

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****ONYX****Implant d'embolisation liquide**

Renouvellement d'inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 8 juin 2021

Faisant suite à l'examen du 25 mai 2021, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 8 juin 2021.

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

Fabricant : Micro Therapeutics, Inc. (Etats-Unis)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).

Indications retenues	– Embolisation des malformations artérioveineuses cérébrales ayant un nidus compact visible à l'imagerie permettant un reflux du produit dans la partie distale du vaisseau choisi pour le cathétérisme; – Embolisation des fistules artérioveineuses durales intracrâniennes
Service rendu (SR)	Suffisant
Comparateur(s) retenu(s)	colles à base de cyanoacrylate
Amélioration du Service rendu (ASR)	– Traitement des malformations artérioveineuses : ASR IV – Traitement des fistules artérioveineuses durales intracrâniennes : ASR III
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans
Données analysées	Traitement des malformations artérioveineuses : – L'étude post-inscription concernant les MAVc (protocole et rapport intermédiaire fournis) incluant 140 patients et ayant pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité d'ONYX – L'étude Singfer et al incluant 61 patients et ayant pour objectif de rapporter les résultats relatifs au traitement des MAVc non rompues par embolisation endovasculaire en première intention par ONYX, chez des patients éligibles aux critères d'inclusion de l'étude ARUBA.

	Traitement des fistules artérioveineuses dures intracrâniennes : – L'étude post-inscription concernant les FAVd (protocole et rapport fournis) incluant 116 patients et ayant pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité d'ONYX. – Deux études monocentriques : • L'étude de Vollherbst et al incluant 104 patients et ayant pour objectif d'évaluer l'influence de l'angioarchitecture de la FAVd sur le succès de l'intervention des patients traités par ONYX ainsi que le taux d'occlusion, de succès et de complications. • L'étude de Moenninghoff et al incluant 75 patients et ayant pour objectif de rapporter les taux d'occlusion, de complications et de récurrences des fistules artérioveineuses dures (FAVd) après un traitement endovasculaire par ONYX en première ligne.
Éléments conditionnant le Service rendu (SR) – Spécifications techniques – Modalités de prescription et d'utilisation	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. 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).
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune demande de mise en place d'étude post-inscription complémentaire. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les résultats finaux de l'étude post-inscription portant sur les MAVc et les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible	La population cible ne peut être estimée en l'absence de données spécifiques aux indications retenues. A titre informatif, la population rejointe est de l'ordre de 1500 patients.

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et références	4
1.3 Conditionnement	4
1.4 Revendications du demandeur	4
2. Historique du remboursement	4
3. Caractéristiques du produit	5
3.1 Marquage CE	5
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	5
3.4 Acte(s) associé(s)	5
4. Service rendu (SR)	6
4.1 Intérêt du produit	6
4.2 Intérêt de santé publique	29
4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)	32
5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)	32
5.1 Spécifications techniques minimales	32
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	32
6. Amélioration Service rendu (ASR)	32
6.1 Comparateur(s) retenu(s)	32
6.2 Niveau(x) d'ASR	32
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	33
8. Durée d'inscription proposée	33
9. Population cible	33

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – juin 2021

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

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

1.2 Modèles et références

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

	Concentration en copolymère d'alcool éthylène-vinyl	Références
ONYX 18	6%	105-7000-060
ONYX 20	6,5%	105-7000-065
ONYX 34	8%	105-7000-080

1.3 Conditionnement

Chaque conditionnement comprend :

- une ampoule de 1,5 ml d'ONYX,
- une ampoule de 1,5 ml de DMSO,
- deux seringues d'injection d'ONYX de 1 ml
- une seringue de DMSO de 1 ml.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication(s) revendiquée(s)

La demande de renouvellement d'inscription concerne les indications suivantes :

- Embolisation des malformations artérioveineuses cérébrales ayant un nidus compact visible à l'imagerie permettant un reflux du produit dans la partie distale du vaisseau choisi pour le cathétérisme ;
- Embolisation des fistules artérioveineuses durales intracrâniennes.

1.4.2 Comparateur(s) revendiqué(s)

Les comparateurs revendiqués sont les colles à base de cyanoacrylate.

1.4.3 ASR revendiquée(s)

Le demandeur revendique les améliorations de service rendu (ASR) suivantes :

- Traitement des malformations artérioveineuses : ASR IV
- Traitement des fistules artérioveineuses durales intracrâniennes : ASR III.

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la deuxième demande de renouvellement d'inscription sur la LPPR.

ONYX a été évalué pour la première fois par la Commission en 2006.

Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 09 mai 2011 (JO du 12 mai 2011)¹.

La dernière évaluation d'ONYX par la Commission date du 05 avril 2016². Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté³ du 13 octobre 2017 (JO du 17 octobre 2017). La date de fin de prise en charge est fixée au 15 mai 2021.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

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

3.2 Description

ONYX est un agent embolique liquide non adhésif composé d'un copolymère EVOH (éthylène vinyle alcool) dissout dans du DMSO (diméthylsulfoxyde) et de la poudre de tantale micronisée en suspension utilisée comme produit de contraste de visualisation sous fluoroscopie.

L'utilisation d'ONYX nécessite un microcathéter d'injection compatible avec le DMSO indiqué pour une utilisation dans le système neurovasculaire et un adaptateur d'interface seringue-cathéter fournissant une interface entre la seringue d'injection d'ONYX et le cathéter d'injection. Ces éléments ne sont pas fournis avec ONYX.

3.3 Fonctions assurées

Après l'injection intra-artérielle de ONYX, le solvant DMSO se dissipe dans le sang et les liquides interstitiels entraînant une précipitation du copolymère EVOH et du tantale en suspension in situ qui embolise le vaisseau considéré.

3.4 Acte(s) associé(s)

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 66.10, janvier 2021), les actes associés sont référencés sous le chapitre « Actes thérapeutiques sur les artères intracrâniennes ».

EASF004	Embolisation supra sélective unilatérale ou bilatérale de branche de l'artère carotide interne, par voie artérielle transcutanée
EASF014	Embolisation sélective ou hypersélective unilatérale ou bilatérale de branche de l'artère carotide interne, par voie artérielle transcutanée
EASF005	Embolisation d'une fistule artérioveineuse durale cranioencéphalique multipédiculaire, par voie artérielle et par voie veineuse transcutanées
EASF006	Embolisation d'une fistule artérioveineuse durale cranioencéphalique unipédiculaire, par voie artérielle ou veineuse transcutanée
EASF009	Embolisation d'une fistule artérioveineuse durale cranioencéphalique unipédiculaire, par voie artérielle et par voie veineuse transcutanées
EASF012	Occlusion intraluminale d'un vaisseau intracrânien, par voie vasculaire transcutanée

¹ Journal Officiel. Arrêté du 9 mai 2011 relatif à l'inscription de l'implant d'embolisation liquide Onyx de la société EV3 SAS au chapitre 1er du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale. (2011)

² Avis de la Commission du 05/04/2016 relatif à ONYX implant d'embolisation liquide, HAS ; 2021 <https://www.has-sante.fr/up-load/docs/application/pdf/2016-06/onyx.pdf>

³ Arrêté du 13 octobre 2017 portant renouvellement d'inscription des implants d'embolisation liquide ONYX et ONYX LES et des endoprothèses pour embolisation PIPELINE et PIPELINE FLEX de la société MEDTRONIC France au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale

4. Service rendu (SR)

4.1 Intérêt du produit

4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

4.1.1.1 Rappel des avis précédemment émis par la commission

Dans son avis du 03 mai 2006, la Commission s'était prononcée pour un service attendu suffisant dans le « Traitement des malformations artérioveineuses cérébrales à visée curative ou en préalable à la microchirurgie ou à la radiochirurgie. » et une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport aux colles à base de cyanoacrylate sur la base des éléments suivants :

- une étude non publiée multicentrique, avec collecte prospective des données comparant 41 patients traités par ONYX à un groupe historique traité par une colle à base de n-butyl-cyanoacrylate (n-BCA).
- Une étude contrôlée, randomisée multicentrique américaine de non-infériorité comparant ONYX à une colle à base de n-butyl-cyanoacrylate (TRUFILL) chez 108 patients⁴.
- Une étude avec collecte prospective, non comparative de Pierot⁵ et al incluant 50 patients, seuls les résultats préliminaires étaient disponibles,
- Une étude avec collecte rétrospective non comparative incluant 94 patients de Mounayer⁶ et al.

ONYX n'avait pas été inscrit sur la LPPR à l'issu de cette demande.

Dans son deuxième avis de demande d'inscription du 28 avril 2009⁷, la Commission s'était prononcée pour un service attendu suffisant dans les « Embolisation des malformations artério-veineuses cérébrales ayant un nidus compact visible à l'imagerie permettant un reflux du produit dans la partie distale du vaisseau choisi pour le cathétérisme » et « Embolisation des fistules artério-veineuses dures intracrâniennes ».

La Commission avait octroyé une ASA IV par rapport aux colles à base de cyanoacrylate pour le traitement des MAVc et une ASA III par rapport aux colles à base de cyanoacrylate pour le traitement des FAVd sur la base des éléments suivants :

⁴ Loh Y, Duckwiler GR. A prospective, multicenter, randomized trial of the Onyx liquid embolic system and *N*-butyl cyanoacrylate embolization of cerebral arteriovenous malformations. J Neurosurg [Internet]. 2010;113(4):733–41.

⁵ Pierot L, Januel AC, Herbreteau D, Barreau X, Drouineau J, Berge J, et al. Endovascular treatment of brain AVMs using Onyx: preliminary results of a prospective, multicenter study. Interventional Neuroradiology 11: 159-164, 2005.

⁶ Mounayer C, Hammami N, Piotin M, Spelle L, Benndorf G, Kessler I, et al. Nidal embolization of brain arteriovenous malformations using Onyx in 94 patients. AJNR. ; 2007 ; 28:518-2.

⁷ Haute Autorité de Santé. Avis CNEDiMTS relatif à ONYX (Medtronic), implant d'embolisation liquide. (2016).

- Dans le traitement des MAVcs : Sept études non comparatives^{8, 9, 10, 11, 12, 13, 14} incluant au total 403 patients, chez des patients ayant une MAV cérébrale traitée par embolisation seule ou en association à la chirurgie ou à la radiochirurgie.
- Dans le traitement des fistules artério-veineuses dures : 3 séries^{15, 16, 17} de cas monocentriques.)

