

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

07 avril 2020

Faisant suite à l'examen du 11/02/2020, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 25/02/2020

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 07/04/2020. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 07/04/2020

CONCLUSIONS

DERIVO, stent intracrânien auto-expansible à largage contrôlé (dit stent flow diverter)

DERIVO MINI, stent intracrânien auto-expansible à largage contrôlé (dit stent flow diverter)

Demandeur : PENUMBRA France SAS (France)

Fabricant : ACNADIS (Allemagne)

Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. pages 3 et 4)

**Indications
revendiquées :**

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 risque vasculaires (tabagisme, alcoolisme, hypertension artérielle, sexe féminin, âge), des antécédents familiaux, de la taille, la forme, la localisation de l'anévrisme.

**Service Attendu
(SA) :**

Insuffisant

Données analysées :	Quatre études spécifiques de DERIVO sont fournies dans le dossier : - L'étude BRAIDED multicentrique, avec collecte prospective des données incluant 146 patients (183 anévrismes) avec un suivi de 1 an, - L'étude bicentrique avec collecte rétrospective des données de Akgul et al/ incluant 24 patients suivis à 9 mois, - L'étude multicentrique avec collecte rétrospective des données de Kraus et al/ incluant 42 patients avec un suivi angiographique à 6 mois et clinique à 30 jours - L'étude multicentrique avec collecte rétrospective des données de Dagliolu et al/ incluant 146 patients avec un suivi moyen de 7,02 mois (1 – 23 mois), - Les données de matériovigilance
---------------------	---

Avis 2 définitif

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

Numéro de référence	Nom	Description	Diamètre	Longueur
01-000428	DERIVO mini	Embolisation Device	2.5 mm	15mm
01-000429	DERIVO mini	Embolisation Device		20mm
01-000432	DERIVO mini w/o tip	Embolisation Device		20mm
01-000430	DERIVO mini	Embolisation Device		25mm
01-000433	DERIVO mini w/o tip	Embolisation Device		25mm
01-000422	DERIVO mini	Embolisation Device	3.0 mm	15mm
01-000423	DERIVO mini	Embolisation Device		20mm
01-000426	DERIVO mini w/o tip	Embolisation Device		20mm
01-000424	DERIVO mini	Embolisation Device		25mm
01-000427	DERIVO mini w/o tip	Embolisation Device		25mm
01-000416	DERIVO mini	Embolisation Device	3.5 mm	15mm
01-000417	DERIVO mini	Embolisation Device		20mm
01-000420	DERIVO mini w/o tip	Embolisation Device		20mm
01-000418	DERIVO mini	Embolisation Device		25mm
01-000421	DERIVO mini w/o tip*	Embolisation Device		25mm
01-000408	DERIVO	Embolisation Device	3,5 mm	15mm
01-000409	DERIVO	Embolisation Device		20mm
01-000410	DERIVO	Embolisation Device		25mm
01-000411	DERIVO	Embolisation Device		30mm
01-000415	DERIVO	Embolisation Device		40mm
01-000381	DERIVO	Embolisation Device	4.0 mm	15mm
01-000330	DERIVO	Embolisation Device		20mm
01-000335	DERIVO	Embolisation Device		25mm
01-000340	DERIVO	Embolisation Device		30mm
01-000360	DERIVO	Embolisation Device		40mm
01-000382	DERIVO	Embolisation Device	4.5 mm	15mm
01-000331	DERIVO	Embolisation Device		20mm
01-000336	DERIVO	Embolisation Device		25mm
01-000341	DERIVO	Embolisation Device		30mm
01-000361	DERIVO	Embolisation Device		40mm
01-000383	DERIVO	Embolisation Device	5.0 mm	15mm
01-000332	DERIVO	Embolisation Device		20mm

Numéro de référence	Nom	Description	Diamètre	Longueur
01-000337	DERIVO	Embolisation Device		25mm
01-000342	DERIVO	Embolisation Device		30mm
01-000362	DERIVO	Embolisation Device		40mm
01-000363	DERIVO	Embolisation Device		50mm
01-000384	DERIVO	Embolisation Device	5.5 mm	15mm
01-000333	DERIVO	Embolisation Device		20mm
01-000338	DERIVO	Embolisation Device		25mm
01-000343	DERIVO	Embolisation Device		30mm
01-000364	DERIVO	Embolisation Device		40mm
01-000365	DERIVO	Embolisation Device		50mm
01-000385	DERIVO	Embolisation Device	6.0 mm	15mm
01-000334	DERIVO	Embolisation Device		20mm
01-000339	DERIVO	Embolisation Device		25mm
01-000344	DERIVO	Embolisation Device		30mm
01-000366	DERIVO	Embolisation Device		40mm
01-000367	DERIVO	Embolisation Device		50mm

*DERIVO mini w/o tip (sans pointe sur le fil de transport)

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

« Prise en charge des anévrismes intracrâniens non rompus avec un risque de rupture spontanée 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).

