

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

02 juin 2020

Faisant suite à l'examen du 02/06/2020, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 02/06/2020

CONCLUSIONS

PIPELINE Vantage avec Shield Technology, stent intracrânien auto-expansible à largage contrôlé (dit stent flow diverter)

Demandeur : MEDTRONIC France S.A.S. (France)

Fabricant : Micro Therapeutics, Inc.d/b/a ev3 Neurovascular. (Etats-Unis)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. pages 3, 4 et 5)

Indications retenues :	<p>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).</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
Service Attendu (SA) :	Suffisant
Comparateur(s) retenu(s) :	Autres flow diverters de la gamme PIPELINE
Amélioration du SA	ASA V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'à la fin de prise en charge de PIPELINE FLEX avec Shield Technology (1 ^{er} octobre 2024)

Données analysées :	Aucune donnée spécifique à de PIPELINE VANTAGE avec Shield Technology n'a été fournie. Les données disponibles concernent PIPELINE, PIPELINE FLEX et PIPELINE FLEX avec Shield Technology (versions antérieures de PIPELINE VANTAGE avec Shield Technology). La Commission accepte l'extrapolation des données portant sur PIPELINE, PIPELINE FLEX et PIPELINE FLEX avec Shield Technology en faveur de PIPELINE VANTAGE avec Shield Technology
---------------------	---

Éléments conditionnant le SA/SR :	<p>- Spécifications techniques : Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.</p> <p>- 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.</p> <p>Les conditions techniques de fonctionnement et les conditions d'implantation applicables aux activités neuroradiologiques interventionnelles endovasculaires sont précisées dans les décrets suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>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. PIPELINE FLEX doit être utilisé 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.</p>
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	<p>Dans son avis du 16 juillet 2019, la CNEDiMTS avait subordonné le renouvellement d'inscription du flow diverter PIPELINE FLEX avec Shield Technology à la transmission des résultats d'une étude observationnelle prospective exhaustive ayant pour objectif principal d'évaluer la morbi-mortalité à 1 an.</p> <p>La CNEDiMTS souhaitait par ailleurs connaître les caractéristiques des anévrismes traités et disposer d'un suivi neurologique à 1 an.</p> <p>Pour cette évolution de gamme, la commission ne formule pas de demande d'étude de suivi spécifique</p>

Population cible :	La population cible ne peut pas être estimée avec précision dans les indications retenues. Cependant, selon les données du PMSI en 2018, 553 flow diverter ont été implantés.
--------------------	---

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale (dite LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

Les références faisant l'objet de la demande de renouvellement d'inscription sont décrites dans le tableau ci-dessous.

Référence	Diamètre (mm)	Longueur (mm)
Compatible avec un microcathéter de diamètre 0,53 mm (0,021 pouce)		
PED3-021-250-10	2,50	10
PED3-021-250-12		12
PED3-021-250-14		14
PED3-021-250-16		16
PED3-021-250-18		18
PED3-021-250-20		20
PED3-021-275-10	2,75	10
PED3-021-275-12		12
PED3-021-275-14		14
PED3-021-275-16		16
PED3-021-275-18		18
PED3-021-275-20		20
PED3-021-300-10	3,00	10
PED3-021-300-12		12
PED3-021-300-14		14
PED3-021-300-16		16
PED3-021-300-18		18
PED3-021-300-20		20
PED3-021-300-25		25
PED3-021-300-30		30
PED3-021-325-10	3,25	10
PED3-021-325-12		12
PED3-021-325-14		14
PED3-021-325-16		16
PED3-021-325-18		18
PED3-021-325-20		20
PED3-021-325-25		25
PED3-021-325-30		30
PED3-021-350-10	3,50	10
PED3-021-350-12		12
PED3-021-350-14		14
PED3-021-350-16		16
PED3-021-350-18		18
PED3-021-350-20		20
PED3-021-350-25		25
PED3-021-350-30		30
PED3-021-350-35		35