Dans son avis de renouvellement d'inscription du 5 avril 2016¹⁸, la Commission s'était prononcée pour un service attendu suffisant dans des indications identiques à celles inscrites sur la LPPR et une ASA IV par rapport aux colles à base de cyanoacrylate pour le traitement des MAVc et une ASA III par rapport aux colles à base de cyanoacrylate pour le traitement des FAVd sur la base des éléments suivants :

- MAVc : 4 études dont 2 études prospective multicentrique, une revue de la littérature et les résultats préliminaires de l'étude post-inscription demandée par la Commission dans son avis du 28/04/2009^{Erreur ! Signet non défini.}.
- FAVd : 2 études rétrospectives monocentriques et les résultats préliminaires de l'étude post-inscription demandée par la Commission dans son avis du 28/04/2009^{Erreur ! Signet non défini.}.

La commission avait subordonné le renouvellement à la transmission des résultats des résultats de 2 études de suivi spécifiques :

- Pour les MAVcs, d'une étude observationnelle prospective, multicentrique chez les patients traités par ONYX ou par les colles à base de cyanoacrylates. Cette étude devait avoir pour objectif d'évaluer la morbi-mortalité à 1 mois du traitement des MAVcs et le taux d'occlusion de la MAVc 1 an après embolisation seule.
- Pour les FAVd, d'une étude observationnelle prospective, multicentrique chez les patients traités par ONYX. Cette étude devait avoir pour objectif d'évaluer la morbi-mortalité à 1 mois du traitement des FAVds et le taux de guérison à 1 an évalué par les résultats anatomiques à 1 an (mesurés par angiographie).

4.1.1.2 Données spécifiques

Malformations artérioveineuses cérébrales (MAVc)

Deux études spécifiques ont été fournies et analysées :

- L'étude post-inscription concernant les MAVc (protocole et rapport intermédiaire fournis) portant sur 140 patients et visant à évaluer la sécurité et l'efficacité d'ONYX,

8 Song D, Leng B, Gu Y, Zhu W, Xu B, Chen X, et al. Clinical Analysis of 50 cases of BAVM embolization with Onyx, a novel liquid embolic agent. Interv Neuroradiol. 2005;11:179-84.

9 Leonardi M, Simonetti L, Cenni P, Raffi L. Brain AVM Embolization with Onyx: Analysis of treatment in 34 patients. Interv Neuroradiol. 2005;11:185-204.

10 Perez-Higueras A, Rossi Lopez R, Quinones Tapia D. Endovascular treatment of cerebral AVM : our experience with Onyx. Interv Neuroradiol. 2005; 11:141-57.

11 Weber W, Kis B, Siekmann R, Jans P, Laumer R, Kühne D. Preoperative embolization of intracranial arteriovenous malformations with Onyx. Neurosurg. 2007;61:244-54.

12 Van Rooij WJ, Sluzewski M, Beute GN. Brain AVM embolization with Onyx. AJNR. 2007 ;28:172-7.

13 Katsaridis V, Papagiannaki C, Aimar E. Curative embolization of cerebral arteriovenous malformations (AVMs) with Onyx in 101 patients. Neuroradiol. 2008 ;50:589-97

14 Panagiotopoulos V1, Gizewski E, Asgari S, Regel J, Forsting M, Wanke I. Embolization of intracranial arteriovenous malformations with ethylene-vinyl alcohol copolymer (Onyx). AJNR Am J Neuroradiol. 2009 Jan;30(1):99-106.

15 Cognard C, Januel AC, Silva NA, Tall P. Endovascular treatment of intracranial dural arteriovenous fistulas with cortical venous drainage: new management using Onyx. AJNR. 2008 Feb;29(2):235-41.

16 Nogueira RG, Dabus G, Rabinov JD, Eskey CJ, Ogilvy CS, Hirsch JA et al. Preliminary experience with Onyx embolization for the treatment of intracranial dural arteriovenous fistulas. AJNR. 2008 Jan;29(1):91-7. Epub 2007 Nov 1

17 Lv Xianli, Jiang C, Li Y, Wu Z. Results and complications of transarterial embolization of intracranial dural arteriovenous fistulas using Onyx – 18. J Neurosurg. 2008 ;109:1083-90.

18 Haute Autorité de Santé. Avis CNEDiMTS relatif à ONYX (Medtronic), implant d'embolisation liquide. (2016).

- L'étude de Singfer et al¹⁹ incluant 61 patients et ayant pour objectif de rapporter les résultats relatifs au traitement des MAVc non rompues par embolisation endovasculaire en première intention par ONYX, chez des patients éligibles aux critères d'inclusion de l'étude ARUBA²⁰.

Étude 1 : Étude post-inscription

L'objectif de cette étude avec collecte prospective des données, multicentrique, observationnelle, non randomisée, simple bras et en ouvert était d'évaluer la sécurité à 1 mois après chaque séance d'embolisation et la guérison à :

- 12 mois après la dernière embolisation pour les traitements complets ou achevés ;
- 12 mois après l'intervention complémentaire en cas de traitement complémentaire par neurochirurgie ;
- 36 mois après l'intervention complémentaire en cas de traitement complémentaire par radiochirurgie.

Les critères d'inclusion étaient :

- Patients ayant une MAVc (non déjà traitée) pouvant être traitée par embolisation par ONYX associé ou non à une colle à base de cyanoacrylates
- Les patients âgés d'au moins 6 ans.

Les critères de jugement principaux étaient :

- Critère de sécurité : nombre d'événements indésirables liés à la procédure ou au dispositif à 1 mois après chaque séance d'embolisation.
- Critères d'efficacité
 - Taux de guérison à 12 mois après la dernière embolisation en cas de traitement complet ou achevé
 - Taux de guérison à 12 mois post-intervention complémentaire, en cas de traitement complémentaire par neurochirurgie
 - Taux de guérison à 36 mois post-intervention complémentaire, en cas de traitement complémentaire requis par radiochirurgie.

Les taux de guérison étaient évalués par angiographie selon 3 stades :

- Guérison à 100 %, aucun retour veineux précoce résiduel,
- Occlusion subtotale à 99 %, persistance d'un retour veineux sur la veine principale de drainage sans nidus résiduel visible,
- Occlusion incomplète.

La guérison était évaluée par un corelab indépendant.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- L'évaluation neurologique, mesurée par le score du mRS tout au long de l'étude, comparé au score mRS prétraitement
- La performance technique définie par le volume d'ONYX injecté lors de chaque embolisation et le nombre de séances d'embolisation nécessaires jusqu'à la dernière embolisation
- La réduction du volume de la MAVc, mesurée par angiographie immédiatement après la dernière embolisation, comparé au volume de la MAVc en prétraitement (en %)

¹⁹ Singfer U, Hemelsoet D, Vanlangenhove P, Martens F, Verbeke L, Van Roost D et al « Unruptured Brain Arteriovenous Malformations : Primary ONYX Embolization in ARUBA (A Randomized Trial of Unruptured Brain Arteriovenous Malformations) -Eligible Patients ». Stroke 48, no 12 (2017) : 3393-96.

²⁰ Mohr JP, Parides MK, Stapf C, Moquete E, Moy CS, Overbey JR, et al ; International ARUBA Investigators. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformation. (ARUBA) : à multicentre, non-blinded, randomised trial. Lancet. 2014 ;383 :614–621.

- La réduction du volume de la MAVc, mesurée par angiographie 12 mois après la dernière embolisation (si traitement par embolisation seule) comparé au volume de la MAVc en prétraitement (en %)
- En cas de traitement additionnel, la réduction du volume de la MAVc, mesurée par angiographie après l'intervention complémentaire, à 12 mois dans le cadre d'une neurochirurgie ou à 36 mois dans le cadre d'une radiothérapie, comparé au volume de la MAVc en prétraitement (en %).

Tous les patients traités avec ONYX et ayant une MAVc non déjà traitée devaient être inclus dans l'étude. Le calcul de la taille de l'échantillon prévoyait l'inclusion de 150 patients²¹ en France sur une période 1 an.

Le 19 décembre 2016, le comité scientifique a décidé de réduire le nombre de patients à inclure à 140 au lieu de 150 patients en raison des difficultés d'inclusion liées aux résultats de l'étude ARUBA²⁰.

Parmi les 529 patients traités pour une MAVc, 291 patients n'avaient pas été traités avec ONYX, 73 patients traités avec ONYX n'avaient pas été inclus²². Cent-soixante-cinq patients étaient inclus, parmi ceux-ci 25 patients n'avaient pas été traités par ONYX durant la procédure et étaient sortis de l'étude.

Cent quarante patients dans 16 centres français²³, ont été inclus soit 212 procédures d'embolisation avec 140 MAVc. La distribution selon le protocole de traitement est la suivante :

- 87 patients ont été traités par ONYX seul
- 21 patients ont été traités par ONYX + neurochirurgie
- 32 patients ont été traités par ONYX + radiothérapie.

Au moment de l'analyse, 5 patients étaient perdus de vue dans le groupe embolisation, 7 patients étaient sortis de l'étude et 3 patients étaient décédés. À la suite de l'élargissement de la période d'inclusion, les données concernant les patients ayant reçu une radiochirurgie comme traitement complémentaire ne sont pas disponibles pour l'ensemble de ces patients. Les résultats du dernier patient inclus étant attendus pour mai 2021, le rapport d'étude final complet sera disponible fin 2021. L'ensemble des données étant disponible chez 108/140 patients à ce jour, un rapport intermédiaire a donc été fourni.

Ainsi, les résultats sont disponibles pour :

- 140 patients concernant les résultats de sécurité
- 73 patients traités par ONYX seul : 3 décès, 5 perdus de vue et 6 sortis d'étude
- 20 patients traités par ONYX et neurochirurgie : 1 patient décédé

Ces données permettent de répondre à la demande formulée par la Commission pour le renouvellement d'ONYX.

La durée de suivi des patients selon le protocole de traitement était :

- ONYX seul : suivi jusqu'à 12 mois après la dernière embolisation (maximum 7 procédures)
- ONYX + neurochirurgie : suivi jusqu'à 12 mois après le traitement complémentaire par neurochirurgie

²¹ 360 patients devraient bénéficier d'au moins une embolisation dans le but de traiter une MAVc avec ONYX. En prenant en compte les patients précédemment traités pour leur MAVc soit par embolisation et/ou chirurgie et les patients refusant de participer à l'étude, 150 patients devaient être inclus dans l'étude

²² Sur les 73 patients non inclus : 70% vivaient à l'étranger ou trop loin pour être suivi, 5% ont refusé de participer à l'étude, 8% étaient déjà traités, 4% sont décédés avant le consentement et 13% non précisé.