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 risque vasculaires (tabagisme, alcoolisme, hypertension artérielle, sexe féminin, âge), des antécédents familiaux, de la taille, la forme, la localisation de l'anévrisme. »

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

Les comparateurs revendiqués sont l'abstention thérapeutique et les autres flow diverters pris en charge par l'assurance maladie.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

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

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

03.2. DESCRIPTION

Les dispositifs d'embolisation DERIVO et DERIVO mini sont composés d'un stent tressé (48 fils de diamètre 40 et 43 µm) en nitinol auto-expansible, comportant 3 marqueurs radio-opaques à l'extrémité distale et à l'extrémité proximale, préchargé sur un fil de transport dans un introducteur. Les fils composant le stent sont en nitinol avec un cœur en platine-iridium. Un microcathéter d'un diamètre de 0,027 pouce doit être utilisé pour introduire le DERIVO, tandis qu'un microcathéter de 0,021 pouce doit être utilisé pour introduire le DERIVO mini. Dans les deux cas, le microcathéter adapté est fourni avec le système correspondant. Le flow diverter DERIVO a des extrémités distales et proximales évasées.

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 des flow diverters DERIVO et DERIVO mini sont référencés à la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 61, 01/01/2020) 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

Douze étude non spécifiques sont fournies dans le dossier :

- Les résultats du registre DIVERSION¹,
- Les résultats de l'étude de Trivelato² et *al*, avec collecte prospective des données, multicentrique et incluant 151 patients spécifique du flow diverter PIPELINE,

¹ Gory B, Berge J, Bonafé A, Pierot L, Spelle L, Piotin M, Biondi A, Cognard C, Mounayer C, Sourour N, Barbier C, Desal H12, Herbreteau D, Chabert E, Brunel H, Ricolfi F, Anxionnat R, Decullier E, Huot L, Turjman F; DIVERSION Investigators. Flow Diverters for Intracranial Aneurysms: The DIVERSION National Prospective Cohort Study 2019 Dec;50(12):3471-3480.

² Trivelato FP, Wajnberg E, Rezende MTS, Uhlôa AC, Piske RL, Abud TG, de Castro-Afonso LH, Abath CGC, Nakiri GS, Araújo JFS, Silva JLJ, Tosello RT, Vanzin JR, Manzato LB, Baccin CE, da Mota BAA, Abud DG. Safety and Effectiveness of the Pipeline Flex Embolization Device With Shield Technology for the Treatment of Intracranial Aneurysms: Midterm Results From a Multicenter Study. Neurosurgery. 2019 Sep 10. pii: nyz356. doi: 10.1093/neuros/nyz356. [Epub ahead of print]

- L'étude SCENT³ avec collecte prospective des données, multicentrique et incluant 180 patients spécifique du flow diverter PIPELINE
- L'étude de Guimaraens⁴ et al avec collecte prospective des données, monocentrique et incluant 185 patients spécifique du flow diverter FRED,
- L'étude de Piano⁵ et al avec collecte prospective des données, multicentrique incluant 169 patients spécifique du flow diverter FRED,
- L'étude de Sweid et al monocentrique avec une collecte rétrospective des données incluant 598 patients traités par différents flow diverter,
- L'étude de Kim⁶ et al multicentrique avec une collecte prospective des données et incluant 169 patients traités avec PIPELINE
- La revue de la littérature de Touze⁷ et al, incluant 16 études observationnelles non spécifiques de DERIVO,
- La revue de la littérature de Bhatia⁸ et al, incluant 8 études observationnelles non spécifiques de DERIVO,
- L'étude rétrospective, monocentrique de Ravindran⁹ et al incluant 155 patients et spécifique de PIPELINE FLEX
- La revue de la littérature de Yan¹⁰ et al incluant 26 études observationnelles non spécifiques de DERIVO
- La revue systématique de Park¹¹ et al incluant 11 études observationnelles non spécifiques de DERIVO.

Ces études non spécifiques du flow diverter DERIVO n'ont pas été retenues. Seule les résultats du registre DIVERSION décrivant l'utilisation des stents dits Flow Diverter dans le traitement des anévrismes intracrâniens, et mis en place par la Société Française de NeuroRadiologie (SFNR) appuyé par l'ANSM a été retenu.

Le registre français DIVERSION¹² observationnel, multicentrique avec une collecte prospective des données avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance à 12 mois des patients porteurs d'un anévrisme intracrânien traités par flow diverter.

Ce registre décrivant l'utilisation des stents dits Flow Diverter dans le traitement des anévrismes intracrâniens, a été mis en place par la Société Française de NeuroRadiologie (SFNR) appuyé par l'ANSM.

