■ décès ■ lié à un AVC majeur.
- AVC
 ■ AVC ipsilatéraux (■ patients) étaient rapportés au cours du suivi : ■ AVC (■ patients) étaient considérés comme majeurs. ■ AVC étaient considérés comme liés au dispositif (définitivement ou probablement).
- Accident ischémique transitoire (AIT)
 ■ AIT étaient rapportés chez ■ patients.
- Événements hémorragiques neurovasculaires
 ■ patients avaient un événement hémorragique neurovasculaire : ■ avait un hématome sous-dural/AVC majeur ; ■ patients avaient une rupture d'anévrisme adjudiqué comme un AVC majeur, ■ avait un AVC mineur.

Les limites méthodologiques de cette étude résident notamment sur le descriptif de l'analyse et de l'inférence bayésienne. En effet, l'analyse statistique de cette étude prospective, multicentrique prévue au protocole était bayésienne. Cependant, les hypothèses formulées pour l'efficacité et la tolérance, la mention du risque de première espèce, de la puissance de l'étude sont des éléments d'une analyse fréquentiste. En bayésien le calcul du nombre de sujets nécessaires auraient dû être établi soit à partir de la précision souhaitée à partir des études de simulation soit basé sur les intervalles de crédibilités.

② **L'étude observationnelle française SAFE**, (Safety and efficacy Analysis of FRED Embolic device in aneurysm treatment) prospective, multicentrique (13 centres) avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance des flow diverters FRED et FRED Jr. Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- patients âgés de plus de 18 ans
- patients avec un score mRS compris entre 0 et 2
- patients avec un anévrisme intracrânien non rompu ou recanalisé, pour lesquels un traitement endovasculaire est indiqué, ne pouvant pas être traité par une méthode standard (microspires associées ou non à un stent) et pour lesquels l'utilisation de FRED ou FRED Jr est appropriée ;
- les patients qui ont été traités par endoprothèse ou un flow-diverter pour un autre anévrisme au moins 3 mois avant l'inclusion, à condition que :
 - l'embolisation future concernait un nouvel anévrisme situé sur un vaisseau différent
 - l'endoprothèse déjà implanté était située sur la carotide proximale

Les dispositifs utilisés étaient les flow diverters FRED et FRED Jr.

Le critère de jugement principal d'efficacité était le taux d'occlusion complète à 6 mois sans resténose de l'artère parente (sténose < 50 %).

Le critère de sécurité était le taux de morbi-mortalité à 6 mois.

Le taux d'occlusion complète dans l'étude PUFs était de 73,6 % à 6 mois. L'inclusion de 75 patients permettrait d'obtenir un taux d'occlusion complète avec une précision de 10 %. Le taux d'AVC ipsilatéral majeur rapporté avec les flow diverters PIPELINE et SILK était de 6 %. L'inclusion de 75 patients permettrait d'obtenir un taux de morbi-mortalité avec une précision de 5,4 %. Il était prévu d'inclure 85 patients en considérant un taux d'attrition de 13,3 % et au plus 15 patients par centres. FRED Jr était commercialisé dès le lancement de l'étude, 10 autres patients traités avec FRED Jr seront inclus afin de garantir la représentativité de toutes les références de FRED. Le nombre total de patients était de 97 patients, permettant une précision de 8,8 % du critère primaire d'efficacité et de 4,7 % du critère primaire de sécurité.

Entre juillet 2014 et juin 2016, 113 patients ont été analysés et 103 patients (16 (15,5 %) hommes, âge moyen $52,4 \pm 11,0$ ans) étaient inclus. Un patient était décédé à 2 jours. Soixante-douze patients avaient effectué leur visite de suivi à 1 mois, 101 patients leur visite à 6 mois et 96 patients leur visite à 12 mois. La durée de suivi moyenne à 12 mois était de $14,7 \pm 3,2$ mois.

La découverte de l'anévrisme était fortuite chez 75/103 (72,8 %) patients. Les caractéristiques des anévrismes sont décrites dans le tableau 6.