²³ 33 centres de neuroradiologie traitant des MAVc au moment de l'étude et 30 centres pouvant inclure. 29 centres ont été invités à participer à l'étude et 22 ont accepté. Les raisons de refus de participation des 7 centres étaient : 2 centres n'utilisant pas Onyx ou ne traitant pas les MAVc, 2 pour manque de moyens pour la gestion de l'étude (absence de technicien d'études cliniques ou refus du chef de service), 1 pour autres registres ou projets industriels déjà en cours dans le centre, 2 pour considérations personnelles (pas de rôle dans Clinical Events Committee, investigateur membre du « Core Laboratory »). Au final, 16 centres ont participé à l'étude car 4 centres n'ont pas screené ou inclus de patients et 2 centres ont participé au screening mais n'ont pas inclus de patients.

- ONYX + radiothérapie : suivi jusqu'à 36 mois après le traitement complémentaire par radiothérapie

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion sont décrites dans le tableau 1.

Tableau 1: principales caractéristiques à patients à l'inclusion dans l'étude

	N=140 patients
Age moyen $\pm$ écart-type (en années)	41,4 $\pm$ 15,9 [40,0]
Homme	84 (60,0%)
Antécédents médicaux	
– Troubles de la coagulation	8 (5,7%)
– Autres antécédents médicaux	72 (51,4%)
– Prise d'antiplaquettaires	5 (3,6%)
– Prise d'anticoagulants	6 (4,3%)
– Aucun antécédent	64 (45,7%)
Patient ayant des symptômes	85 (60,7%)
– Maux de tête (sans lien avec une hémorragie)	31/85 (36,5%)
– Crise d'épilepsie	17/85 (20,0%)
– Hypertension intracrânienne	5/85 (5,9%)
– Autres symptômes	38/85 (44,7%)
– Déficit neurologique progressif (sans lien avec une hémorragie)	35/85 (41,2%)

Les principales caractéristiques angiographiques des MAVc à l'inclusion sont décrites dans le tableau 2.

Tableau 2 : principales caractéristiques angiographiques des MAVc des patients à l'inclusion dans l'étude

	N=140 patients
Localisation	40 (28,6%)
– Frontale	40 (28,6%)
– Temporale	26 (18,6%)
– Pariétale	14 (10,0%)
– Occipitale	2 (1,4%)
– Intraventriculaire	4 (2,9%)
– Corps calleux	13 (9,3%)
– Cervelet	3 (2,1%)
– Glande basale	4 (2,9%)
– Thalamus	2 (1,4%)
– Plancher cérébral	2 (1,4%)
– Autre localisation	2 (1,4%)
Taille de la MAVc	
< 3 cm	106 (75,7%)
3 à 6 cm	34 (24,3%)
MAVc rompues	90 (64,3%)
Nombre d'artères nourricières principales	
1	28 (20,0%)
2	45 (32,1%)

≥ 3	67 (47,9%)
Présence d'anévrisme	57 (40,7%)
Drainage veineux	
– Profond	21 (15,0%)
– Superficiel et profond	28 (20,0%)
– Superficiel	91 (65,0%)
Présence d'anévrisme veineux	32 (22,9%)
Nombre de veines de drainage	
1	63 (45,0%)
2	46 (32,9%)
≥ 3	31 (22,1%)
Présence de sténose veineuse	18 (12,9%)
Présence directe d'une ou plusieurs fistules artérioveineuses	12 (8,6%)

Quatre-vingt-dix-huit patients avaient effectué une seule séance d'embolisation, 24 avaient 2 séances d'embolisation, 3 patients 4 séances, 1 patient 5 séances, 1 patient 6 séances et 1 patient 7 séances.

Pour la première procédure d'embolisation, ONYX était utilisée en association avec un autre dispositif d'embolisation : colle de cyanoacrylate (31/140 (26,4 %)), microspires (5/140 (3,6 %)).

➔ Critères d'efficacité :

– Critère de jugement principal

Le taux de guérison des patients à 12 mois en fonction du traitement reçu (ONYX seul ou associé à la neurochirurgie) est décrit dans le tableau 3.

Tableau 3 : taux de guérison à 12 mois en fonction du traitement par ONYX ou associé à la neurochirurgie

Taux de guérison à 12 mois	Traitement par ONYX seul n=73	Traitement par ONYX + neurochirurgie n=18
Occlusion complète / guérison à 100%	58 (79,5 %)	17 (94,4 %)
Occlusion subtotalaire à 99%	5 (6,8 %)	1 (5,6 %)
Occlusion incomplète	10 (13,7 %)	0 (0 %)

– Évaluation neurologique

L'évolution du score mRS des patients au cours du suivi post embolisation par rapport à l'inclusion est reprise dans le tableau 4.

Tableau 4 : Évolution du score mRS des patients au cours du suivi

	Inclusion N=140	Sortie d'hospitalisation N=138	1 mois N=110	12 mois N=73	Dernière visite N=139
mRS 0	53 (37,9%)	66 (47,8%)	56 (50,9%)	50 (58,5%)	85 (61,2%)
mRS 1	48 (34,3%)	43 (31,2%)	33 (30,0%)	13 (17,8%)	31 (22,3%)
mRS 2	14 (10,0%)	8 (5,8%)	10 (9,1%)	5 (6,8%)	8 (5,8%)
mRS 3	5 (3,6%)	6 (4,3%)	7 (6,4%)	1 (1,4%)	4 (2,9%)

mRS 4	11 (7,9%)	12 (8,7%)	4 (3,6%)	3 (4,1%)	7 (5,0%)
mRS 5	9 (6,4%)	1 (0,7%)	0 (0,0%)	0 (0%)	1 (0,7%)
mRS 6	0 (0,0%)	2 (1,4%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)	3 (2,2%)

Chez les patients traités par ONYX seul, 3 patients ayant un score mRS (0-2) à l'inclusion avaient un score mRS (3 – 5) au cours du suivi, 39 patients avaient un score mRS stable et 13 patients ayant un score mRS à l'inclusion avaient un score mRS 0-2 au cours du suivi.

– Performance technique

Le volume moyen d'ONYX utilisé, ainsi que les taux d'occlusion par séance étaient rapportés dans le tableau 5.

Tableau 5 : taux d'occlusion et volume d'ONYX utilisé par séance d'embolisation

	Séance 1 n=140	Séance 2 n=42	Séance 3 n=18	Séance 4 n=6	Séance 5 n=3	Séance 6 n=2	Séance 7 n=1
Volume injecté d'ONYX (ml)	2,1 ±1,7 (n=138)	1,7 ±1,7 (n=31)	0,9 ±0,7 (n=13)	2,3 ±2,2 (n=5)	1,5 ±1,6 (n=2)	8,4 (n=1)	0,6 (n=1)
Occlusion complète	58 (41,4%)	7 (16,7%)	2 (11,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (50,0%)	0 (0,0%)
Occlusion subtotale	7 (5,0%)	0 (0,0%)	1 (5,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Occlusion in-complète	75 (53,6%)	35 (83,3%)	15 (83,3%)	6 (100%)	3 (100%)	1 (50,0%)	1 (100%)

– Réduction du volume de la MAVc

Le taux de réduction du volume de la MAVc selon le traitement reçu (ONYX seul ou associé à la neurochirurgie) est repris dans le tableau 6.

Tableau 6 : Taux de réduction du volume de la MAVc selon le traitement reçu (ONYX seul ou associé à la neurochirurgie)

	Embolisation par ONYX seul	Embolisation par ONYX + neuro-chirurgie
Réduction après dernière embolisation	98,3% ± 8,2 (n=73)	78,8% ± 32,9 (n=20)
Réduction après 12 mois après la dernière embolisation	93,7% ± 20,4 (n=71)	100,0% ± 0,2 (n=18)

➔ Critères de sécurité :

– Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal de sécurité est rapporté dans le tableau 7.

Tableau 7 : Évènements indésirables rapportés après chaque séance d'embolisation

	Séance 1 n=140	Séance 2 n=42	Séance 3 n=18	Séance 4 n=6	Séance 5 n=3	Séance 6 n=2	Séance 7 n=1
--	-------------------	------------------	------------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------

Évènements indésirables liés au dispositif ou à la procédure à 1 mois	42 (30,0%)	11 (26,2%)	2 (11,1%)	1 (16,7%)	0 (0,0%)	1 (50,0%)	0 (0%)
Évènements neurologiques liés au dispositif ou à la procédure graves à 1 mois	11 (7.9%)	4 (9.5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

➔ Évènements indésirables :

- Les différents évènements indésirables rapportés à 1 mois, puis entre 1 et 12 mois après l'embolisation sont rapportés dans les tableaux 8 et 9.

Tableau 8 : évènements indésirables rapportés 1 mois après embolisation

A 1 mois	N=212 procédures
Total des EI liés au dispositif et/ou à la procédure	57 (26,9%)
EI non neurologique	19 (9,0%)
— Liés uniquement à la procédure	19
— Lié uniquement au dispositif	0
— Liés au dispositif et la procédure	0
EI neurologique	38 (17,9%)
— Liés uniquement à la procédure	30 (26,9%)
— Lié uniquement au dispositif	0 (0,0%)
— Liés à ONYX et la procédure	8 (3,8%)
Total des EIG liés à la procédure et/ou au dispositif	15 (7,1%)
— Liés uniquement à la procédure	10 (4,7%)
— Lié uniquement au dispositif	0 (0,0%)
— Liés au dispositif et la procédure	5 (2,4%)
EI grave neurologique	15 (7,1%)
— EI grave d'origine hémorragique	13 (6,1%)
— EI grave d'origine ischémique	2 (0,9%)
Décès	3

Tableau 9 : évènements indésirables rapportés entre 1 et 12 mois après embolisation

entre 1 mois 12 mois	N=212 procédures
Évènements indésirables	8
EI grave neurologique	1
EI liés à la procédure et/ou au dispositif	8
— Liés uniquement à la procédure	7
— Lié uniquement au dispositif	0
— Liés au dispositif et la procédure	1

- Mortalité :

Trois décès sont survenus lors de cette étude :

- 1 hématome cérébral (à J0 de la 2ème séance d'embolisation), lié à la procédure et possible-ment lié à ONYX.
- 1 cancer du côlon (à J340 après neurochirurgie), non lié à la procédure et/ou ONYX.
- 1 hématome cérébral (à J43 après embolisation), non lié à la procédure et/ou ONYX.