³ [SCENT](#) Meyers PM, Coon AL, Kan PT, Wakhloo AK, Hanel RA. [Trial](#). Stroke. 2019 Jun;50(6):1473-1479.

⁴ Guimaraens L, Vivas E, Saldaña J, Llibre JC, Gil A, Balaguer E, Rodríguez-Campello A, Cuadrado-Godia E, Ois A. Efficacy and safety of the dual-layer flow-diverting stent (FRED) for the treatment of intracranial aneurysms. J Neurointerv Surg. 2019 Oct 25. pii: neurintsurg-2019-015371. doi: 10.1136/neurintsurg-2019-015371. [Epub ahead of print]

⁵ Piano M, Valvassori L, Lozupone E, Pero G, Quilici L, Boccardi E; FRED Italian Registry Group. J FRED Italian Registry: a multicenter experience with the flow re-direction endoluminal device for intracranial aneurysms. Neurosurg. 2019 May 10:1-8. doi: 10.3171/2019.1.JNS183005. [Epub ahead of print]

⁶ Kim T, Kwon OK, Lee H, Cho MJ, Jeong HJ, Ban SP. Nationwide Mortality Data after Flow-Diverting Stent Implantation in Korea. J Korean Neurosurg Soc. 2018 Mar;61(2):219-223. doi: 10.3340/jkns.2017.0218. Epub 2018 Feb 28.

⁷ Touzé R, Gravelier B, Rolla-Bigliani C, Touitou V, Shotar E, Lenck S, Boch AL, Degos V, Sourour NA, Clarençon F. [Occlusion Rate and Visual Complications With Flow-Diverter Stent Placed Across the Ophthalmic Artery's Origin for Carotid-Ophthalmic Aneurysms: A Meta-Analysis](#). Neurosurgery. 2019 Jun 19. pii: nyz202. doi: 10.1093/neuros/nyz202. [Epub ahead of print]

⁸ Bhatia KD, Kortman H, Orru E, Klostranec JM, Pereira VM, Krings T. Periprocedural complications of second-generation flow diverter treatment using Pipeline Flex for unruptured intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis. J Neurointerv Surg. 2019 Aug;11(8):817-824. doi: 10.1136/neurintsurg-2019-014937. Epub 2019 May 30.]

⁹ Ravindran K, Salem MM, Enriquez-Marulanda A, Alturki AY, Moore JM, Thomas AJ, Ogilvy CS. Quantitative Assessment of In-Stent Stenosis After Pipeline Embolization Device Treatment of Intracranial Aneurysms: A Single-Institution Series and Systematic Review. World Neurosurgery. 2018;120:e1031-e1040

¹⁰ Yan Y, Zhu D, Tang H, Huang Q. Safety and Efficacy of Flow Diverter Treatment for Aneurysm in Small Cerebral Vessels: A Systematic Review and Meta-Analysis. World Neurosurg. 2018 Jul;115:54-64.

¹¹ Park SY, Oh JS, Oh HJ, Yoon SM, Bae HG. Safety and Efficacy of Low-Profile, Self-Expandable Stents for Treatment of Intracranial Aneurysms: Initial and Midterm Results - A Systematic Review and Meta-Analysis. [Interv Neurol](#). 2017 Oct;6(3-4):170-182.

¹² Gory B, Berge J, Bonafé A, Pierot L, Spelle L, Piotin M, Biondi A, Cognard C, Mounayer C, Sourour N, Barbier C, Desal H12, Herbreteau D, Chabert E, Brunel H, Ricolfi F, Anxionnat R, Decullier E, Huot L, Turjman F; DIVERSION InvestigatorsStroke. Flow Diverters for Intracranial Aneurysms: The DIVERSION National Prospective Cohort Study 2019 Dec;50(12):3471-3480.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients âgés de plus de 18 ans ;
- Patients porteurs d'un anévrisme intracrânien rompu (en cas d'échec ou d'impossibilité de traitement par microspires avec ou sans remodeling) ou non rompu pour lequel le traitement endovasculaire est indiqué et pour lequel la technique du flow diverter paraît appropriée, conformément aux pratiques habituelles ;

Le critère de jugement principal était l'évaluation de la morbi-mortalité à 12 mois des patients porteurs d'un anévrisme intracrânien traité par flow diverter. Il associait :

- La mortalité :
 - survenue d'un décès au décours de l'intervention endovasculaire et pendant l'hospitalisation ;
 - survenue d'un décès (quelle qu'en soit la cause) au cours des 12 mois de suivi ;
- La morbidité :
 - survenue d'un AVC hémorragique par rupture de l'anévrisme initialement traité durant l'hospitalisation et au cours des 12 mois de suivi ;
 - survenue d'un AVC ischémique par thrombose durant l'hospitalisation et au cours des 12 mois de suivi ;
 - survenue d'un événement hémorragique non cérébral durant l'hospitalisation et au cours des 12 mois de suivi ;
 - pourcentage de patients présentant un déficit neurologique par effet de masse au décours de l'hospitalisation et durant les 12 mois post-intervention ;
 - ré-intervention pour la prise en charge de l'anévrisme programmée au cours des 12 mois post-intervention.