Référence	Diamètre (mm)	Longueur (mm)
Compatible avec un microcathéter de diamètre 0,69 mm (0,027 pouce)		
PED3-027-350-10	3,50	10
PED3-027-350-12		12
PED3-027-350-14		14
PED3-027-350-16		16
PED3-027-350-18		18
PED3-027-350-20		20
PED3-027-350-25		25
PED3-027-350-30		30
PED3-027-350-35		35
PED3-027-400-10		4,00
PED3-027-400-12	12	
PED3-027-400-14	14	
PED3-027-400-16	16	
PED3-027-400-18	18	
PED3-027-400-20	20	
PED3-027-400-25	25	
PED3-027-400-30	30	
PED3-027-400-35	35	
PED3-027-400-40	40	
PED3-027-450-10	4,50	10
PED3-027-450-12		12
PED3-027-450-14		14
PED3-027-450-16		16
PED3-027-450-18		18
PED3-027-450-20		20
PED3-027-450-25		25
PED3-027-450-30		30
PED3-027-450-35		35
PED3-027-450-40		40
PED3-027-500-10	5,00	10
PED3-027-500-12		12
PED3-027-500-14		14
PED3-027-500-16		16
PED3-027-500-18		18
PED3-027-500-20		20
PED3-027-500-25		25
PED3-027-500-30		30
PED3-027-500-35		35
PED3-027-500-40		40
PED3-027-550-10	5,50	10
PED3-027-550-12		12
PED3-027-550-14		14
PED3-027-550-16		16
PED3-027-550-18		18
PED3-027-550-20		20
PED3-027-550-25		25
PED3-027-550-30		30
PED3-027-550-35		35
PED3-027-550-40		40
PED3-027-550-45	45	
PED3-027-550-50	50	
PED3-027-600-10	6,00	10

Référence	Diamètre (mm)	Longueur (mm)
PED3-027-600-12		12
PED3-027-600-14		14
PED3-027-600-16		16
PED3-027-600-18		18
PED3-027-600-20		20
PED3-027-600-25		25
PED3-027-600-30		30
PED3-027-600-35		35
PED3-027-600-40		40
PED3-027-600-45		45
PED3-027-600-50		50

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire stérile.

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

« 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).

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. »

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Le comparateur revendiqué est les flows diverter de la gamme PIPELINE.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du flow diverter PIPELINE VANTAGE avec Shield Technology.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

03.2. DESCRIPTION

Le dispositif d'embolisation PIPELINE VANTAGE avec Shield Technology se compose d'un implant permanent associé à un système de mise en place basé sur un fil guide. Il est composé des éléments suivants :

- L'implant du dispositif d'embolisation PIPELINE VANTAGE avec SHIELD TECHNOLOGY est constitué d'un cylindre tressé en maillage composé d'alliages multiples, avec des fils en alliage de platine et de cobalt/chrome/nickel. Les fils

entremêlés du dispositif offrent une couverture métallique de la surface de la paroi artérielle d'environ 30 %. Le diamètre du dispositif déployé ou non-contracté mesure 0,25 mm de plus que le diamètre indiqué. La technologie Shield Technology est un traitement de modification de surface qui n'est pas d'origine animale ou humaine.

- Le système de mise en place basé sur un fil-guide se compose d'un fil avec un centre en acier inoxydable 304 et d'un hypotube en acier inoxydable 304L. L'implant est monté sur des composants de « regainage » en acier inoxydable 304. Une délimitation en platine-iridium est présente sur la partie distale des composants de « regainage » et est appelée repère de « regainage ». La spirale d'extrémité est composée d'un alliage de platine-tungstène. Les joints de soudure d'extrémité, distaux et proximaux sont en étain-argent. Les manchons de protection en ePTFE couvrent et protègent la portion distale du tressage. Les composants de « regainage » permettent à l'utilisateur de réintroduire l'implant dans le microcathéter.