Il s'agit d'une étude dont les limites résident notamment dans l'absence d'exhaustivité des patients inclus (16/30 centres ont participé à l'étude. Vingt-neuf centres ont été invités à participer) 7 centres ont refusé de participer, 4 centres n'ont pas sélectionnés ou inclus des patients et 2 centres ont participé au screening mais n'ont pas inclus des patients. Dans les centres participants, 73 patients traités avec ONYX n'avaient pas été sélectionnés et inclus dans l'étude.

Étude 2 : Singfer et al., 2017¹⁹

L'étude de Singfer et al, bicentrique, avec collecte rétrospective des données avait pour objectif de rapporter les résultats relatifs au traitement des malformations artérioveineuses cérébrales non rompues par embolisation endovasculaire en première intention par ONYX, chez des patients éligibles aux critères d'inclusion de l'étude ARUBA²⁰.

Les critères d'inclusion correspondent à ceux de l'étude ARUBA²⁰ et étaient les suivants :

- Patients âgés de plus de 18 ans
- Patients avec une MAVc non rompue traités par ONYX en première intention

Les critères de non-inclusion étaient les suivants :

- MAVc présentant des signes d'hémorragie récente ou antérieure
- Patient ayant déjà été traité pour une MAVc (endovasculaire, chirurgical, radiothérapie)
- Patient ayant une MAVc jugée incurable ou avec une maladie vasculaire ou cérébrale concomitante qui interfère avec / ou contre-indique tout type de traitement interventionnel (sténose / occlusion de l'artère du cou, chirurgie cérébrale antérieure / radiothérapie pour d'autres raisons)
- Patient ayant une valeur initiale de Rankin (mRS) ≥ 2
- Patient ayant une maladie concomitante réduisant l'espérance de vie à moins de 10 ans
- Patient ayant des MAVc à foyers multiples
- Patient ayant toute forme de fistules artério-veineuses ou vertébrales
- Diagnostic antérieur de : malformation de type Galen, malformation caverneuse, fistule artério-veineuse dure, malformation veineuse, syndrome neurocutané tel qu'une angiomatose cérébro-rétinienne (von Hippel-Lindau), un syndrome encéphalo-trigéminal (Sturge-Weber) ou un syndrome de Wyburn-Mason, MAVc dans le contexte de changements de type moya-moya et télangiectasie hémorragique héréditaire (Rendu-Osler-Weber)

Le critère de jugement principal était l'état clinique du patient selon le score mRS à la dernière date de suivi.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- Les décès ou accident vasculaire symptomatique lié la présence d'une MAVc non rompue.
- Le taux d'occlusion de la MAVc

Tous les patients ayant des profils identiques aux patients inclus dans l'étude ARUBA et traités par embolisation entre février 2001 et octobre 2014 étaient inclus dans l'étude.

Soixante et un patients consécutifs étaient inclus dans cette étude selon une répartition de traitement suivante :

- Traitement par ONYX seul : 25 patients (41 %)
- Traitement par ONYX puis radiochirurgie stéréotaxique : 35 patients (57 %)
- Traitement par ONYX puis chirurgie (résection microchirurgicale) : 1 patient (2 %).

La durée moyenne de suivi des patients était de 71,5 mois (interquartile 29 – 91). Quatre patients étaient perdus de vue.

Les principales caractéristiques des patients et des MAVc sont décrites dans le tableau 10 :

Tableau 10 : Principales caractéristiques des patients et des MAVc à l'inclusion de l'étude

	Étude Singfer N=61	Étude ARUBA N=223
Age moyen	38 ±11	44 ±12
Homme	32 (53%)	130 (58%)
Signes d'appel		
– Crise d'épilepsie	25 (41%)	95 (43%)
– Maux de tête	19 (31%)	115 (52%)
– Déficit focal	5 (8%)	31 (14%)
– Asymptomatique	9 (15%)	94 (42%)
Score mRS		
– 0	16 (26%)	107 (48%)
– 1	45 (74%)	116 (52%)
Score Spetzler-Martin		
– I	11 (18%)	65 (29%)
– II	20 (33%)	71 (32%)
– III	21 (34%)	62 (28%)
– IV	8 (13%)	23 (10%)
– V	1 (2%)	
Diamètre du nidus < 3 cm	26 (31%)	138 (62%)
Localisation interpellante	31 (51%)	105 (47%)
Drainage veineux profond	20 (33%)	75 (34%)
MAVc unilobaire	52 (85%)	203 (91%)

Les résultats du critère de jugement principal relatifs à l'évolution du score mRS à l'inclusion et à la dernière date de suivi sont décrits dans le tableau 11 :

Tableau 11 : Évolution du score mRS à l'inclusion et à la dernière date de suivi

	À l'inclusion n=61	A la dernière date de suivi n=61
mRS 0	16 (26,2%)	29 (47,5%)
mRS 1	45 (73,8%)	18 (29,5%)
mRS 2	0	9 (14,8%)
mRS 6 (décès)	0	5 (8,2%)

Les résultats du critère de jugement secondaires sont repris dans le tableau 12 :

Tableau 12 : Résultats des critères de jugement secondaires

	N= 61
Cause de Décès	5 (8,2%)
– Hémorragie intracrânienne intervenue dans les 30 jours après embo- lisation en vue de traiter la MAVc	2
– AVC hémorragique après radiochirurgie stéréotaxique	2
– Infarctus du myocarde sans lien avec le traitement de la MAVc (score mRS à 1 avant le décès)	1

AVC symptomatique ou décès lié à la présence d'une MAVc ou à l'intervention	12 (19,7%) [9,7- 29,6] %
Taux de succès sur le plan angiographique (n=57)	44 (77,2%) [66,3-88,1] %
Taux d'occlusion avec ONYX seul	29,8% (valeur absolue non renseignée)
Taux d'occlusion avec ONYX associé à la radiochirurgie	73,7% (valeur absolue non renseignée)

→ Évènements indésirables :

Les évènements indésirables rapportés au cours de l'étude sont décrits dans le tableau 13.

Tableau 13 : Évènements indésirables rapportés au cours de l'étude

	N=61
Taux annuel de rupture hémorragique	2,67%
Taux de mortalité péri-procédurale	3%

Il s'agit d'une étude dont les limites résident notamment dans :

- *le caractère observationnel et la collecte rétrospective des données.*
- *Les critères d'exclusion des patients étaient multiples pouvant introduire un biais de sélection des patients,*
- *Aucune hypothèse statistique n'était définie a priori,*
- *Pour certains critères seuls les pourcentages étaient disponibles*

Fistules artérioveineuses dures intracrâniennes (FAVd)

Trois études ont été fournies et analysées :

- L'étude post-inscription concernant les FAVd (protocole et rapport fournis) portant sur 116 patients et visant à évaluer la sécurité et l'efficacité d'ONYX.
- Deux études avec collecte rétrospective des données, monocentriques :
- l'étude Vollherbst et al.²⁴ incluant 104 patients et ayant pour objectif de rapporter les résultats chez des patients ayant une FAVd et traités par ONYX.
- l'étude de Moenninghoff et al.²⁵ incluant 75 patients et ayant pour objectif d'étudier les taux d'occlusion, de complications et de récurrences des fistules artérioveineuses dures (FAVd) après un traitement endovasculaire par ONYX en première ligne.

Étude 1 : Étude post-inscription

L'étude post-inscription avec collecte prospective des données, multicentrique, non randomisée, simple bras, en ouvert et observationnelle avait pour objectif d'évaluer la morbi mortalité à 1, 3 et 6 mois après la dernière embolisation avec ONYX (associé ou non à d'autres produits d'embolisation tels que les colles à base de cyanoacrylates, coils, ballon ou autres), dans le traitement des FAVd.

²⁴ Vollherbst DF, Herweh C, Schönerberger S, Seker F, Nagel S, Ringleb PA, Bendszus M, Möhlenbruch MA. The Influence of Angioarchitectural Features on the Success of Endovascular Embolization of Cranial Dural Arteriovenous Fistulas with Onyx. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2019 Dec ;40(12) :2130-2136.

²⁵ Moenninghoff, C, Pohl E, Deuschl C, Wrede K, Jabbarli R, Radbruch A et al. Outcomes After Onyx Embolization as Primary Treatment for Cranial Dural Arteriovenous Fistula in the Past Decade. *Acad. Radiol.* 27, e123–e131 (2020).

Les critères d'inclusions étaient les suivants :

- Patient dont l'âge ≥ 18 ans
- Patient présentant une FAVd intracrânienne n'ayant jamais été traitée et pouvant être prise en charge par embolisation par ONYX, associé ou non à d'autres produits d'embolisation.

Les critères de jugement principaux réunissaient des critères d'efficacité et de sécurité étaient les suivants :

- Critère d'efficacité :
 - État clinique neurologique (amélioré/stable/dégradé) et score mRS du patient 1 mois après le premier et dernier traitement par embolisation, comparé à son état pré-traitement à l'inclusion.
 - Niveau de guérison (occlusion complète, shunt résiduel $\leq$ IIa, shunt résiduel $>$ IIa, échec) à 3-6 mois après la dernière embolisation.
- Critère de sécurité : Nombre d'événements indésirables liés au dispositif ou à la procédure (ayant entraîné un décès ou non) à 1 mois après embolisation seule.

Les critères de jugement secondaires réunissaient également des critères d'efficacité et de sécurité :

- Critères d'efficacité
 - État clinique neurologique (amélioré/stable/dégradé) et score mRS du patient 12 mois après le premier et dernier traitement par embolisation, par rapport à son état pré-traitement à l'inclusion.
 - Amélioration de la qualité de vie du patient (questionnaire de qualité de vie EuroQoL) évaluée par l'évolution des symptômes présents de l'inclusion à 3-6 mois après la première et la dernière session du traitement par embolisation.
- Critères de sécurité
 - Nombre d'événements indésirables liés au dispositif ou à la procédure (ayant entraîné un décès ou non) entre 1 et 6 mois après embolisation seule.
 - Nombre d'événements indésirables liés au dispositif ou à la procédure (ayant entraîné un décès ou non) entre 6 et 12 mois après l'embolisation seule.