La période d'inclusion dans l'étude était arrêtée avant les 24 mois d'inclusion par le gestionnaire (650 patients devaient être inclus). Le nombre prévisionnel de patients inclus avait été estimé à 650. Le taux cumulé de morbi-mortalité attendu à 12 mois était de 9¹³ % d'après les données disponibles dans la littérature. L'analyse des résultats de 650 patients traités permettait de mettre en évidence un intervalle de confiance à 95% de $\pm 2\%$ autour de cette estimation.

Entre octobre 2012 et décembre 2014, 450 dossiers étaient enregistrés dans l'e-CRF. Quatre-cent douze procédures étaient incluses dans l'analyse représentant 398 patients (14 patients étaient traités 2 fois durant la période d'inclusion) avec 477 anévrismes intracrâniens (dont 19 étaient rompus depuis moins de 15 jours). Trente-huit dossiers n'étaient pas inclus pour les raisons suivantes : aucune donnée dans l'eCRF (n = 28), intervention réalisée après le 07 février 2014 (n = 8), aucune procédure réalisée (n = 1), retrait de consentement (n = 1). Les dispositifs utilisés étaient le flow diverter PIPELINE (n = 297), SILK + (n = 122), FRED (n = 33), SURPASS (n = 24) et P64 (n = 5). Un seul flow diverter était utilisés pour 411 (86,9 %) anévrismes, deux flow diverter pour 48 (10,2 %) anévrismes, trois flow diverter pour 12 (2,5 %) anévrismes et plus de trois flow diverter pour 2 (0,4 %) anévrismes (données disponibles pour 473 anévrismes).

L'exhaustivité des inclusions a été évaluée en croisant les inclusions avec le registres des ventes de chaque fabricant. Un control de la qualité de toutes les données collectées était réalisé par un attaché de recherche clinique indépendant.

Les caractéristiques des patients sont décrits dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et des anévrismes

Variable	Nombre de patients N=398
Femme	314 (78,9)
Age (années), moyenne $\pm$ écart-type	55 $\pm$ 13
Examen physique anormal	98 (24,6)
Antécédents médicaux	
Hypertension artérielle (HTA)	155 (38,9)

¹³ Brinjikji W, Murad MH, Lanzino G, Cloft HJ, Kallmes DF. Endovascular treatment of intracranial aneurysms with flow diverters: a meta-analysis. Stroke. 2013 Feb;44(2):442-7.

Variable	Nombre de patients N=398
Tabagisme actif	109 (27,4)
Autres facteurs de risque cardiovasculaire	ND
Céphalées	ND
Anévrismes familiaux	31 (7,8)
Nombre d'anévrismes /patient, moyenne $\pm$ écart-type	Médiane : 1 [minimum : 1 ; maximum 8]
Nombre d'anévrismes traités par flow diverter, moyenne $\pm$ écart-type	
Au moins un anévrisme non rompu	338 (84,9)
Score mRS à l'inclusion	
mRS=0	277
mRS=1	51
mRS=2	6
mRS=3	3
mRS=4	1
Anévrisme symptomatique	
Diamètre de l'anévrisme	(n = 477 anévrismes)
< 5 mm	218 (45,8 %)
5 – 15 mm	2015 (43,1 %)
15 – 25 mm	47 (9,9 %)
>25 mm	6 (1,3 %)
Diamètre du collet anévrisimal > 4 mm	276 (59,1 %)
Type de l'anévrisme	
Sacculaire	390 (81,8)
Disséquant	34 (7,1)
Blister-like	10 (2,1)
Fusifforme	28 (5,9)
Autre	15 (3,1)
Localisation	
Manquant	1
Localisation extradurale	66 (15,1)
Localisation intradurale	370 (84,9)
Localisation	
Utilisation de microspires	82 (17,4 %)

– Morbimortalité

La survie sans morbi-mortalité (critère de jugement principal) était de 75,7% [71,1% ; 79,7%]. Le nombre d'évènements rapportés était de 95.

– Mortalité

Le taux de mortalité à 12 mois était de 3,2% IC95 %[1,71% ; 5,39%]. Treize décès étaient rapportés dont 5 imputables au dispositif et/ou à la procédure.

– Morbidité

Quatre-vingt-neuf patients (21,8 %) avaient au moins un évènement de morbidité au cours du suivi. La nature de ces évènements est rapportée dans le tableau 2.

Tableau 2. Évènements de morbidité survenus au cours de l'hospitalisation et suite à 12 mois de suivi.