Le dispositif PIPELINE VANTAGE avec SHIELD TECHNOLOGY est comprimé à l'intérieur d'une gaine d'introduction. Le dispositif d'embolisation PIPELINE VANTAGE avec Shield technology est conçu pour être mis en place uniquement à l'aide d'un microcathéter compatible ayant un diamètre intérieur de 0,021 pouce (0,53 mm) ou de 0,027 pouce (0,69 mm) et une longueur minimale de 135 cm.

Le flow diverter PIPELINE VANTAGE avec Shield Technology est une évolution de gamme par rapport à PIPELINE FLEX et PIPELINE FLEX avec Shield Technology. Les modifications portent sur :

- Le flow diverter :
 - Le tressage du stent entièrement en cobalt-chrome-nickel-platine par rapport à PIPELINE FLEX avec Shield Technology où seuls 25% des fils étaient en platine. Les matériaux utilisés ne sont pas modifiés entre les deux générations ;
 - La réduction du diamètre moyen des fils composant le maillage de l'implant;
 - L'ajout de deux nouveaux diamètres (5,50 et 6,00 mm) et de trois nouvelles longueurs (40, 45 et 50 mm) ;
 - Le nombre de fils de tressage, celui-ci reste similaire aux anciennes générations pour les diamètres ≤ 3,5 mm (48 fils) et est modifié pour les diamètres ≥ 4,0 mm (64 fils).
- Le système de mise en place :
 - Une modification des manchons en ePTFE qui sont réorientées, plus fins et plus souples,
 - Une modification du mécanisme de « regainage » grâce à un système permettant la rétention de l'implant dans le microcathéter lors de sa recapture ;
 - Un système de délivrance compatible avec les microcathéters 0,021" pour les implants de diamètre ≤ 3,50 mm.

Le tableau ci-dessous compare les flow diverters PIPELINE VANTAGE avec Shield Technology et les flow diverters PIPELINE FLEX et PIPELINE FLEX avec Shield Technology.

Tableau 1 Comparaison des flow diverter PIPELINE VANTAGE avec Shield Technology et les flow diverters PIPELINE FLEX et PIPELINE FLEX avec Shield Technology

Caractéristiques	PIPELINE FLEX	PIPELINE FLEX avec Shield Technology	PIPELINE VANTAGE avec Shield Technology
Implant			
Tressage	Cobalt-chrome-nickel et platine/tungstène	Cobalt-chrome-nickel et platine/tungstène	Configuration DFT : cobalt-chrome-nickel-platine
Modification de surface	-	Phosphorylcholine	Phosphorylcholine
Schéma de tressage	1-sur-2-sous-2	1-sur-2-sous-2	1-sur-2-sous-2
Diamètre	2,50 à 5,00	2,50 à 5,00	2,50 à 6,00
Nombre de fils	48 fils	48 fils	- Diamètre ≤ 3,5 mm : 48 fils - Diamètre ≥ 4,0 mm : 64

Caractéristiques	PIPELINE FLEX	PIPELINE FLEX avec Shield Technology	PIPELINE VANTAGE avec Shield Technology
			fil
Longueur	10 à 35 mm	10 à 35 mm	10 à 50 mm
Densité des pores	12-33	12-33	12-33
Système en place			
Microcathéters compatibles (pouce)	0,027	0,027	- Diamètre ≤ 3,5 mm : 0,021" - Diamètre ≥ 3,5 mm : 0,027"
Extrémité de la spirale	92% de platine / 8% de fil de tungstène	92% de platine / 8% de fil de tungstène	92% de platine / 8% de fil de tungstène
Spirale	92% de platine / 8% de fil de tungstène	92% de platine / 8% de fil de tungstène	92% de platine / 8% de fil de tungstène
Marqueur proximal	90% de platine / 10% d'iridium	90% de platine / 10% d'iridium	90% de platine / 10% d'iridium
Soudure	95% d'étain / 5% de soudure en argent	95% d'étain / 5% de soudure en argent	95% d'étain / 5% de soudure en argent
Introducteur	Tuyauterie en composite de polyimide	Tuyauterie en composite de polyimide	Tuyauterie en composite de polyimide
Mécanisme de regainage	Mécanisme de regainage	Mécanisme de regainage	Mécanisme de regainage modifié

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 PIPELINE VANTAGE avec Shield Technology sont référencés à la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 62, 21/02/2020) 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

Les données fournies dans le dossier regroupent les études fournies dans les avis relatifs à PIPELINE FLEX avec Shield Technology et les données fournies dans le dossier de renouvellement d'inscription relatif à PIPELINE FLEX. Ces études sont spécifiques à PIPELINE FLEX, PIPELINE et à PIPELINE FLEX avec Shield Technology (étude PFLEX).