Tableau 6 : Caractéristiques des anévrismes

Caractéristiques anévrismes	Valeurs N (%)
Anévrisme non rompu	73/103 (70,9 %)
Anévrismes nécessitant d'être retraités	27/103 (26,2 %)
Type d'anévrisme :	
- Sacculaire	102/103 (99 %)
- Fusiforme	1/103 (1,0 %)
Taille des anévrismes :	
- Hauteur moyenne	$8,1 \pm 5,8$ mm
- Largeur moyenne	$7,4 \pm 4,0$ mm
- Taille moyenne du collet	$5,2 \pm 2,3$ mm
Anévrisme recanalisé	27/103 (26,2 %)
- Traitement par coils	26/27 (96,3 %)
- Traitement par clip	1/27 (3,7 %)
Taille de l'anévrisme	
- Petit anévrisme (<10mm)	71/103 (68,9 %)
- Grand anévrisme (10-24mm)	29/103 (28,2 %)
- Anévrisme géant (>25 mm)	3/103 (2,9 %)
Taille du collet de l'anévrisme	
- Collet <4mm	34/103 (33 %)
- Collet ≥ 4 mm	69/103 (67 %)
Rapport de tailles sac / Collet	
- Rapport <2	81/103 (78,6 %)
- Rapport ≥ 2	22/103 (21,4 %)
Anévrisme à collet large (Collet ≥ 4mm ou Rapport de tailles sac / collet ≥ 2)	99/103 (96,1 %)

Quatre-vingt-dix-huit (95,1 %) patients étaient traités avec succès. Un seul flow diverter FRED était implanté chez 97 patients et 2 déviateurs de flux chez 1 patient. Des microspires étaient utilisées en association avec FRED et FRED Jr chez 22 patients (22,4 %) et un dispositif WEB était utilisé chez 2 patients (2,0 %).

Efficacité

- Taux d'occlusion complète

Les résultats angiographiques à 6 mois étaient disponibles pour 95 patients.

Le taux d'occlusion complète à 6 mois était de 61,1 % (58/95) IC95 % [51,0 ; 70,3].

- Taux d'occlusion et sténose de l'artère parent

Les résultats relatifs au taux d'occlusion de l'artère parente et de l'anévrisme à 6 mois et 1 an sont rapportés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Degré d'occlusion et sténose de l'artère parente

	6 mois	12 mois
Occlusion de l'anévrisme		
Taux d'occlusion complète	58/95 (61,1%)	66/90 (73,3%)
Collet résiduel	8/95 (8,4 %)	7/90 (7,8%)
Anévrisme résiduel	29/95 (30,5 %)	17/90 (18,9%)
Données manquantes (artéfacts sur les images)	0	2
Occlusion complète de l'anévrisme sans sténose de l'artère parente		
Oui	52/95 (55,3%)	58/87 (66,7%)
Données manquantes (artéfacts sur les images)	1	5
Sténose de l'artère parente		
Artère perméable (Pas de sténose ou sténose <50%)	87/94 (92,6%)	83/89 (93,3%)
Sténose ≥50%	3/94 (3,2%)	2/89 (2,2%)
Occlusion complète	4/94 (4,3%)	4/89 (4,5%)
Données manquantes (artéfacts sur les images)	1	3

* résultats angiographiques à 12 mois étaient disponibles pour 89 patients

– Retraitement

A 1 an, 2/92 (2,2 %) patients ont été retraités avec succès avec des microspires. Un patient était retraité après 1 an et un nouveau flow diverter était mis en place.

Sécurité

– Morbi-mortalité à 6 mois et 12 mois

Le taux de morbi-mortalité à 6 mois était de 3/102 (2,9 %) IC 95 % [0,6- ; 8,7].

La morbi-mortalité à 6 mois et 12 mois est détaillée dans le tableau 8.