Il était prévu d'inclure dans la cohorte tous les centres utilisant ONYX. Le calcul de la taille de l'échantillon prévoyait l'inclusion de 110 patients minimum avec une interprétation possible des résultats et conclusion sur les critères de jugements principaux avec 100 patients. La taille de l'échantillon ($n = 100$ patients) correspondait à la moitié des patients susceptibles de bénéficier d'ONYX pour le traitement des FAVd par an.

Parmi les 170²⁶ patients consécutifs sélectionnés dans 25 centres²⁷, 116 patients (121 FAVds) étaient inclus. Une embolisation par ONYX n'avait pas été réalisée chez 1 patient. Parmi les 115 patients analysés, 100 patients ont été traités au cours d'une seule procédure par ONYX et 15 patients ont nécessité deux procédures (traités par ONYX ou non lors de la deuxième procédure).

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion sont décrites dans le tableau 14.

Tableau 14 : Principales caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude

	N=116 patients
Age (en années)	58,7 $\pm$ 15,8 [22,0 ; 83,0]
Hommes	63 (54,3%)

²⁶ 54 patients n'avaient pas été inclus : 38 patients n'étaient pas traités par ONYX et 16 patients ne répondaient pas aux critères d'inclusion

²⁷ Parmi les 30 centres de neuroradiologie interventionnelle, seuls 25 centres ont participé à l'étude. Les raisons de non-participation de ces 5 centres n'ont pas été documentées.

Nombre de FAVds à traiter par patient	
1	107 (92,2%)
2	8 (6,9%)
3	1 (0,9%)
Nombres de FAVds traités par ONYX seul ou combiné à d'autres traitements en procédure 1	
1	111 (95,7%)
2	5 (4,3%)
Symptômes cliniques	24 (20,7%)
— Hémorragie intracrânienne	8 (6,9%)
— Infarctus veineux	107 (92,2%)
— Autres symptômes	5 (4,3%)
— Asymptomatique (découverte fortuite)	
Facteurs de risque	8 (6,9%)
— Thrombophlébite cérébrale	11 (9,5%)
— Traumatisme crânien	2 (1,7%)
— Chirurgie de la tête	4 (3,4%)
— Contraception hormonal/ oestroprogestatif per os	0 (0,0%)
— Traitement hormonal oestroprogestatif	4 (3,4%)
— Problèmes de coagulation	5 (4,3%)
— Otites/sinusites/mastôidites	5 (4,3%)
— Phlébite	5 (4,3%)
— Autres	50 (43,1%)
Score mRS	
0	26(22,4%)
1	63 (54,3%)
2	11 (9,5%)
3	6 (5,2%)
4	5 (4,3%)
5	5 (4,3%)
6	0 (0,0%)

Les caractéristiques angiographiques des fistules des patients selon la classification de Cognard sont décrites dans le tableau 15 ci-dessous :

Tableau 15 : Caractéristiques des fistules à l'inclusion selon la classification de Cognard

	N=120
Type I	21 (17,5%)
Type IIa	17 (14,5%)
Type IIb	17 (14,5%)
Type IIa+b	12 (10%)
Type III	28 (23,3%)
Type IV	22 (18,3%)
Type V	3 (2,5%)

ONYX était utilisé au cours de 138/141 (97,9 %) des procédures (lors de la première séance) et au cours de 14/15 (93,3 %) procédures au cours de la 2^{ème} séance. Le volume moyen d'ONYX utilisé au cours de la première séance était de $2,4 \pm 2,7$ (n = 127) ml et de $1,7 \pm 2,6$ ml au cours de la seconde procédure.

Le suivi clinique s'étendait de 1 à 12 mois et le suivi angiographique à 3 et 6 mois.

Les résultats des critères de jugement principaux sont décrits en suivant.

➔ Critères d'efficacité

- Statut neurologique à 1 mois = critère de jugement principal

Le statut neurologique des patients 1 mois après la procédure est décrit dans le tableau 16.

Tableau 16 : Évolution du statut neurologique des patients 1 mois après procédure

État neurologique	A 1 mois post-procédure ¹ N=89	A 1 mois post-procédure ² N=11
Améliorée	24 (27 %)	5 (45,5%)
Stable	62 (69,7%)	6 (54,5%)
Dégradé	1 (1,1%)	0
Décès	2 (2,2%)	0

1 après la première embolisation : à 1 mois, 24 patients ont manqué leur visite et 2 patients sont décédés. A 1 an, 8 patients ont manqué leur visite et 3 patients sont décédés

2 après la deuxième embolisation : à 1 mois, 24 patients ont manqué leur visite et aucun patient n'est décédé. A 1 an, aucun patient n'a manqué sa visite et aucun patient n'est décédé.

- Score mRS

L'évolution du score mRS des patients à l'inclusion et 1 mois après le premier et dernier traitement est reprise dans le tableau 17.

Tableau 17 : Évolution du score mRS à l'inclusion et 1 mois après le premier et dernier traitement.

Score mRS	À l'inclusion N=115	A 1 mois après le premier traitement N=89	A 1 mois après la dernière pro- cédure N=91
0	25 (21,7%)	59 (66,3%)	60 (65,9%)
1	63 (54,8%)	21 (23,6%)	21 (23,1%)
2	11 (9,6%)	1 (1,1%)	3 (3,3%)
3	6 (5,2%)	3 (3,4%)	2 (2,2%)
4	5 (4,3%)	2 (2,2%)	2 (2,2%)
5	5 (4,3%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)
6	0 (0,0%)	2 (2,2%)	2 (2,2%)

- Guérison

Le taux de guérison des patients selon des caractéristiques angiographiques à 3-6 mois après la dernière embolisation est décrit dans le tableau 18.

Tableau 18 : taux de guérison des patients à 3-6 mois après la dernière embolisation (évaluation par un Core Lab)

	Résultats angiographiques à 3-6 mois après la dernière embolisation*
--	--

	N=105 fistules
Guérison / Occlusion complète	88 (83,8%)
Shunt résiduel ≤ IIa	10 (9,5%)
Shunt résiduel > IIa	6 (5,7%)
Échec thérapeutique	1 (1,0%)

*après la première embolisation : à 3-6 mois : 2 patients ont manqué leur visite et 2 patients sont décédés. Pour les patients ayant nécessité deux embolisations : à 3-6 mois : 2 patients ont manqué leur visite et 2 patients sont décédés

→ Critère de sécurité

Le nombre d'événements indésirables liés au dispositif ou à la procédure (ayant entraîné un décès ou non) à 1 mois après embolisation seule (critère de jugement principal) était de 31 événements adjudiqués par le CEC chez 20/116 (17,2 %) patients.

Les différents événements indésirables rapportés 1 mois après l'embolisation sont décrits dans le tableau 19 suivant.

Tableau 19 : Événements indésirables 1 mois après embolisation

	N=116 patients (%) [nombre d'événements]
Événements indésirables liés à la procédure ou au dispositif	20 (17,2%) [31]
Événements indésirables liés à la procédure	20 (17,2%) [30]
Événements indésirables liés au dispositif	13 (11,2%) [21]
Événements indésirables graves liés à la procédure ou au dispositif	11 (9,5%) [17]
Événements indésirables graves liés à la procédure	10 (8,6%) [16]
Événements indésirables graves liés au dispositif	6 (5,2%) [10]
Décès liés à la procédure ou au dispositif	1 (0,9%) [1]
Décès liés à la procédure	1 (0,9%) [1]
Décès liés au dispositif	0

Les résultats des critères de jugement secondaires sont décrits en suivant.

- Critères d'efficacité
- État neurologique à 12 mois

L'évolution de l'état neurologique des patients 12 mois après embolisation est reprise dans le tableau 20.

Tableau 20 : Évolution de l'état neurologique des patients 12 mois après embolisation

État neurologique	A 12 mois post-procédure 1 N=104
Améliorée	30 (28,6%)
Stable	73 (69,5%)
Dégradé	1 (1,0%)
Décès	1 (1,0%)

– Score mRS

L'évolution du score mRS à 12 mois après la première embolisation par rapport à l'inclusion est reprise dans le tableau 21.

Tableau 21 : Évolution du score mRS 12 mois après la première embolisation par rapport au score à l'inclusion

Score mRS	À l'inclusion N=105	12 mois après la procédure 1 N=105
0	21 (20,0%)	77 (73,3%)
1	61 (58,1%)	18 (17,1%)
2	10 (9,5%)	4 (3,8%)
3	6 (5,7%)	3 (2,9%)
4	3 (2,9%)	2 (1,9%)
5	4 (3,8%)	0 (0,0%)
6	0 (0,0%)	1 (1,0%)

– Évaluation qualité de vie

La qualité de vie était évaluée à l'aide du questionnaire EuroQol quality of life survey (EQ-5D). Les résultats relatifs à l'échelle visuelle analogique et aux 5 dimensions de l'échelle EQ-5D sont décrits dans les tableaux 22 et 23.

Tableau 22 : Taux de réponse au questionnaire de mesure de la qualité de vie et score de santé au cours du suivi par rapport à l'inclusion

Critères de mesure de la qualité de vie	À l'inclusion n=116 (%)	A 3-6 mois après la procédure 1 n=106 (%)	A 3-6 mois après la procédure 2 n=13 (%)
Questionnaires remplis	72 (62,1%)	63 (59,4%)	6 (46,2%)
Score de santé, moyenne	70,5 ± 20,9 (77,5) [10,0 ; 100,0]	81,3 ± 20,4 (90,0) [15,0 ; 100,0]	84,2 ± 20,1 (92,5) [50,0 ; 100,0]

Tableau 23 : Taux de satisfaction ressentie par les patients relatif à la qualité de vie

	% de satisfaction ressentie par les patients
Mobilité	80 % (55/68)
Autonomie	86,2 % (59/68)
Activités du quotidien	73,8 % (51/68)
Pas de douleurs ou d'inconfort	50,8 % (33/68)
Pas d'anxiété ou de dépression	55,4 % (37/68)

➔ Critères de sécurité

– Évènements indésirables entre 1 et 6 mois après embolisation seule

Les évènements indésirables rapportés sont décrits dans les tableaux 24, 25, 26 et 27.