Huit études étaient disponibles :

- L'analyse du sous-groupe relatif à PIPELINE du registre DIVERSION prospectif, multicentrique, observationnel (rapport d'étude) ainsi que les résultats sur la cohorte globale
- Les résultats à 5 ans de l'étude PUFs^{1, 2, 3} prospective, multicentrique non comparative,
- Les résultats avec un suivi moyen de 28 mois⁴ du registre australien rétrospectif multicentrique de Mc Auliffe⁵ et al.
- L'étude rétrospective bicentrique de Griessenauer⁶ et al avait pour objectif de comparer les flow diverters de la gamme PIPELINE et de la gamme FRED dans le traitement des anévrismes intracrâniens proximaux de l'artère carotide interne, après appariement de 55 paires d'anévrismes par score de propension.
- L'étude PFLEX⁷ prospective, simple-bras, multicentrique incluant 50 patients
- L'analyse intermédiaire de l'étude INSPIRE A de surveillance post-commercialisation multicentrique avec collecte prospective des données incluant 130 patients avec un suivi clinique à 180 jours chez 57 patients et d'imagerie chez 48 patients (rapport d'étude),
- L'étude PREMIER⁸ multicentrique avec collecte prospective des données (rapport d'étude) incluant 141 patients dont 128 éligibles à un suivi clinique à 3 ans.
- La revue de la littérature de Cagnazzo⁹ et al.

Ces données non spécifiques et décrites dans les avis de la CNEDIMTS¹⁰ relatifs à la gamme PIPELINE ne seront pas décrits dans cet avis.

Une nouvelle étude spécifique de PIPELINE FLEX avec Shield Technology est fournie.

L'étude Trivelato¹¹ et al, observationnelle multicentrique (7 centres au Brésil), avec collecte prospective des données avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de PIPELINE FLEX avec Shield Technology chez les patients ayant un anévrisme intracrânien. Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patient de tout âge ayant un anévrisme intracrânien quel que soit la localisation, taille ou morphologie,
- Patients avec un anévrisme rompu ou non rompu,

¹ Becske T, Brinjikji W, Potts MB, Kallmes DF, Shapiro M, Moran CJ, Levy EI, McDougall CG, Szikora I, Lanzino G, Woo HH, Lopes DK, Siddiqui AH, Albuquerque FC, Fiorella DJ, et al. Long-Term Clinical and Angiographic Outcomes Following Pipeline Embolization Device Treatment of Complex Internal Carotid Artery Aneurysms: Five-Year Results of the Pipeline for Uncoilable or Failed Aneurysms Trial. *Neurosurgery*. 2017;80(1):40–48.

² Becske T, Potts MB, Shapiro M, Kallmes DF, Brinjikji W, Saatci I, McDougall CG, Szikora I, Lanzino G, Moran CJ, Woo HH, Lopes DK, Berez AL, Cher DJ, Siddiqui AH, et al. Pipeline for uncoilable or failed aneurysms: 3-year follow-up results. *Journal of Neurosurgery*. 2017;127(1):81–88.

³ Sahlein DH, Fouladvand M, Becske T, Saatci I, McDougall CG, Szikora I, Lanzino G, Moran CJ, Woo HH, Lopes DK, Berez AL, Cher DJ, Siddiqui AH, Levy EI, Albuquerque FC, et al. Neuroophthalmological outcomes associated with use of the Pipeline Embolization Device: analysis of the PUFs trial results. *Journal of Neurosurgery*. 2015;123(4):897–905.