Tableau 8 : Morbi-mortalité à 6 et 12 mois

	6 mois	12 mois
Mortalité	1/102 (0,98%)	2/103 (1,94%)
Score mRS > 2		
- mRS = 0	84/102 (82,35%)	83/103 (80,58%)
- mRS = 1	9/102 (8,82%)	12/103 (11,65%)
- mRS = 2	6/102 (5,88%)	3/103 (2,91%)
- mRS = 3	0 (0,0%)	1/103 (0,97%)
- mRS = 4	1/102 (0,98%)	1/103 (0,97%)
- mRS = 5	1/102 (0,98%)	1/103 (0,97%)
Morbi-mortalité	3*/102 (2,9 %)	
Sténose ≥50%	3/94 (3,2%)	2/89 (2,2%)
Occlusion complète	4/94 (4,3%)	4/89 (4,5%)
Données manquantes (artéfacts sur les images)	1	3

*2 AVC et 1 décès d'origine neurologique

– Événements indésirables

Quatre-vingt-treize complications chez 60 patients étaient rapportées (intraopératoires et post-opératoires). Cinquante-sept complications s'étaient produites 6 mois après la procédure, dont 22 complications étaient intraopératoires (19 patients). Vingt-trois patients (22,3 %) avaient des complications avec un impact clinique (résolues avec séquelles, ou non résolues ou dont les conséquences n'étaient pas connues à la fin de l'étude).

– Événements indésirables liés au dispositif

Parmi les 21 complications intraopératoires adjudiquées par le comité indépendant, 17 étaient possiblement, probablement ou certainement liées au dispositif.

Parmi les 36 complications à court terme (1 mois) et moyen terme (6 mois) adjudiquées par le comité indépendant, 14 étaient possiblement, probablement ou certainement liées au dispositif.

Parmi les 36 complications entre 6 mois et 1 an, adjudiquées par le comité indépendant, 22 étaient considérées comme graves (dont 13 liées au dispositif et 9 à la procédure).

– Complications thromboemboliques

Des complications thromboemboliques étaient rapportées chez 7/103 (6,8 %) patients : 3 durant la procédure ou immédiatement après et 4 après la procédure.

– Rupture d'anévrisme

Une rupture d'anévrisme était rapportée chez 2/103 (1,9 %) patients.

Les limites méthodologiques de cette étude prospective sont les suivantes : l'absence de comparaison à un groupe contrôle, l'absence de discussion de la représentativité des centres dans la pratique française.

③ **L'étude européenne de Killer-Oberpfalzer et al** rétrospective, multicentrique (15 centres) avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de FRED et FRED Jr en condition réelle d'utilisation chez des patients ayant un anévrisme intracrânien. Tous les patients consécutifs ayant un anévrisme intracrânien traité par flow diverter dans 15 centres ayant une activité importante étaient inclus. La décision de traitement était laissée à la discrétion de chaque centre.

Entre février 2012 et mars 2015, 531 patients (579 anévrismes) (âge médian 54 ans (13 – 86 ans)) étaient inclus. La découverte des anévrismes était fortuite pour 249 (46,9 %) patients. Les caractéristiques des anévrismes sont décrites dans le tableau 9.

Tableau 9 : Caractéristiques des anévrismes

Caractéristiques anévrismes	Valeurs N (%) N = 579
Morphologie des anévrismes :	
• Sacculaire	
○ Paroi latérale	459/579 (79,2%)
○ Bifurcation	63/579 (10,9%)
• Fusiforme	27/579 (4,7 %)
• Disséquant	20/579 (3,5 %)
• Blister	10/579 (1,7 %)
Diamètre maximal médian (mm)	7.6 [1–36.6]
Diamètre du collet médian (mm)	4.5 [1–30]

Un seul flow diverter FRED était utilisé au cours de 515/534 (96,4 %) procédures, deux dispositifs au cours de 5/534 (0,9 %) procédures. Le nombre médian de dispositif FRED était de 1 (1- 5).

Le flow diverter FRED était mis en place avec succès dès le premier essai dans 98,3 % des cas (seul le pourcentage est rapporté).

Des microspires étaient utilisées en association avec le flow diverter FRED dans 17,6 % des anévrismes (seul le pourcentage est rapporté). Dans 15 procédures, une angioplastie par ballon était effectuée.

Efficacité

La durée de suivi médiane était de 6,6 (0,03 – 45,6) mois.