Évènements de morbidité	Cohorte totale 398 patients
Patients ayant au moins un évènement de morbidité au cours des 12 mois	89 (21,8 %)
Nombre d'évènements	100
Déficit neurologique par effet de masse	9
AVC hémorragique par rupture de l'anévrisme	6
AVC hémorragique autre	9
Évènement hémorragique non cérébral	20
AVC ischémique par thrombose /AVC ischémique	56

– Résultats anatomiques et cliniques

Dans la cohorte totale, une occlusion complète à 12 mois était rapportée pour 197 anévrismes (68,4 %), selon l'échelle de Kamran (relecture indépendante et centralisée ; données disponibles à 12 mois 291 anévrismes (61,0 %)).

Tableau 3 : Nombre de patients avec une occlusion complète, nombre de sténose intrastent > 50 % et nombre d'occlusion des collatérales couvertes dans l'ensemble de la cohorte et dans le sous-groupe traité par SILK®+

	Cohorte totale n= 398 patients N = 477 anévrismes
Occlusion complète à 1 an	197 (68,4%) N = 291 anévrismes (61,0 %)
Sténose > 50 % intrastent	9 (3,5%)
Occlusion des artères collatérales couvertes	25 (9,9%)

– Tolérance

▸ Complications peropératoires

Douze complications per-opératoires (14 anévrismes) étaient rapportées, 4 ont induit une modification de l'état clinique. Le nombre d'événements indésirables graves reliés permanents était de 24 (5,9 %).

Ces complications sont décrites dans le tableau 4.

Tableau 4. Complications per-opératoires.

Complications per-opératoires	Cohorte totale Nombre d'interventions (n = 412)
Total	66* (16,0) interventions
Problème technique	49 anévrismes
Dissection artérielle	4 anévrismes
Déploiement non approprié	NR
Torsion et/ou plicature du flow diverter	3 anévrismes
Ouverture incomplète du flow diverter	18 anévrismes
Migration du flow diverter	5 anévrismes
Thrombose du flow diverter	5 anévrismes
Complication thrombo-embolique	13 interventions
Caillot dans le vaisseau porteur	3 interventions
Caillot dans le flow diverter	5 interventions
Autre	4 interventions (dans la circulation distale)
Complications au point de ponction	9
Autres complications	25 anévrismes

*15 complications ont engendré un changement clinique et 10 ont conduit à un déficit neurologique

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Cinq études spécifiques de DERIVO sont fournies dans le dossier :

- L'étude BRAIDED¹⁴ multicentrique, avec collecte prospective des données incluant 146 patients (183 anévrismes) avec un suivi de 1 an,
- L'étude bicentrique avec collecte rétrospective des données de Akgul et al incluant 24 patients suivis à 9 mois,
- L'étude multicentrique avec collecte rétrospective des données de Kraus et al incluant 42 patients avec un suivi angiographique à 6 mois et clinique à 30 jours
- L'étude multicentrique avec collecte rétrospective des données de Dagliolu et al incluant 146 patients avec un suivi moyen de 7,02 mois (1 – 23 mois),
- L'étude de Goetz¹⁵ et al, multicentrique avec collecte rétrospective des données incluant 11 patients avec un anévrisme rompu avec un suivi compris entre 17 jours et 20 mois, n'a pas été retenue compte tenu de sa méthodologie et du nombre de patients inclus.

❶ L'étude post-commercialisation, multicentrique BRAIDED (Brazilian registry of Aneurysm Assigned to Intervention with the DERIVO Embolization Device) avec une collecte prospective des données avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du flow diverter DERIVO et d'identifier les facteurs prédictifs d'occlusion et de complications.

Tous les opérateurs certifiés par la société brésilienne de neuroradiologie avaient implanté un flow diverter DERIVO chez 5 patients sous la supervision d'un tuteur.

Les centres participants devaient traiter plus de 100 anévrismes par an durant les 3 dernières années et disposer d'une équipe neurochirurgicale participant à la décision d'implantation. De plus, un flow diverter devait avoir été implanté au moins chez 50 patients.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients quel que soit l'âge ayant un anévrisme intracrânien, quel que soit la taille, la topographie, la localisation, rompu ou non rompu,
- Anévrismes non traités ou anévrisme récurrent après traitement chirurgical ou endovasculaire
- Traitement par au moins un flow diverter DERIVO

Le critère de jugement principal d'efficacité était le taux d'occlusion complète de l'anévrisme évalué par angiographie numérique à 6 mois et 12 mois.

Entre décembre 2016 et octobre 2018, 146 patients (183 anévrismes) (âge moyen 55.3±11.9 ans, 121 femmes (82,9 %)) étaient inclus dans 7 centres. Six anévrismes étaient des anévrismes de bifurcation. Quatre-vingt-quatorze (64,4 %) patients étaient asymptomatiques, 42 (28,8 %) patients avaient des céphalées, 19 (13,0 %) patients avaient des symptômes associés à un effet de masse et 6 anévrismes étaient rompus. Cent-soixante-six (90,7 %) anévrismes étaient localisés dans la circulation antérieure.