⁴ Chiu AHY, Cheung AK, Wenderoth JD, De Villiers L, Rice H, Phatouros CC, Singh TP, Phillips TJ, McAuliffe W. Long-Term Follow-Up Results following Elective Treatment of Unruptured Intracranial Aneurysms with the Pipeline Embolization Device. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 2015;36(9):1728–1734.

⁵ McAuliffe W et col. Immediate and midterm results following treatment of unruptured intracranial aneurysms with the pipeline embolization device. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012 ; 33 (1) : 164-70

⁶ Griessenauer CJ, Thomas AJ, Enriquez-Marulanda A, Deshmukh A, Jain A, Ogilvy CS, Kocer N, Engelhorn T, Möhlenbruch M, Holtmannspötter M, Janssen H, Finkenzeller T, Reith W, Sonnberger M, Buhk J-H, et al. Comparison of PED and FRED Flow Diverters for Internal Carotid Artery Aneurysms: A Propensity Score-Matched Cohort Study. *Neurosurgery*. 2018.

⁷ Martínez-Galdámez M, Lamin SM, Lagios KG, Liebig T, Ciceri EF, Chapot R, Stockx L, Chavda S, Kabbasch C, Faragò G, Nordmeyer H, Boulanger T8, Piano M, Boccardi EP. Treatment of intracranial aneurysms using the pipeline flex embolization device with shield technology: angiographic and safety outcomes at 1-year follow-up. *J Neurointerv Surg*. 2019 Apr;11(4):396-399.

⁸ Hanel RA, Kallmes DF, Lopes DK, Nelson PK, Siddiqui A, Jabbour P, Pereira VM, Szikora István I, Zaidat OO, Bettegowda C, Colby GP, Mokin M, Schirmer C, Hellinger FR, Given li C, et al. Prospective study on embolization of intracranial aneurysms with the pipeline device: the PREMIER study 1 year results. *J Neurointerv Surg*. 2020 Jan;12(1):62-66.

⁹ Cagnazzo F, Perrini P, Dargazanli C, Lefevre PH, Gasco G, Morganti R, di Carlo D, Derraz I, Riquelme C, Bonafe A, Costalat V. Treatment of Unruptured Distal Anterior Circulation Aneurysms with Flow-Diverter Stents: A Meta-Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2019 Apr;40(4):687-693.

¹⁰ Avis de la Commission du 22/09/2015 relatif au flow diverter PIPELINE FLEX, HAS ; 2015. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2571490/fr/pipeline-flex

¹¹ Trivelato FP, Wajnberg E, Rezende MTS, et al. Safety and Effectiveness of the Pipeline Flex Embolization Device With Shield Technology for the Treatment of Intracranial Aneurysms: Midterm Results From a Multicenter Study [published online ahead of print, 2019 Sep 10]. *Neurosurgery*. 2019

- Tentative de mise en place d'au moins un dispositif PIPELINE FLEX avec Shield Technology.

Le critère de jugement principal de sécurité était l'absence d'un ou plusieurs événements suivants : rupture spontanée de l'anévrisme traité, autre hémorragie intracrânienne ipsilatérale et contralatérale, infarctus cérébral et accident ischémique transitoire (AIT), apparition d'une neuropathie crânienne permanente, modification par rapport à l'inclusion des signes et symptômes liés au traitement par PIPELINE FLEX avec Shield Technology, décès neurologique.

Aucune hypothèse statistique n'était formulée.

Entre novembre 2017 et décembre 2018, 151 patients (182 anévrismes intracrâniens, âge moyen 52,7 ± 14 ans, 120 femmes/31 hommes) étaient inclus dans 7 centres. Le diamètre moyen des anévrismes était de 7,0±6,3 mm, 27 (14,8 %) anévrismes étaient larges, 7 (3,8 %) étaient géants. Cent soixante-quinze (96,2 %) anévrismes étaient non rompus, 7 anévrismes étaient rompus.