– Taux d'occlusion complète

Le taux d'occlusion complète était de 69,2 % (seul le pourcentage est rapporté). Le nombre d'anévrismes avec un suivi > 3 mois était de 516 (89,1 %).

L'évolution du nombre d'occlusion complète au cours du suivi est décrite dans le tableau 10.

Tableau 10 : Évolution du nombre de patients ayant une occlusion complète

Évolution du nombre d'occlusions complète :	
90 ± 14 jours	18 (20 %)
180 ± 20 jours	141 (82,5 %)
1 an ± 24 jours	116 (91,3 %)
> 1 an	122 (95,3 %)

– Retraitement

Le taux de retraitement de l'anévrisme était de 1,2 % (seul le % est rapporté).

– Score mRS

Le score mRS au cours du suivi est décrit dans le tableau 11.

Tableau 11 : Score mRS au cours du suivi

Score mRS au cours du suivi	
- mRS 0-2 (bon résultat)	515/531 (97%)
- mRS 3-5 (mauvais résultat)	8/531 (1,5%)
- mRS 6 (patient décédé)	8/531 (1,5%)

Événements indésirables et complications

Au total, 75 (14 %) complications et événements indésirables étaient rapportés, 39 complications périprocédurales et 36 complications durant la période de suivi.

Les principaux événements indésirables et complications sont décrits dans le tableau 12.

Tableau 12 : Événements indésirables et complications

Événements indésirables et complications	Valeurs N (%)	
	Périprocédurale	Période de suivi
Complications :	24 (4,5%)	22 (4,1%)
- Rupture spontanée de l'anévrisme traité	0	2
- Hémorragie intracrânienne non-anévrismale*	3	1
- AVC ischémique symptomatique :		
o Mineur (≤ 1 mo)	8	5
o Majeur (> 1 mo)	2	1
- Sténose du stent / de l'artère parente	5	3
- Occlusion du stent / de l'artère parente	4	8
- Neuropathie crânienne permanente	0	0
- Hématome au point de ponction	1	0
- Dissection	1	0
- Croissance de l'anévrisme	0	2
Événements indésirables :	15 (2,8%)	14 (2,6%)
- Détachement dans le microcathéter	2	0
- Mauvaise ouverture lors du déploiement	10	0
- Torsion du stent lors du déploiement	1	0
- Repositionnement multiple	2	0
- Espace visible entre le stent interne et le stent externe	0	1
- Rétrécissement de la partie distale du stent	0	13
Morbidité transitoire	15 (2,8 %)	14 (2,6%)
Morbidité permanente	10 (1,9 %)	7 (1,3 %)
Mortalité	4 (0,75 %)	4 (0,75 %)

*2 patients avaient une perforation durant la mise en place du stent

Une hémorragie majeure ipsilatérale était rapportée, les résultats d'imagerie mettaient en évidence l'occlusion du stent et de l'artère parente. Ce patient est décédé.

Deux ruptures d'anévrismes étaient rapportées et ont conduit au décès du patient.

Trois sténoses intra-stent (< 50 %) étaient rapportées.

Une occlusion complète du flow diverter, de l'artère parente et un anévrisme complexes étaient rapportés dans 12 procédures. Dix étaient asymptomatiques. Une occlusion a conduit au décès du patient.

Les limites méthodologiques de ce registre sont les suivantes : données rétrospectives, absence de randomisation, multicritères évalués sans ajustement.

④ **L'étude de Mohlenbruch et al** multicentrique (6 centres), observationnelle, rétrospective avait pour objectif de décrire la faisabilité, l'efficacité et la tolérance du traitement par le flow diverter FRED Jr. Le seul critère d'inclusion était un anévrisme intracrânien traité avec FRED Jr et localisé sur une artère de plus de 3 mm de diamètre. Le critère de jugement de sécurité était l'absence de mortalité, d'AVC et d'accident ischémique transitoire, évalué en post-procédure, 2 heures après la procédure, le jour suivant et à la sortie de l'hôpital par un board composé de neuroradiologues, neurochirurgiens ou neurologues. Le critère de jugement d'efficacité était le nombre d'occlusions complètes ou quasi-complètes selon l'échelle OKM (O'Kelly-Marotta grading scale) après 1, 6 et 12 mois de suivi.