Tableau 24 : Évènements indésirables rapportés entre 1 et 6 mois après embolisation seule

Type d'évènements	N=116 patients (%) [nombres d'évènements]
-------------------	--

Évènements indésirables liés à la procédure ou au dispositif	5 (4,3%) [10]
Évènements indésirables liés à la procédure	5 (4,3%) [10]
Évènements indésirables liés au dispositif	2 (1,7%) [6]
Évènements indésirables graves liés à la procédure ou au dispositif	3 (2,6%) [6]
Évènements indésirables graves liés à la procédure	3 (2,6%) [6]
Évènements indésirables graves liés au dispositif	1 (0,9%) [3]
Décès liés à la procédure ou au dispositif	0
Décès liés à la procédure	0
Décès liés au dispositif	0

- Évènements indésirables entre 6 et 12 mois après embolisation seule

Tableau 25 : Évènements indésirables rapportés entre 6 et 12 mois après embolisation seule

Type d'évènements	N=116 patients (%) [nombres d'évènements]
Évènements indésirables liés au dispositif	1 (0,9%) [1]

- Évènements indésirables à 12 mois :

Les évènements indésirables à 12 mois sont rapportés dans les tableaux 26 et 27.

Tableau 26 : Évènements indésirables rapportés à 12 mois

Évènements indésirables	N=116 patients (%) [nombre d'EIs]
Total des EI	56 (48,3%) [121]
EI liés au dispositif ou à la procédure	25 (21,6%) [42]
EI liés au dispositif – Cécité – Paralysie des nerfs crâniens – Trouble de l'attention – AVC ischémique – Trouble sensoriel	16 (13,8%) [28] 2 (1,7%) 2 (1,7%) 2 (1,7%) 2 (1,7%) 2 (1,7%)
EI liés à au dispositif seul – Déficit de l'attention (classé comme douteux) – Acouphène (classé comme probable)	2 (1,7%) [2] 1 [1] 1 [1]
EI non liés au dispositif – Maux de tête – Infection urinaire	45 (38,8%) [92] 7 (6%) 5 (4,3%)
EI liés à la procédure – Cécité – Complication vasculaire – Paralysie des nerfs crâniens – AVC ischémique – Trouble sensoriel – Alopécie	24 (20,7%) [40] 2 (1,7%) 2 (1,7%) 2 (1,7%) 2 (1,7%) 2 (1,7%) 2 (1,7%)

Tableau 27 : Événements indésirables graves rapportés à 12 mois

Événements indésirables graves	N=116 (%) [nombre d'EIG]
Total EIG	26 (22,4%) [50]
– Embolie pulmonaire	2 (1,7%) [2]
– Insuffisance rénale	2 (1,7%) [2]
– Trouble de l'attention	2 (1,7%) [2]
– Infection urinaire	2 (1,7%) [2]
EIG liés au dispositif ± à la procédure	14 (12,1%) [23]
EIG liés au dispositif seul	7 (6%) [13]
EIG liés à la procédure	13 (11,2%) [22]
AVC ischémique	1
Décès	3 1 décès lié à la procédure (arrêt cardiaque) et 2 événements non liés à la procédure ou au dispositif (choc hémorragique et accident de vélo)

Il s'agit d'une étude dont les limites résident notamment dans :

- La sélection des patients seuls 25/30 centres de neuroradiologies ont participé à l'étude.

Étude 2 : Vollherbst et al²⁴

L'étude de Vollherbst *et al* monocentrique avec collecte prospective des données, avait pour objectif de rapporter les résultats chez des patients ayant une FAVd et traités par ONYX.

Le critère d'inclusion était les patients ayant un diagnostic de FAVd traités par embolisation endovasculaire avec ONYX.

Aucun critère de jugement principal n'a été identifié.

Les critères de jugement étaient multiples et comprenaient :

- Taux d'occlusion complète, évalué après la dernière intervention définie :
- soit par angiographie avec une occlusion complète visible 6 mois après la dernière intervention,
- soit par IRM réalisé à la sortie d'hospitalisation puis pendant la période de suivi ;
- Taux d'occlusion angiographique complète globale, défini comme le taux d'occlusion complète à la dernière date de suivi ;
- Succès de traitement, défini comme :
- Une rémission complète des symptômes pour les FAVd de bas grade (absence de reflux veineux cortical : Cognard I-IIa) ;
- Occlusion complète pour les FAVd de haut grade (présence d'un reflux veineux cortical / Cognard IIa+b à IV) ;
- État clinique du patient, défini par le score mRS à la sortie de l'hôpital et à 6 mois après intervention ;
- Complications per et post-opératoires (asymptomatiques, transitoires ou permanents).

Entre octobre 2008 et juin 2019, parmi les 190 patients ayant une FAVd et traités par voie endovasculaire, 104 patients traités avec ONYX étaient inclus correspondant à 110 FAVd. Quatre-vingt-six patients n'étaient pas inclus dans les raisons suivantes ; embolisation avec des coils seuls (n = 48),

embolisation par un autre agent d'embolisation liquide (n = 24), embolisation avec des particules (n = 7), autre traitement (n = 7).

La durée de suivi moyen était de 23,6 mois $\pm$ 23,5.

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion sont décrites en suivant :

Tableau 28 : Principales caractéristiques des patients à l'inclusion de l'étude

	N = 104 patients
Ratio homme/femme	2 : 5
Age (moyenne)	57,4 $\pm$ 13,0 ans
Symptômes au diagnostic	93,3 %
Maux de tête	38 (36,5%)
Acouphènes	34 (32,7%)
Symptômes oculaires	13 (12,5%)
Hémorragie intracrânienne	28 (26,9%)
Congestion cérébrale veineuse	21 (20,2%)

Les caractéristiques angiographiques des fistules des patients sont décrites ci-dessous :

Tableau 29 : Principales caractéristiques angiographiques des fistules à l'inclusion de l'étude

	N=110
Cognard	
Type I	21 (17,5%)
Type IIa	17 (14,5%)
Type IIb	17 (14,5%)
Type IIa+b	12 (10%)
Type III	28 (23,3%)
Type IV	22 (18,3%)
Type V	3 (2,5%)
Borden	
Type I	19 (17,3%)
Type II	11 (10,9%)
Type III	79 (71,8%)
FAVds avec <10 artères nourricières	56 (50,9%)
Territoire nourricier	
Artère méningée moyenne	96 (87,3%)
Artère occipitale	83 (75,5%)
Artère carotide interne (branches dures)	41 (37,3%)
Artère vertébrale	41 (37,3%)
Artère temporale superficielle	32 (29,1%)
Artère pharyngienne ascendante	27 (24,5%)

Concernant les caractéristiques de la procédure, 103 sur 132 procédures n'ont nécessité que d'une seule embolisation, 24 (18,2%) ont nécessité de deux embolisations et 4 (3,0%) ont nécessité de 3 embolisations.

➔ Occlusion, succès et taux de récurrences complications après la dernière intervention

Les taux d'occlusion, de succès et de complications sont décrits dans le tableau 30.

Tableau 30 : Taux d'occlusion, succès et complications après la dernière intervention

	N=110 FAVds (%)
Taux d'occlusion complète	
Initiale	86 (78,2%)
Spontanée après occlusion endovasculaire partielle	14 (12,7%)
Taux d'occlusion complète global à la dernière date de suivi	100 (90,9%)
Récurrence après occlusion complète	4 (3,6%)
Retraitement par ONYX	3
Retraitement par ligature (chirurgie)	1
Résultats cliniques	
Score mRS avant embolisation	0,8 ± 0,9
Score mRS après embolisation, à la sortie d'hospitalisation	0,7 ± 1,1
Score mRS post embolisation, 6 mois après le traitement	0,4 ± 0,9
Symptômes post embolisation	
Rémission symptomatique complète	73 (66,4%)
Soulagement	32 (29,1%)
Stabilisation	3 (2,7%)
Aggravation	2 (1,8%)
Succès du traitement	90 (81,8%)

– Complications après la dernière intervention

Le taux de complication global était de 11 (8,3%) fistules : 6 (4,5 %) étaient asymptomatiques, 3 (2,3 %) étaient transitoires symptomatiques et 2 étaient permanentes.

Deux décès étaient rapportés suite à une hémorragie cérébrale étendue.

Étude 3 : Moenninghoff et al²⁵

L'étude Moenninghoff avec collecte rétrospective des données, monocentrique avait pour objectif de rapporter les taux d'occlusion, de complications et de récurrences des fistules artérioveineuses dures (FAVd) après un traitement endovasculaire par ONYX en première ligne.

Les critères d'inclusion étaient tous les patients recevant ONYX en première intention pour une FAVd de grade 1-5 selon la classification Cognard.

Les critères de jugement étaient :

- l'occlusion complète définie par une occlusion de l'artère nourricière, avec une pénétration et une occlusion proximale de la veine drainante.
- ou fistule résiduelle après une première embolisation endovasculaire

Entre janvier 2008 et avril 2018, 75 patients (41 (55 %) hommes, âge moyen 56 (23 – 83 ans) ayant une FAVd (grade 1-5 selon la classification Cognard) traitée par ONYX en première intention étaient inclus.

La durée de suivi des patients n'était pas précisée et 45 patients (60%) avaient un suivi post-interventionnel après le séjour à l'hôpital.

Les caractéristiques angiographiques des fistules des patients sont décrites ci-dessous :

Tableau 31 : Principales caractéristiques angiographiques des fistules à l'inclusion

	N=75
Cognard	
Type I	6 (8%)
Type IIa	14 (18,7%)
Type IIb	4 (5,3%)
Type IIa+b	13 (17,3%)
Type III	4 (5,3%)
Type IV	32 (42,7%)
Type V	2 (2,7%)
Nombre d'artères nourricières (médiane, écart type)	3 [1-7]
Localisation de la FAVd le long du sinus transverse et/ou sigmoïde	50,7%

Quatre-vingt-seize procédures d'embolisation étaient réalisées. Quinze patients (20%) avaient nécessité une embolisation par ONYX avec ballon et 12 (16%) patients une embolisation par coils. Sept (9 %) patients avaient nécessité un traitement chirurgical.

Le taux d'occlusion, de récurrence après embolisation est décrit dans le tableau 34.