Vingt anévrismes avaient déjà été traités (4 avec des clips chirurgicaux et 16 avec un traitement endovasculaire).

Les caractéristiques des anévrismes et des patients sont résumés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Caractéristiques des patients et des anévrismes

Caractéristiques		n	%
Sexe	Femme	121	82.9
	Homme	25	17.1
Hypertension*	Non	58	39.7
	Oui	88	60.3

¹⁴ Trivelato FP, Abud DG, Uihôa AC, Waihrich ES, Abud TG, Castro Afonso LH, Nakiri GS, de Castro GD, Parente BSM, Dos Santos Silva R, Manzato LB, Bonadio LE, Viana DC, Vanzin JR, Baccin CE, Rezende MTS. [Derivo Embolization Device for the Treatment of Intracranial Aneurysms](#). Stroke. 2019 Sep;50(9):2351-2358.

¹⁵ Goertz L, Dorn F, Kraus B, Borggrefe J, Forbrig R, Schlamann M, Liebig T, Turowski B, Kabbasch C. [Improved Occlusion Rate of Intracranial Aneurysms Treated with the Derivo Embolization Device: One-Year Clinical and Angiographic Follow-Up in a Multicenter Study](#). World Neurosurg. 2019 Jun;126:e1503-e1509.

Caractéristiques		n	%
Fumeur actif*	Non	122	83.6
	Oui	24	16.4
Location	Bifurcation	6	3.3
	Pariétal	177	96.7
Topographie	Artère cérébrale antérieure distale	1	0.5
	Tronc basilaire	4	2.2
	Extrémité de l'artère carotide	1	0.5
	Segment intra-caverneux de l'artère carotide interne	18	9.8
	Communicating– artère carotide interne	24	13.1
	Artère cérébrale moyenne–M1	4	2.2
	Artère cérébrale moyenne bifurcation	2	1.1
	Paraophthalmique– artère carotide interne	113	61.7
	Artère cérébrale postérieure	1	0.5
	Segment Pétreux– artère carotide interne	3	1.6
	V	10	5.5
	Vertebrobasilaire	2	1.1
Rompue	Non	177	96.7
	oui	6	3.3
Morphologie	Blister	1	0.5
	dissequant	11	6.0
	Fusiforme	13	7.1
	Sacculaire	158	86.3
Artère émergent du sac anévrismal	Non	149	81.4
	Oui	34	18.6
Antécédent de traitement	Non	163	89.1
	Oui	20	10.9
Diamètre moyen, mm		6.7±5.1	
Taille moyenne du collet, mm		4.8±5.7	
Rapport dôme/collet moyen		1.5±0.6	

– Succès de la procédure

L'intervention était un succès chez tous les patients. Deux interventions étaient nécessaires chez 5 patients en raison d'un anévrisme bilatéral.

Un seul dispositif DERIVO était utilisé pour traiter 181 (98,9 %) anévrismes. Deux flow diverter DERIVO étaient retirés avant déploiement total en raison d'une torsion et un second dispositif était implanté avec succès. Des microspires étaient utilisées en association avec DERIVO pour 11 (6 %) anévrismes. Une angioplastie avec ballon était réalisée au cours de 31/151 (20,5 %) procédures.

– Critère de jugement principal

Une angiographie était disponible pour 140 (76,5 %) anévrismes à 6 mois et 83 (45,3 %) anévrismes à 1 an. Aucun patient n'était perdu de vue, les données manquantes concernaient des patients n'ayant pas un suivi à 6 mois.

A 6 mois le nombre d'anévrisme avec une occlusion complète était de 113/140 (80,7 %) et de 74/83 (89,2 %) à 1 an.

- Critères de jugement secondaires

La durée moyenne de suivi était de 9,1 mois (90 jours à 1 an). Les événements indésirables graves rapportés étaient les suivants

- 2 infarctus cérébraux majeurs
- 2 accidents ischémiques transitoires
- 1 hémorragie cérébrale
- 1 augmentation de l'effet de masse

Au cours du suivi, 2 (1,4 %) décès étaient rapportés : 1 décès était associé à une thrombose de DERIVO (4 jours après la sortie de l'hôpital) et 1 décès suite à une rupture d'anévrisme 5 jours après la procédure.

Des complications périopératoires étaient rapportées au cours de 11 (7,3 %) procédures :

- Déploiement inapproprié du flow diverter DERIVO (n= 4 procédures),
- Événement thromboembolique associé au dispositif DERIVO (n= 4 procédures). Après traitement par abciximab 3 patients étaient asymptomatiques et 1 patient avait un infarctus cérébral.
- 1 hémorragie cérébrale asymptomatique associée à une perforation d'un vaisseau,
- 2 hémorragies rétro-péritonéales.

Une sténose intra-stent était rapportée chez 10 (6,6 %) patients à 6 mois : 6 patients avaient une sténose < 25 %, 2 patients avaient une sténose comprise entre 50 % et 75 %. A 1 an, les données étaient disponibles chez 6 patients : la sténose était stable chez 3 patients, améliorée chez 4 patients et résolue chez 3 patients.

Le suivi des patients est en moyenne de 9,1 mois (90 jours à 1 an). Aucune hypothèse statistique n'a été formulée. A 1 an, les données angiographiques étaient disponibles pour 83 (45 %) des anévrismes.

❷ Etudes avec collecte rétrospective des données

- L'étude de Akgul¹⁶ et al avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du flow diverter DERIVO, chez les patients ayant un anévrisme intracrânien à large collet. Vingt-quatre patients (34 anévrismes) (14 femmes, âge moyen 50,1 ans (30 et 77 ans)) étaient inclus.
- L'étude allemande de Kraus¹⁷ et al multicentrique avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du flow diverter DERIVO, chez les patients ayant un anévrisme intracrânien non rompu. Tous les patients traités par un flow diverter DERIVO entre 2015 et 2017 étaient inclus. Parmi les 90 patients ayant un anévrisme intracrânien non rompu, un flow diverter DERIVO était implanté chez 42 patients (âge moyen 54,8 ± 11,9 ans, 37 femmes (88,1 %)).
- L'étude turque de Daglioglu¹⁸ et al multicentrique avait pour objectif de décrire les résultats cliniques et en imagerie après implantation du flow diverter DERIVO. Au total, 146 patients (182 anévrismes dont 46 rompus) (âge moyen 51,5 ans (18 – 82 ans, 96 femmes)). Seul le score mRS ayant été rapporté au cours du suivi (et le score mRS à l'inclusion n'ayant pas été documenté), les résultats sur ce critère n'ont pas été décrits.

¹⁶ Akgul E, Onan HB, Akpınar S, Ballı HT, Aksungur EH. [The DERIVO Embolization Device in the Treatment of Intracranial Aneurysms: Short- and Midterm Results](#). World Neurosurg. 2016 Nov;95:229-240.

¹⁷ Kraus B, Goertz L, Turowski B, Borggrefe J, Schlamann M, Dorn F, Kabbasch C. Safety and efficacy of the Derivo Embolization Device for the treatment of unruptured intracranial aneurysms: a multicentric study. J Neurointerv Surg. 2019 Jan;11(1):68-73.

¹⁸ Daglioglu E, Akmangit I, Acik V, Alagoz F, Sayin B, Uckun OM, Belen AD, Arat A. The Experience of the Derivo Embolisation Device in Intracranial Aneurysms. Turk Neurosurg. 2019 Mar 27. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.25776-19.2. [Epub ahead of print]

Les résultats pour l'ensemble de ces études sont synthétisés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Synthèses des résultats des études avec collecte rétrospective des données

	Akgul	Kraus	Dagliolu
Type d'étude	Bicentrique collecte rétrospective	collecte rétrospective, multicentrique (3 centres)	collecte rétrospective, monocentrique
Nombre de patients (anévrismes)	24 (34)	42 (42)	146 (182)
Durée de suivi	9 mois	6 mois	7,02 mois (1 – 23 mois)
Période d'inclusion	NR	2015 - 2017	NR
Nombre moyen de dispositifs utilisés	1,08/patient	1,09/patient	NR
Succès de pose	24 (100 %)	42 (100 %)	144 (99 %)
Occlusion complète	3 mois : 20/28 (71,4 %) 9 mois données disponibles pour 9 patients	J 180 : 24/33 (72,7 %)	115/130 (78,7 %)
Décès + AVC ipsilatéraux	NR	NR	NR
Morbidité neurologique	2 (8,4 %)	1 (2,4 %) à J30	3,4 % morbidité permanente
Morbi-mortalité neurologique	NR	NR	NR
Infarctus cérébral	NR	NR	NR
Hémorragie intracrânienne (majeure > 7 jours)	NR	0 (0 %)	2 hémorragies per opératoires
Décès	1 (4,3 %)	0 (0 %)	5 (2,7 %) (dont 1 dû à une perforation)
Rupture d'anévrisme	NR	NR	NR
Sténose intra-stent	1 (4,2 %)	1 (2,4 %)	2 (1,3 %) + 2 migrations de stent
Retraitement	NR	NR	NR
Complications liées à la procédure		4 (9,5 %)*	5 événements thromboemboliques

*événement thromboembolique périopératoire (2 procédures) avec pour conséquence une aphasie chez 2 patients (dont 1 résolue à 30 jours), 1 perforation d'un vaisseau et 1 thrombose intra-stent

Les limites méthodologiques de ces 3 études non comparatives sont les suivantes : 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, la durée de suivi.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Les événements indésirables recensés dans les études cliniques sont détaillés dans le paragraphe 04.1.1.3 Données spécifiques.

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

Selon le demandeur, en 2016 et 2019, 48 événements de matériovigilance étaient rapportés. La nature de ces événements est décrite dans le tableau ci-dessous.

DERIVO Monde	2015	2016	2017	2018	2019	TOTAL
Résumé des données de matériovigilance						
Nombre total d'événements rapportés	17	9	16	6	0	48
Type d'événements rapportés						
Dispositif ne pouvait pas être ouvert complètement	11	3	5	0	0	19
Dispositif ne s'ouvrait pas correctement dans une anatomie difficile	0	2	4	2	0	8
Le dispositif ne pouvait pas être retiré dans le microcatheter	0	1	1	2	0	4
Autre	6	3	6	2	0	17

La demande repose sur 4 études cliniques non comparatives, dont 3 études cliniques multicentriques avec recueil rétrospectif des données à 6 mois, 7 mois et 9 mois réalisées chez 24, 42 et 146 patients ayant un anévrisme intracrânien non rompu et traité par un flow diverter DERIVO et l'étude clinique BRAIDED multicentrique avec collecte prospective des données. L'étude BRAIDED incluait 146 patients avec un suivi jusqu'à 12 mois. Le nombre de patients ayant une occlusion complète de l'anévrisme dans l'étude BRAIDED était évalué pour 140 anévrismes (76,5 %) à 6 mois et 83 (45,3 %) anévrismes à 12 mois.

Le flow diverter DERIVO mini n'était pas utilisé dans les études.

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 Organisation¹⁹ recommandent, compte tenu du risque (risque procédural (5 – 50 %) versus risque de rupture spontanée (0- 10 %)) et du bénéfice (espérance de vie avec ou sans déficit mineur), que la décision de traiter ou non le patient soit prise en prenant compte les facteurs liés au patient (tabagisme, 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.

Les recommandations américaines²⁰ 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.

¹⁹ 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

²⁰ 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.

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. Toutefois, la place dans la stratégie thérapeutique de DERIVO et DERIVO mini ne peut être établie.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Les données cliniques ne permettent pas d'établir l'intérêt des flow diverter DERIVO et DERIVO mini dans les indications revendiquées :

« **Prise en charge des anévrismes intracrâniens non rompus avec un risque de rupture spontanée 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).**

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 risque 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

Ils ne constituent pas une urgence chirurgicale.

Plus la taille de l'anévrisme est grande plus le risque de rupture est important²¹. Les taux de ruptures à 5 ans rapportés dans l'étude observationnelle multicentrique ISUIA²² (International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms) sont décrits dans le tableau 7.

Tableau 7 : Taux de rupture à 5 ans des anévrismes intracrâniens non rompus (étude ISUIA)

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

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

Le risque de rupture dépend également des facteurs de risque vasculaire (tabagisme actif, alcoolisme et antécédents d'hypertension artérielle), de l'âge, du sexe, des facteurs génétiques ainsi que de la localisation, la forme de l'anévrisme²³.

²¹ 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

²² 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.

²³ B. Gregory Thompson, MD, Chair, Robert D. Brown, Jr, MD, MPH, FAHA, Co-Chair, Sepideh Amin-Hanjani, MD, FAHA, Joseph P. Broderick, MD, FAHA, Kevin M. Cockroft, MD, MSc, FAHA, E. Sander Connolly, Jr, MD, FAHA, Gary R. Duckwiler, MD, FAHA, Catherine C. Harris, PhD, RN, MBA, CRNP, Virginia J. Howard, PhD, MSPH, FAHA, S. Claiborne (Clay) Johnston, MD, PhD, Philip M. Meyers, MD, FAHA, Andrew Molyneux, MD, Christopher S. Ogilvy, MD, Andrew J. Ringer, MD, and James Torner, PhD, MS, FAHA. Guidelines for the Management of Patients With Unruptured Intracranial Aneurysms. Stroke. 2015 Aug;46(8):2368-400.

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. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

La prévalence mondiale des anévrismes non rompus est estimée à 3,2 % (IC 95 % [1,9 – 5,2]²⁴. Ce chiffre tend à augmenter avec l'âge, en cas de prédisposition familiale ou en cas d'athérosclérose.

04.2.3. IMPACT

Le flow diverter DERIVO et DERIVO mini répond 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.

Trois autres flow diverters sont inscrits sur la LPPR.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Les flow diverters ont un intérêt pour la santé publique, compte tenu de leur action sur la rupture des anévrismes intracrâniens, qui sont des maladies graves. Néanmoins, l'intérêt thérapeutique des flow diverter DERIVO et DERIVO mini ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le service attendu est insuffisant pour l'inscription des flow diverters DERIVO et DERIVO mini sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

²⁴ 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.