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

Entre octobre 2015 et décembre 2016, 42 patients (26 femmes, âge médian 53 ans (15 – 80 ans, 47 anévrismes) étaient inclus.

Le critère de jugement principal de sécurité était de 39/42 (93 %) patients : 1 AVC majeur était rapporté, 1 AVC mineur et 1 accident ischémique transitoire.

Le suivi angiographique et clinique était réalisé après une médiane de 1 mois chez 41/47 anévrismes, après une médiane de 6 mois chez 27/47 anévrismes et après une médiane de 1 an chez 11/47 patients. Le taux d'occlusion complète ou quasi-complète était de 32/41 (78 %).

Aucun cas de sténose intra-stent, de thrombose intra-stent ou de migration de FRED Jr n'était rapporté.

Les limites méthodologiques de ce registre sont les suivantes : données rétrospectives, absence de randomisation, multicritères évalués sans ajustement, multiplicité des critères de jugement et absence de précision des critères de jugements principaux et secondaires ou d'identification d'un seul critère de jugement principal.

04.1.1.1. EVENEMENTS INDESIRABLES

- Matéiovigilance

Selon le demandeur, 87 évènements étaient rapportés entre 2014 et 2018. La nature des évènements rapportés est décrite dans le tableau ci-dessous.

Dénomination – Europe	2014	2015	2016	2017	2018*
Résumé des données de matéiovigilance					
Nombre total d'évènements rapportés	1	15	34	32	5
Type d'évènements rapportés					
Complication post-procédure	1	7	7	8	0
Ouverture incomplète ou échec d'ouverture du stent	0	7	1	3	0
Évènement lié à la procédure	0	1	1	0	0
Thrombose post-procédure	0	0	6	2	0
Thrombose intra-procédure	0	0	6	1	0
Décès post-procédure	0	0	2	1	0
Décès intra-procédure	0	0	1	0	0
Thrombose aiguë moins de 24h après implantation	0	0	1	8	1
Thrombose subaiguë moins de 24h après implantation	0	0		2	0
Thrombose tardive (de 30 jours à 1 an après implantation)	0	0	1	5	0
Perforation du vaisseau ou de l'anévrisme	0	0	1	0	0
Migration du stent après déploiement	0	0	5	0	1
Difficulté pendant le placement du stent	0	0	1	0	0
AVC post-procédure	0	0	1	0	0
AVC intra-procédure	0	0	0	1	0
Dispositif poussoir cassé	0	0	0	1	0
Le système de livraison a « collé » pendant sa rétractation	0	0	0	0	2
Dissection et occlusion artère rétinienne centrale sans lien au dispositif	0	0	0	0	1

*jusqu'à Juillet 2018

En France, durant cette période 41 évènements ont été rapportés. En 2016 : sur 22 réclamations, 16 proviennent de cas de SAFE et en 11 en 2017.

De plus en 2016, une action corrective convenue avec l'ANSM a été conduite afin de déclarer rétrospectivement des évènements survenus les années précédentes.

- Évènements indésirables

Dans son rapport relatif à la surveillance renforcée des stents intracrâniens Flow Diverter, l'ANSM décrit les résultats préliminaires du registre DIVERSION (quel que soit le dispositif

utilisé). Les événements indésirables rapportés sur les 12 premiers mois de suivi (408 procédures) étaient les suivants :

- ▀ 13 décès dont 5 décès post-procédure attribués à la procédure (3) ou aux dispositifs médicaux (2) en per ou post-opératoire
- ▀ un taux de morbidité sévère de 5,9 % (événements indésirables graves permanents (non résolus à un an) attribués à la procédure ou aux dispositifs médicaux).