Un seul dispositif PIPELINE FLEX avec Shield Technology était utilisé chez 177 (97,3 %) patients, 2 dispositifs chez 4 (2,2 %) patients et 3 dispositifs chez 1 (0,5 %) patient. Des microspires étaient utilisées chez 31 (17 %) patients.

- Tolérance

Durant le suivi, 10 événements indésirables tels que décrits dans le critère de jugement principal de sécurité étaient rapportés. Ces événements sont décrits dans le tableau 2.

Tableau 2 : Evènements indésirables post-procédure et péri-procéduraux

Variables	N=151 patients (%)
Absence d'évènement indésirable post-procédure	141 (93,4)
Evènements indésirables post-procédure	10
Accident vasculaire cérébral mineur	3
Accident vasculaire cérébral invalidant	2
Accident ischémique transitoire	1
Hémorragie	1
Augmentation de l'effet de masse	1
Ischémie rétinienne	1
Décès	1
Complications péri-procédurales	11 (7,3%)
Dissection du vaisseau	4
Complication thromboembolique	3
Perforation du vaisseau	2
Expansion inappropriée du dispositif	2
Complication ischémique	3,3%
Thrombose intra-dispositif	2

- Efficacité

Les taux d'occlusion complètes à 6 mois et 12 mois sont décrits dans le tableau 3.

Tableau 3 : Taux d'occlusion des anévrismes (étude Trivelato et al)

Variables	N (%)
Après 6 mois de suivi	N=69 anévrismes (%)
Occlusion complète	55 (79,7 %)
Occlusion de l'artère parente	2
Sténose intra-stent*	3
Après 12 mois de suivi	N=34 anévrismes (%)
Occlusion complète	29 (85,3 %)

*1 sténose intra-stent < 25%, 1 sténose entre 25 et 50% et 1 sténose > 50%. A 1 an, 2 cas de sténose étaient améliorés et stables. Aucun symptôme lié à une sténose/occlusion du vaisseau parent n'a été observé.

L'étude Trivelato et al est une étude observationnelle non comparative. Les limites de cette étude sont les suivantes :

- le critère principal nécessaire à la formulation de l'hypothèse de l'étude n'est pas défini a priori,
- la méthode de constitution de la cohorte est insuffisamment décrite et ne permet pas d'assurer l'exhaustivité du recueil prospectif permettant de garantir que cette étude prend en compte toutes les femmes implantées dans le centre sur la période considérée.

- Le suivi en imagerie est faible, les taux d'occlusion sont rapportés pour 69 (37,9 %) anévrismes à 6 mois et 34 (18,7 %) à 1 an.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Aucune donnée spécifique de PIPELINE VANTAGE avec Shield Technology n'a été fournie.

L'étude ADVANCE (Pipeline Vantage Embolization Device With Shield Technology for Wide-Necked Intracranial Aneurysms (ADVANCE)) ayant pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité du dispositif PIPELINE VANTAGE avec Shield Technology dans le traitement des anévrismes intracrâniens non rompus à large collet, localisés au niveau de l'artère carotide interne est en cours.

04.1.1.3. ÉVÈNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÈNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Les événements indésirables recensés dans les études fournies sont détaillés dans le paragraphe Données non spécifiques.

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

PIPELINE VANTAGE avec Shield Technology est commercialisé depuis janvier 2020. Les données de matériovigilance ne sont pas spécifiques de PIPELINE VANTAGE avec Shield Technology. Selon le demandeur, entre 2015 et décembre 2019 ; ont été déclarés aux autorités compétentes pour les dispositifs de la gamme PIPELINE.

- 50 évènements en France,
- 367 évènements en Europe (hors France),
- 2 863 évènements dans le Monde (hors Europe et France).

La nature de ces évènements en France est décrite dans le tableau 4.

Tableau 4 : Nature des évènements de matériovigilance en France

Synthèse – France	2015	2016	2017	2018	2019
Résumé des données de Matériovigilance					
Nombre total d'évènements rapportés	4	15	7	14	10
Type d'évènements rapportés					
Aucun dysfonctionnement du dispositif rapporté	0	0	0	0	1
Détachement du guide d'insertion au niveau de l'hypotube situé à proximité de la soudure du guide	1	1	0	0	0
Ouverture incomplète/échec	1	0	1	1	2
Ouverture incomplète/échec au niveau distal	2	9	4	5	4
Ouverture incomplète/échec au niveau intermédiaire	0	0	0	3	0
Ouverture incomplète/échec au niveau proximal	0	1	0	2	2
Résistance lors du regainage	0	0	0	0	1
Résistance/blocage du dispositif lors du déploiement	0	4	0	1	0
Séparation/casse du guide d'insertion	0	0	1	1	0
Système de délivrance bloqué lors du retrait	0	0	1	1	0

04.1.1.4. DONNEES MANQUANTES

Les résultats définitifs de l'étude post-inscription sont manquants.

Aucune donnée spécifique à PIPELINE VANTAGE avec Shield Technology n'a été fournie. Les données disponibles concernent PIPELINE, PIPELINE FLEX et PIPELINE FLEX avec Shield Technology (versions antérieures de PIPELINE VANTAGE avec Shield Technology). La Commission accepte l'extrapolation des données portant sur PIPELINE, PIPELINE FLEX

et PIPELINE FLEX avec Shield Technology en faveur de PIPELINE VANTAGE avec Shield Technology.

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 Organisation¹² 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 américaines¹³ 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 antiagrégants.

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 complexes 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.

¹² 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

¹³ Thompson GB, MD, . Brown Jr RD, Sepideh Amin-Hanjani, Cockroft 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.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, les données fournies montrent l'intérêt du flow diverter PIPELINE VANTAGE avec Shield Technology 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). 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.

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 important¹⁴.

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]¹⁵. 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 PIPELINE VANTAGE avec Shield Technology répond 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.

Le flow diverter PIPELINE VANTAGE avec Shield Technology 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.

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.

¹⁴ 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

¹⁵ 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.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu du flow diverter PIPELINE VANTAGE avec Shield Technology 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 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 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 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.

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 AMÉLIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)

Le comparateur retenu est les flow diverters de la gamme PIPELINE.

06.2. NIVEAU(X) D'ASA

Aucune étude comparative ne permet de comparer PIPELINE VANTAGE avec Shield Technology aux autres flow diverters de la gamme PIPELINE.

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu de PIPELINE VANTAGE avec Shield Technology par rapport aux autres flows diverter de la gamme PIPELINE.

07 ETUDES COMPLEMENTAIRES DEVANT ETRE PRESENTEES A L'OCCASION DU RENOUELEMENT DE L'INSCRIPTION

Dans son avis du 16 juillet 2019, la CNEDiMTS avait subordonné le renouvellement d'inscription du flow diverter PIPELINE FLEX avec Shield Technology à la transmission des résultats des résultats d'une étude observationnelle prospective exhaustive ayant pour objectif principal d'évaluer la morbi-mortalité à 1 an.

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

Pour cette évolution de gamme, la commission ne formule pas de demande d'étude de suivi spécifique.

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

Jusqu'à la fin de prise en charge de PIPELINE FLEX avec Shield Technology (1^{er} octobre 2024)

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).

Selon les données agrégées du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) le nombre de flow diverter (tout flow diverter confondus) posés entre 2012 et 2018 est décrit dans le tableau ci-dessous.

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Nombre total de flow diverter implantés	101	328	275	334	533	562	553

Par ailleurs, dans le rapport de l'ANSM relatif à la surveillance renforcée des stents intracrâniens Flow Diverter¹⁶, selon les données fournies par les fabricants, 809 unités ont été distribuées en 2015.

La population cible ne peut pas être estimée avec précision dans les indications retenues. Cependant, selon les données du PMSI en 2018, 553 flows diverter ont été implantés.

¹⁶Surveillance renforcée des stents intracrâniens Flow Diverter (juin 2018) – Rapport. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Stents-intracranien-de-type-Flow-Diverter-surveillance-particuliere-de-l-ANSM-Point-d-Information>, ANSM 2019