Tableau 32 : taux d'occlusion, de récurrence après embolisation

	N = 75 patients
Occlusion complète dès la première embolisation	45 (60%)
Fistule résiduelle	27 (36%)
Occlusion complète après les embolisations effectuées	58 (77%)
Récurrences (FAVd type III et IV)	3 (4%)
Occlusion complète post chirurgie	5 sur 7 patients
Réfractaires à l'embolisation (FAVd type IIa)	4

– Complications :

Le nombre d'évènements indésirables est rapportés dans le tableau 35.

Tableau 35 : Évènements indésirables rapportés au cours du suivi

	N = 75 patients
Liées à la procédure	6 (8%)

Complications neurologiques permanentes	4
– Infarctus veineux accompagné d'une hémorragie cérébrale	3
– Hémiparésie liée à un infarctus situé au niveau de l'artère cérébrale moyenne	1
Complications transitoires post embolisation	3
– Paralysies nerfs faciaux	2
– Infarctus cérébelleux	1

Les limites des études de Moenninghoff et al et de Vollherbst sont les suivantes :

- l'étude est monocentrique avec un recueil rétrospectif ou prospectif des données,
- la méthode de constitution de la cohorte est insuffisamment décrite et ne permet pas d'assurer l'exhaustivité du recueil des patient implantés

4.1.1.3 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables survenus dans les études sont détaillés dans le paragraphe relatif aux nouvelles données cliniques (cf. supra).

Matéiovigilance

Selon le demandeur, les données de matéiovigilance rapportées à la fois au niveau français, européen et mondial pour ONYX entre 2015 à 2019 étaient les suivantes :

- France : les principales occurrences relevées concernent : des événements relatifs à la procédure (n=5), des migrations de l'implant après embolisation (n=3), mauvaise visualisation d'ONYX (n=3), complications post-procédure (n=2) et séparation/déplacement de l'implant lors du retrait du cathéter (n=2).
- Europe (hors France) : les principales occurrences relevées concernent : des complications post procédure (n=25), migration de l'implant après embolisation (n=20), obturation du cathéter par ONYX (n=15), événements relatifs à la procédure (n=15), contrôle du reflux incohérent (n=4) et mauvaise visualisation d'ONYX (n=3).
- Monde (hors Europe) : les principales occurrences relevées concernent : des complications post procédure (n=153), événements relatifs à la procédure (n=117), obturation du cathéter par ONYX (n=67), migration de l'implant après embolisation (n=28), mauvaise visualisation d'ONYX (n=19) et extravasation d'ONYUX pendant la procédure (n=14).

4.1.1.4 Bilan des données

Au final, par rapport à la précédente évaluation :

- dans les MAVc : 2 nouvelles études spécifiques d'ONYX ont été retenues, dont les résultats intermédiaires de l'étude post-inscription incluant 140 patients ayant une MAVc (non traitée). Au total, 212 procédures ont été réalisées avec 140 MAVc dont la taille était supérieure à 3 cm dans 75,7% des cas dans 16 centres de neuroradiologie. 87 patients étaient traités par ONYX seul. Parmi les 73/87 (83,9 %) patients ayant terminé le suivi, 58 patients avaient une occlusion complète. 57 d'évènements (dont 38 événements neurologiques dont 15 événements indésirables graves) indésirables liés à procédure ou au dispositif à 1 mois. Entre 1 mois et 12 mois, 8 événements indésirables liés au dispositif au à la procédure étaient rapportés.

- dans les FAVd : 3 nouvelles études spécifiques d'ONYX ont été retenues, dont les résultats de l'étude post-inscription incluant 110 patients ayant une FAVd non traitée. Les patients inclus n'avaient majoritairement qu'une seule FAVd (92,2%) dont les caractéristiques étaient assez disparates selon la classification de Cognard et un score mRS égal à 2 en moyenne (54,3%). Le taux d'occlusion complète était de 83,8% (88/105 fistules) à 3-6 mois après la première procédure. Un mois après la première procédure et après la seconde procédure, 69.7% (62/89) et 54.5% (6/11) patients étaient cliniquement stable, 27.0% (24/89) et 45.5% (5/11) patients présentaient une amélioration de leur statut neurologique et 1.1% (1/89) et 0% (0/11) avaient une aggravation de leur statut neurologique/. Trois décès étaient rapportés. Le nombre de patients ayant un évènement indésirable grave lié au dispositif ou à la procédure étaient respectivement de 9,5 % (11/116 patients) et de 12,1% (14/116 patients) à 1 an.
- Les résultats des études fournies par le demandeur concernant les MAVc et FAVd ne remettent pas en cause l'efficacité et la sécurité d'ONYX retenues lors de sa précédente évaluation.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Les malformations artério-veineuses cérébrales peuvent être prises en charge au moyen de 4 options thérapeutiques :

- Abstention et surveillance,
- Excision chirurgicale (microchirurgie),
- Embolisation vasculaire,
- Radio-chirurgie stéréotaxique.

En fonction des situations cliniques rencontrées, ces quatre options peuvent être utilisées seules ou combinées entre elles^{28,29}.

Le traitement des MAVcs a pour objectif d'oblitérer la malformation afin de prévenir ou d'éviter le risque hémorragique et les symptômes associés aux MAVcs (épilepsie, céphalées, déficit fonctionnel). Une élimination sub-totale de la malformation ne confère aucune protection contre une hémorragie ultérieure.

Le choix de l'option thérapeutique pour une MAVc^{30, 31} doit tenir compte dans tous les cas :

- de l'âge du patient ;
- du mode de révélation de la malformation (hémorragie, épilepsie, céphalées, découverte fortuite) ;
- de la situation clinique du patient ;
- des caractéristiques topographiques de la MAVc (superficielle ou profonde), de la forme, du volume, de l'angio-architecture et de l'expertise de l'équipe dans les différentes techniques ;
- de l'existence éventuelle de facteurs de risque hémorragique (anévrisme péri ou intranidal, plicature veineuse, etc.) ;
- de l'espérance de vie du patient.

Les emboles liquides sont les implants de référence dans le traitement par embolisation des MAVcs³¹. Il en existe 2 grands types :

²⁸ Ogilvy CS. et al. Recommendations for the management of intracranial arteriovenous malformations: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Stroke Association. *Stroke* 2001 ; 32 : 1458-1471

²⁹ Derdeyn, C. P. et al. Management of Brain Arteriovenous Malformations : A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 48, (2017)

³⁰ « Place de l'Irradiation intracrânienne en conditions stéréotaxiques (radiochirurgie et radiothérapie stéréotaxique dans le traitement de pathologies non cancéreuses les malformations artério-veineuses, rapport HAS 2011. mailto:http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201112/rapport_tome_iv_radiotherapie_malformations_arterieveineuses_cerebrales_cm.pdf

³¹ Eskey, C. J. et al. Indications for the Performance of Intracranial Endovascular Neurointerventional Procedures : A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 137, (2018)

- les agents d'embolisation liquide agissant par précipitation (ONYX),
- les liquides polymérisables (colles à base de n-butyl-cyanoacrylate).

Les autres implants d'embolisation solides (microspires, ballonnets), les microsphères, ne sont pas habituellement utilisés dans les MAVcs.

Fistules artérioveineuses dures intracrâniennes

En fonction du type de drainage veineux, le traitement a soit un but symptomatique visant à supprimer ou diminuer l'intensité d'un symptôme, soit un but préventif visant à éviter la survenue ou la récurrence d'un accident neurologique central. Un traitement préventif nécessite d'obtenir la cure anatomique de la fistule, ce qui n'est pas toujours nécessaire lorsque le traitement est à visée symptomatique³².

La décision thérapeutique dépendra du statut clinique du patient³¹.

Les traitements disponibles sont :

- le traitement chirurgical : il n'est indiqué que pour des fistules de faible débit se drainant directement dans une veine leptoméningée,
- le traitement par radio-chirurgie stéréotaxique : elle est très peu utilisée,
- l'embolisation : soit par voie artérielle (occlusion des communications artérioveineuses en injectant différents matériaux d'embolisation dans les artères afférentes), soit par voie veineuse (occlusion du compartiment veineux dans lequel converge les communications artério-veineuses).
- l'abstention thérapeutique.

Les agents d'embolisation peuvent être :

- les agents d'embolisation liquide agissant par précipitation (ONYX),
- les liquides polymérisables (colles à base de n-butyl-cyanoacrylate).

En conclusion, la Commission considère que le dispositif d'embolisation ONYX a une place dans la prise en charge des fistules artérioveineuses dures intracrâniennes et des malformations artérioveineuses cérébrales.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Les données disponibles confirment l'intérêt de l'implant d'embolisation ONYX pour l'embolisation des malformations artério-veineuses cérébrales dont l'angio-architecture le permet (le nidus est compact et visible à l'imagerie, le reflux d'ONYX le long du cathéter dans l'artère afférente est possible) et pour l'embolisation des fistules artérioveineuses dures intracrâniennes.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

Malformations artério-veineuses cérébrales

Les malformations artério-veineuses cérébrales (MAVcs) sont des lésions considérées comme congénitales comportant un réseau vasculaire ou nidus, alimenté par un ou plusieurs pédicules artériels et drainé par une ou plusieurs veines. Le risque lié à cette MAVc est avant tout de nature hémorragique.

Le risque évolutif dépend en grande partie du mode de découverte de la lésion. Lorsque la MAVc est découverte fortuitement ou à l'occasion de symptômes autres que ceux d'une hémorragie, le risque de

³² Houdart E ; et al. Les fistules artérioveineuses dures intracrâniennes, La lettre du neurologue, 2003 vols 7, n°10 : 335 – 339.

saignement serait de 2 à 3 % l'année de la découverte, et de 30 % au bout de 10 ans³³. Les données issues d'une méta-analyse sur données individuelles rapportent un risque hémorragique global de 2,3 % IC95 % [2,0 – 2,7 %] par an sur une période de 10 ans. Ce risque était de 1,3 % IC95 % [1,0 – 1,7 %] pour les MAVc non rompues et de 4,8 % IC95 % [3,9 – 5,9 %] pour les MAVc initialement rompues²⁷.

Épilepsie (20% des cas) et hémorragie intracrânienne (60% des cas) sont les principales traductions cliniques de la présence d'une MAVc. Dans 15 % des lésions, la malformation découverte est asymptomatique³⁴.

Au total les MAVcs sont considérées comme responsables de 1 à 2% des accidents vasculaires cérébraux.