Au total, 4 études spécifiques de FRED et FRED junior incluant des patients ayant un anévrisme intracrânien rompu ou non rompu ont été retenues. L'étude IDE, multicentrique, prospective incluait des patients ayant un anévrisme à large collet (largeur moyenne du collet $6,4 \pm 3,2$ mm) ou sans collet et considérés comme non candidat à une chirurgie ouverte en raison de procédures chirurgicales antérieures ; de comorbidités ou d'une localisation limitant les solutions chirurgicales conventionnelles et pour lesquels les traitements endovasculaires (microspires associées ou non à une endoprothèse intracrânienne) étaient considérés comme inefficaces.

Les critères d'inclusion de l'étude SAFE limitaient l'utilisation de FRED et FRED Junior aux patients ayant un anévrisme intracrânien non rompu ou recanalisé, pour lesquels un traitement endovasculaire était indiqué et ne pouvant pas être traité par une méthode standard (microspires associées ou non à un stent).

La majorité des anévrismes traités dans les études était non rompus (94,5 % dans l'étude IDE), asymptomatiques et leurs découvertes étaient fortuites. Le diamètre moyen des anévrismes traités était de $10,3 \pm 4,9$ mm dans l'étude IDE (■ anévrismes avaient un diamètre ≥ 10 mm et ■ un diamètre ≥ 25 mm) et de $7,4 \pm 4,0$ mm (71 (68,9 % avaient un diamètre < 10 mm) dans l'étude en pratique réelle française SAFE.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

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

Les flow diverters s'adressent aux patients ayant un anévrisme non rompu justifiant d'un traitement. Les recommandations de l'European Stroke Organisation 5 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 en compte les facteurs liés au patient (tabagisme, 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). Ces recommandations se fondent notamment sur les résultats de l'étude ISUIA qui mettent évidence des taux de rupture des anévrismes intracrâniens compris entre 0 % et 10 % par an, en fonction de la taille de l'anévrisme et de sa localisation.

⁵ 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

Les recommandations américaines⁶ confirment la place des déviateurs de flux dans la prise en charge des anévrismes non rompus mais soulignent la nécessité d'une utilisation avec précaution dans certains cas choisis. Les effets à long terme de ces dispositifs ne sont pas connus.

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

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

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

La Commission constate l'absence de consensus quant à l'utilisation des flow diverters dans la prise en charge des anévrismes non rompus.

En conclusion, la Commission considère que les flow diverters ont une place dans la prise en charge des anévrismes intracrâniens non rompus, pour les anévrismes avec un risque de rupture estimé sur la base des facteurs de risques vasculaires, des antécédents familiaux et à partir de la forme, la taille et la localisation de l'anévrisme, supérieur au risque de la procédure

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, les données fournies montrent l'intérêt des flow diverters FRED et FRED Jr dans la prise en charge des anévrismes intracrâniens non rompus avec un risque de rupture spontané supérieur au risque de la procédure et inaccessibles aux thérapies actuelles (traitement endovasculaire par confinement de microspires associé ou non à une technique d'aide à la mise en place (stents intracrâniens ou utilisation d'un ballon temporaire) ou traitement chirurgical).

Ces éléments (risque de rupture par rapport au risque de la procédure et inaccessibilité aux thérapies) sont évalués dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire incluant un neuroradiologue interventionnel, un neurochirurgien et un neurologue.

Le risque de rupture de l'anévrisme sera estimé notamment sur la base des facteurs de risques vasculaires (tabagisme, alcoolisme, hypertension artérielle, sexe féminin, âge), des antécédents familiaux, de la taille, la forme, la localisation de l'anévrisme.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

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

Plus la taille de l'anévrisme est grande plus le risque de rupture est important⁷. Les taux de ruptures à 5 ans rapportés dans l'étude observationnelle multicentrique ISUIA⁸ (International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms) sont décrits dans le tableau 13.

⁶ Thompson GB, MD, . Brown Jr RD, Sepideh Amin-Hanjani, Cockcroft KM. et al. Guidelines for the Management of Patients With Unruptured Intracranial Aneurysms: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke. 2015;46:2368-2400.

⁷ 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

Tableau 13 : Taux de rupture à 5 ans des anévrismes intracrâniens non rompus (étude ISUAL)

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

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

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

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

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

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

04.2.3. IMPACT

Les flow diverters FRED et FRED jr répondent à un besoin dans les situations cliniques où les thérapeutiques actuelles ne peuvent pas être mises en œuvre soit ont un risque majeur de morbi-mortalité.

Les flow diverters FRED et FRED jr répondent à un besoin déjà couvert chez les patients ayant un anévrisme non rompu pouvant être traités par des traitements endovasculaires (confinement de microspires associé ou non à une technique d'aide à la mise en place [stents intracrâniens] ou utilisation d'un ballon temporaire ou stent flow diverter) ou traitement chirurgical.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

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

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu des flow diverters FRED et FRED Jr est suffisant pour l'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 dans la prise en charge des anévrismes intracrâniens non rompus avec un risque de rupture spontané supérieur au risque de la procédure et inaccessibles aux thérapeutiques actuelles (traitement endovasculaire par confinement de microspires associé ou non à une technique d'aide à la mise en place (stents intracrâniens ou utilisation d'un ballon temporaire) ou traitement chirurgical).

⁸ 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.

⁹ 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.

Ces éléments (risque de rupture par rapport au risque de la procédure et inaccessibilité aux thérapeutiques) sont évalués dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire incluant un neuroradiologue interventionnel, un neurochirurgien et un neurologue.

Le risque de rupture de l'anévrisme sera estimé notamment sur la base des facteurs de risques vasculaires (tabagisme, alcoolisme, hypertension artérielle, sexe féminin, âge), des antécédents familiaux, de la taille, la forme, la localisation de l'anévrisme.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

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

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).

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

La décision de mise en œuvre du traitement est subordonnée à l'information orale et écrite du patient par le médecin des risques associés à la procédure par rapport aux risques de rupture de l'anévrisme. Le médecin veille à la bonne compréhension de ces informations par le patient.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)

Les flow diverters sont destinés à traiter des anévrismes pour lesquels les autres solutions sont inefficaces. Dans ces conditions le compareur retenu par la commission est l'abstention thérapeutique.

06.2. NIVEAU(X) D'ASA

Aucune étude comparative ne permet de comparer FRED et FRED Jr aux autres flow diverter.

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé s'est prononcée pour une amélioration du service attendu mineure (ASA IV) des flow diverters FRED et FRED Jr par rapport à l'abstention thérapeutique.

07 ÉTUDES COMPLÉMENTAIRES DEVANT ÊTRE PRÉSENTÉES À L'OCCASION DU RENOUVELLEMENT DE L'INSCRIPTION

La CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats d'une étude observationnelle prospective exhaustive ayant pour objectif principal d'évaluer la morbi-mortalité à 1 an.

La CNEDiMTS souhaite par ailleurs connaître les caractéristiques des anévrismes traités et disposer d'un suivi neurologique à 1 an.

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSÉE

5 ans

09 POPULATION CIBLE

La commission ne dispose pas de données épidémiologiques fiables concernant les anévrismes intracrâniens non rompus avec un risque de rupture spontané supérieur au risque de la procédure et inaccessibles aux thérapeutiques actuelles (traitement endovasculaire par confinement de microspires associé ou non à une technique d'aide à la mise en place (stents intracrâniens ou utilisation d'un ballon temporaire) ou traitement chirurgical).

Une analyse des données agrégées du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) par actes classants pour 2016, 2017 et 2018 (Base Nationale Publique et Privée) est présentée dans le tableau ci-dessous.

Actes	Libellé de l'acte associé	2016	2017	2018
EASF001	Oblitération de plusieurs anévrismes sacculaires artériels intracrâniens en dehors d'une période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée	106	119	106
EASF011	Oblitération d'un anévrisme sacculaire artériel intracrânien en dehors d'une période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée	2 514	2 593	2 865
Total		2 620	2712	2 971

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. En se basant sur le nombre d'acte déclaré dans le PMSI, le nombre de patients justifiant de l'utilisation d'un stent et de microspires est donc de 297 patients.

Au total, la population cible de FRED et FRED Jr est estimée au maximum à 300 patients par an.