Fistules artérioveineuses dures intracrâniennes

Les fistules artérioveineuses dures (FAVd) intracrâniennes sont définies comme des communications artérioveineuses siégeant dans l'épaisseur de la dure-mère du crâne, entre des artères dures et des sinus durs, des veines méningées ou des veines corticales.

Le risque évolutif de ces fistules dépend du type de drainage veineux. Les lésions provoquant des symptômes oculaires, des acouphènes pulsatiles, des bruits et/ou des déficits localisés des nerfs crâniens sont considérées comme bénignes ; en revanche, les lésions à l'origine d'hémorragies intracrâniennes et de déficits neurologiques non hémorragiques sont considérées comme agressives.

La classification des fistules artérioveineuses dures cérébrales retenue est celle décrite par Cognard et al³⁵. Elle est fonction du drainage veineux de la malformation. On distingue :

- Les fistules de type I (41 %) se drainent directement dans un sinus dans le sens normal du flux. Elles se présentent par des symptômes mineurs (acouphènes pulsatiles synchrones avec les battements cardiaques et cédant à la compression rétro-auriculaire (artère occipitale), parfois céphalées, sans risque hémorragique)
- Les fistules de type II se drainent aussi dans un sinus, mais gênent le retour encéphalique de façon globale ou locale :
 - Type II/a (13 %) : ces fistules se drainent directement dans un sinus mais soit du fait d'une sténose ou d'une occlusion du sinus en aval, soit du fait d'un très haut débit, le retour veineux s'effectue à contre-courant dans le sinus transverse controlatéral, le sinus droit ou le sinus longitudinal supérieur. Ceci peut provoquer une gêne au drainage veineux de l'encéphale et entraîner une symptomatologie d'hypertension intracrânienne : céphalées, éclipses visuelles, baisse de l'acuité visuelle parfois dramatique, diplopie par atteinte du VI, œdème papillaire et/ou atrophie optique.
 - Type II/b (5 %) : elles se drainent dans un sinus puis dans des veines corticales. Il existe souvent une occlusion du sinus en aval de la fistule mais parfois aussi en amont et les veines corticales constituent alors la seule issue veineuse. Elles entraînent des risques de symptômes neurologiques focaux par hyperpression veineuse dans le territoire cérébral drainé par la ou les veine(s) artérialisée(s). Ces symptômes sont soit fonctionnels (crise comitiale par hyperpression veineuse), soit ischémiques (déficit par infarctus veineux), soit hémorragiques (10 % des cas).

³³ Evaluation clinique et économique de la radiochirurgie intra-cranienne en conditions stéréotaxiques. ANAES - mai 2000

³⁴ Al-Shahi R, Warlow C. A systematic review of the frequency and prognosis of arteriovenous malformations of the brain in adults. Brain 2001 ; 124 :1900-1926

³⁵ C Cognard, YP Gobin, L Pierot et al, Cerebral Dural arteriovenous fistulas :clinical and angiographic correlation with a revised classification of venous drainage, Radiology 1995 ; 194 : 671 – 680

- Type II/a+b (9%) : le retour veineux s'effectue à contre-courant dans les sinus et dans les veines corticales. Cinquante-trois pourcent des cas présentent une hypertension intracrânienne, une hémorragie, un déficit neurologique ou des crises comitiales.
- Les fistules durales de type III (12 %) et IV (14 %) se drainent directement dans une veine corticale. Elles peuvent être situées dans la paroi d'un sinus dural ou à distance des sinus durs (fistule de l'étage antérieur de la base du crâne, de la tente du cervelet, du trou occipital). La présence d'anomalie de la veine de drainage (ectasies et sténoses) définit les FAVd de type IV. 76 % des cas présentent un symptôme grave ou menaçant et 33 % une hémorragie pour les FAVd de type III et 97 % des patients ont un symptôme grave ou menaçant et 70 % une hémorragie pour les FAVd de type IV.
- Enfin, les fistules durales de type V se drainent dans des veines spinales. Le risque hémorragique et neurologique est similaire à celui des fistules durales de type III ou IV. Cinquante pourcents des patients ont une myélopathie progressive.

Les MAVc et les FAVd sont des pathologies graves à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie. Elles engagent le pronostic vital.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

Malformations artérioveineuses cérébrales

L'incidence et la prévalence des malformations artério-veineuses cérébrales ne sont pas connues précisément.

La prévalence des MAVcs est difficile à estimer : l'étude rétrospective menée en Ecosse estimait la prévalence à 18 pour 100 000 habitants³⁶.

L'incidence des MAVc est comprise entre 1,1 et 1,3 pour 100 000 patients par an^{37, 38}

- L'incidence des MAVcs estimée dans l'étude de cohorte rétrospective menée en Ecosse³⁹ est comprise entre 1,12/100 000 habitants et 1,13 et 1,23/100 000 habitants par an.
- L'incidence estimée dans l'étude The New York Islands AVM Study⁴⁰ était de 1,34 / 100 000 habitants/an.

Les taux d'incidences des autres symptômes associés à des MAVcs non rompues sont inconnus⁴¹.

Fistules artérioveineuses durales intracrâniennes

Elles représentent environ 10 à 15 % de toutes les anomalies artérioveineuses intracrâniennes⁴².

4.2.3 Impact

ONYX répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

³⁶ Al-Shahi R, Fang JS, Lewis SC, Warlow CP. Prevalence of adults with brain arteriovenous malformations : a community based study in Scotland using capture-recapture analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002 Nov ;73(5) :547-51. doi : 10.1136/jnnp.73.5.547. PMID : 12397149 ; PMCID: PMC1738119.

³⁷ Van Rooij WJ, Sluzewski M, Beute GN. Brain AVM embolization with Onyx. AJNR. 2007 ;28 :172-7.

³⁸ Brown RD, Wiebers DO, Torner JC et al. Frequency of intracranial hemorrhage as a presenting symptom and subtype analysis a population-based study of intracranial vascular malformations in Olmsted County, Minnesota. J Neurosurg. 1996 ; 85 ;

³⁹ Al-Shahi, Stapf c, The prognosis and treatment of arteriovenous malformations of the brain. Practical Neurology, 2005, 5, 194 – 205 ;

⁴⁰ Stapf C., Mast H., Sciacca RR, Berenstein A. et al The New York Islands AVM Study : Design, Study Progress and initial results. Stroke 2003 ; 34 ; e29 – e33.

⁴¹ Stapf C. The neurology of cerebral arteriovenous malformations. Rev Neurol 2006 ; 162 : 12, 1189 – 1203.

⁴² Ng PP, Higashida RT, Cullen S., Malek R., Halbach VV et al. Endovascular strategies for carotid cavernous and intracerebral dural arteriovenous fistulas. Neurosurg Focus 2003 15 (4)

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

ONYX présente un intérêt pour la santé publique, compte tenu de leur action sur les malformations artérioveineuses cérébrales et les fistules artérioveineuses durales intracrâniennes, qui sont des maladies graves.

4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu d'ONYX est suffisant pour le renouvellement d'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale dans les indications suivantes :

- embolisation des malformations artérioveineuses cérébrales ayant un nidus compact visible à l'imagerie permettant un reflux du produit dans la partie distale du vaisseau choisi pour le cathétérisme
- embolisation des fistules artérioveineuses durales intracrâniennes.

5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)

5.1 Spécifications techniques minimales

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

5.2 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).

6. Amélioration Service rendu (ASR)

6.1 Comparateur(s) retenu(s)

Les colles à base de n-butyl-cyanoacrylate et ONYX étant les seuls implants d'embolisation liquides par précipitation disponibles, les comparateurs retenus sont les colles à base de cyanoacrylates.

6.2 Niveau(x) d'ASR

Les résultats (intermédiaires pour l'une d'entre elle) des études post-inscription ne remettent pas en cause le rapport bénéfice/risque et de ce fait le précédent avis de la commission.

La Commission s'est prononcée pour :

- une amélioration du Service rendu mineure (ASR IV) du dispositif d'embolisation ONYX par rapport aux colles à base de cyanoacrylate dans le traitement des malformations artérioveineuses cérébrales.
- une amélioration du Service rendu modérée (ASR III) du dispositif d'embolisation ONYX par rapport aux colles à base de cyanoacrylate dans le traitement des fistules artérioveineuses dures intracrâniennes.

7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

Aucune demande de mise en place d'étude post-inscription complémentaire. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les résultats finaux de l'étude post-inscription portant sur les MAVc et les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

8. Durée d'inscription proposée

5 ans

9. Population cible

La population cible représente le nombre de patients susceptibles de bénéficier de l'implant d'embolisation liquide ONYX. Son estimation est habituellement réalisée en prenant en compte d'une part, les données épidémiologiques aux pathologies visées par l'emploi de ces dispositifs et d'autre part, leur place dans la stratégie thérapeutique.

Dans le cas de ces dispositifs, il n'existe pas de donnée épidémiologique spécifique dans la littérature relative aux indications retenues.

La population rejointe peut être estimée à partir des données du PMSI :

	2015	2016	2017	2018	2019
MAVc : EASF004, EASF014, EASF012	969	973	863	971	939
FAVd : EASF005, EASF006, EASF009, EASF015	454	476	511	513	593

Ces données prennent en compte le nombre de procédures réalisées par an, il est à noter que plusieurs sessions d'embolisation sont nécessaires pour traiter un patient.

À titre informatif, les données de l'ATIH, résumant le nombre de flacons d'ONYX et d'ONYX LES utilisés (sans distinction des indications périphériques ou centrales) entre 2015 et 2019 dans les établissements publics et privés sont décrites dans le tableau ci-dessous :

Dispositif	2015		2016		2017		2018		2019	
	Public	Privé	Public	Privé	Public	Privé	Public	Privé	Public	Privé
Implant d'embolisation	2 862	200	3 669	444	2 995	872	2 813	899	2 945	921

liquide, ONYX 18 ou ONYX LES 18										
Implant d'embolisation liquide, ONYX 20	100	0	58	0	93	0	49	0	37	0
Implant d'embolisation liquide, ONYX 34 ou ONYX LES 34	618	331	866	614	946	811	967	598	1006	516
Total	3 580	531	4 593	1 058	4 034	1 683	3 829	1 497	3 988	1 437

La population cible ne peut être estimée en l'absence de données spécifiques aux indications retenues. À titre informatif, la population rejointe est de l'ordre de 1500 patients.

ONYX, 8 juin 2021

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr