

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

13 avril 2021

Faisant suite à l'examen du 13/04/2021, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 13/04/2021.

CONCLUSIONS

ONYX LES, implant d'embolisation liquide

Demandeur : MEDTRONIC France S.A.S.

Fabricant : MEDTRONIC France S.A.S.

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 3)

Indications retenues :	▶ Embolisation des hémoptysies massives et/ou récidivantes, lorsque l'embolisation ne peut pas être réalisée à l'aide de particules non résorbables ▶ Embolisation des malformations artérioveineuses périphériques ▶ Embolisation des endofuites de type II (notamment en cas de croissance du sac anévrisimal) après traitement endovasculaire des anévrismes de l'aorte abdominale
Service Rendu (SR) :	Suffisant
Comparateurs retenus :	▶ Hémoptysies massives et/ou récidivantes : Absence d'alternative thérapeutique, ▶ Malformations artérioveineuses périphériques Le comparateur retenu est les colles à base de cyanoacrylates. ▶ Endofuites de type II Le comparateur retenu est les colles à base de cyanoacrylates.
Amélioration du SR :	▶ Hémoptysie massive et/ou récidivante ASR IV en absence d'alternative thérapeutique si les particules non résorbables ne peuvent pas être utilisées ou après échec de leur utilisation. ▶ Malformations artérioveineuses périphériques ASR IV de l'implant d'embolisation liquide ONYX LES par rapport aux colles à base de cyanoacrylates chez les patients ayant une malformation artérioveineuse périphérique. ▶ Endofuites de type II : - ASR IV de l'implant d'embolisation liquide ONYX LES par rapport aux colles à base de cyanoacrylates chez les patients ayant une endofuite de type II et non éligibles à la chirurgie, - ASR IV de l'implant d'embolisation liquide ONYX LES par rapport aux colles à base de cyanoacrylates chez les patients ayant une endofuite de type II et éligibles à la chirurgie.

Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	5 études avec analyse des données rétrospective. Endofuites de type II : ▶ L'étude Mozes G <i>et al</i>/ incluant 85 patients et ayant pour objectif d'analyser les résultats cliniques après embolisation par ONYX LES, dans l'indication des endofuites de type II après réparation endovasculaire d'un anévrisme de l'aorte abdominale. ▶ L'étude Marcelin C <i>et al</i> incluant 28 patients et ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'embolisation par ONYX LES des endofuites de type II persistantes, après traitement endovasculaire d'un anévrisme aortique abdominal (EVAR). ▶ L'étude Woitaszek M <i>et al</i>/ incluant 22 patients et ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et les résultats cliniques du traitement par voie transartérielle des endofuites de type II persistantes après réparation endovasculaire d'un anévrisme de l'aorte abdominale (EVAR), en utilisant le liquide d'embolisation ONYX. Malformations artérioveineuses périphériques : ▶ Giurazza F <i>et al</i>/ incluant 16 patients et ayant pour objectif d'évaluer 10 ans d'expérience d'embolisation transartérielle de malformations artérioveineuses (MAV) périphériques à haut débit utilisant spécifiquement l'implant d'embolisation liquide ONYX LES. ▶ De Beule T <i>et al</i>/ incluant 22 patients et ayant pour objectif d'évaluer de la sécurité, les résultats techniques et cliniques de l'embolisation par voie cathéter directe, dans le traitement des malformations artérioveineuses périphériques (MAV) symptomatiques.
---------------------	---

Éléments conditionnant le SR :	
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant
- Modalités de prescription et d'utilisation :	La décision d'implantation doit se faire dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter 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 2800 patients par an.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE 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).

01.1. MODELES ET REFERENCES

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

	Concentration en copolymère d'alcool éthylène-vinyl	Référence
ONYX™ LES 18	6%	105-7200-060
ONYX™ LES 34	8%	105-7200-080
ONYX™ LES 34L (1,5mL)	8%	105-7315-080
ONYX™ LES 34L (6 mL)		105-7360-080

01.2. CONDITIONNEMENT

Chaque conditionnement comprend :

- ▶ Une ampoule de 1,5 ml d'ONYX LES liquide,
- ▶ Une ampoule de 1,5 ml de DMSO,
- ▶ deux seringues blanches MTI de 1 mL d'injection d'ONYX LES
- ▶ et une seringue jaune MTI de 1mL de DMSO.

Le microcathéter, cathéter-guides (tous deux compatibles DMSO) et l'adaptateur seringue-cathéter ne sont pas inclus dans le conditionnement.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

Les indications revendiquées sont les suivantes :

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

01.4. COMPARETEURS REVENDIQUES

Pour chaque indication revendiquée, les comparateurs revendiqués sont les suivants :

- ▶ Hémoptysies massives et/ou récidivantes :

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

- ▶ Malformations artérioveineuses périphériques

Le comparateur retenu est les colles à base de cyanoacrylates.

- ▶ Endofuites de type II

Le comparateur retenu est les colles à base de cyanoacrylates.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

L'implant d'embolisation liquide ONYX LES a été inscrit pour la première fois sur la LPPR par arrêté du 24 juillet 2014¹ (JO du 29 juillet 2014) dans les indications périphériques :

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

hémoptysies massives et/ou récidivantes, malformations artérioveineuses périphériques et endofuites de type II.

La dernière évaluation de l'implant d'embolisation liquide ONYX LES 34 L en flacon de 6 ml par la Commission date du 17 avril 2018².

La date de fin de prise en charge de l'implant d'embolisation liquide ONYX LES est fixée au 15 mai 2021.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

03.2. DESCRIPTION

ONYX LES 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 LES 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 LES et le cathéter d'injection. Ces éléments ne sont pas fournis avec ONYX LES.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Après l'injection intra-artérielle de ONYX LES, 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.

03.4. ACTES ASSOCIES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 66.10, janvier 2021), les actes associés sont référencés ci-dessous :

EDSF003	Embolisation sélective ou hypersélective de l'artère rénale, par voie artérielle transcutanée
EDSF008	Embolisation suprasélective de l'artère rénale, par voie artérielle transcutanée
EDSF004	Embolisation suprasélective de branche de l'artère iliaque interne ou de branche extradigestive de l'aorte abdominale, par voie artérielle transcutanée
EDSF014	Embolisation sélective et/ou hypersélective de plusieurs branches de l'artère iliaque interne ou de plusieurs branches extradigestives de l'aorte abdominale, par voie artérielle transcutanée
EDSF016	Embolisation sélective ou hypersélective de l'artère iliaque interne ou d'une branche extradigestive de l'aorte abdominale, par voie artérielle transcutanée
ECSF002	Embolisation suprasélective d'une artère du membre supérieur, par voie artérielle transcutanée
ECSF008	Embolisation sélective ou hypersélective d'une artère du membre supérieur, par voie artérielle transcutanée
ECSF004	Embolisation sélective ou hypersélective d'artère à destination bronchique ou pleuropulmonaire, par voie artérielle transcutanée
ECSF006	ECSF006 Embolisation suprasélective d'artère à destination bronchique ou pleuropulmonaire, par voie artérielle transcutanée
ECNH001	Sclérose d'une tumeur ou d'une malformation vasculaire du membre supérieur, par injection transcutanée intralésionnelle d'agent pharmacologique avec guidage radiologique
EMNH001	Sclérose d'une tumeur ou d'une malformation vasculaire du membre inférieur, par injection transcutanée intralésionnelle d'agent pharmacologique avec guidage radiologique
EBNH001	Sclérose d'une malformation vasculaire cervicale et/ou faciale, par injection transcutanée intralésionnelle d'agent pharmacologique avec guidage radiologique
EESF004	Embolisation hypersélective de plusieurs artères du membre inférieur, par voie artérielle transcutanée

² CEPP-5594_ONYX-LES_17_avril_2018_(5594)_avis_occultation.pdf [Internet]. [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5594_ONYX-LES_17_avril_2018_\(5594\)_avis_occultation.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5594_ONYX-LES_17_avril_2018_(5594)_avis_occultation.pdf)

EESF006	Embolisation suprasélective d'une artère du membre inférieur, par voie artérielle transcutanée
EESF007	Embolisation sélective ou hypersélective d'une artère du membre inférieur, par voie artérielle transcutanée

04 SERVICE RENDU

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. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 3 décembre 2013³ dans les indications identiques à celles revendiquées pour le renouvellement d'inscription, la Commission s'était prononcée pour un service attendu suffisant.

La commission avait octroyé

► Hémoptyxies massives et/ou récidivantes

ASA IV en absence d'alternative thérapeutique si les particules non résorbables ne peuvent pas être utilisées ou après échec de leur utilisation.

► Malformations artérioveineuses périphériques

ASA IV de l'implant d'embolisation liquide ONYX LES par rapport aux colles à base de cyanoacrylates chez les patients ayant une malformation artérioveineuse périphérique.

► Endofuites de type II :

- ASA IV de l'implant d'embolisation liquide ONYX LES par rapport aux colles à base de cyanoacrylates chez les patients ayant une endofuite de type II et non éligibles à la chirurgie,
- ASA IV de l'implant d'embolisation liquide ONYX LES par rapport aux colles à base de cyanoacrylates chez les patients ayant une endofuite de type II et éligibles à la chirurgie.

Compte tenu du faible niveau méthodologique des études (caractère monocentrique, recueil de données rétrospectif, durée de suivi limitée, nombre de patients inclus, nombre de perdus de vue, représentativité des populations étudiées), celles-ci n'avaient pas été retenues. La commission avait conclu à un intérêt thérapeutique du produit au vu de l'avis des professionnels consultés, des caractéristiques de ONYX LES et des possibilités de prise en charge offertes pour ces pathologies.

Dans son avis de demande de renouvellement d'inscription du 05/04/2016⁴, la commission s'était prononcée pour un service rendu suffisant et une amélioration du service rendu :

- Hémoptyxie massive et/ou récidivante

ASR IV en absence d'alternative thérapeutique si les particules non résorbables ne peuvent pas être utilisées ou après échec de leur utilisation.

- Malformations artérioveineuses périphériques

ASR IV de l'implant d'embolisation liquide ONYX LES par rapport aux colles à base de cyanoacrylates.

- Endofuite de type II :

ASR IV de l'implant d'embolisation liquide ONYX LES par rapport aux colles à base de cyanoacrylates chez les patients non éligibles à la chirurgie,

ASR IV de l'implant d'embolisation liquide ONYX LES par rapport aux colles à base de cyanoacrylates chez les patients éligibles à la chirurgie.

³ Avis CNEDIMTS - MEDTRONIC ONYX LES (indications périph) 03 décembre 2013 - Primo-inscription.pdf.

⁴ Avis CNEDIMTS - MEDTRONIC ONYX LES (indications périph) 05 avril 2016 - Renouvellement.pdf

La commission s'était basée sur les données de matériovigilance entre le 1er mai 2013 et le 30 septembre 2015.

Dans ses avis du 12/09/2017⁵ et 17/04/2018⁶ de demande de modification des conditions d'inscription sur la LPPR, la commission avait octroyé pour ONYX LES 34L et ONYX LES 34L (6 mL) un service rendu suffisant et une amélioration du service rendu identiques à l'avis précédent.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Cinq études ont été fournies et analysées :

- ▶ Mozes G *et al*⁷ incluant 85 patients et ayant pour objectif d'analyser les résultats cliniques après embolisation par ONYX LES, dans l'indication des endofuites de type II après réparation endovasculaire d'un anévrisme de l'aorte abdominale.
- ▶ Marcelin C *et al*⁸ incluant 28 patients et ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'embolisation par ONYX LES des endofuites de type II persistantes, après traitement endovasculaire d'un anévrisme aortique abdominal (EVAR).
- ▶ Woitaszek M *et al*⁹ incluant 22 patients et ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et les résultats cliniques du traitement par voie transartérielle des endofuites de type II persistantes après réparation endovasculaire d'un anévrisme de l'aorte abdominale (EVAR), en utilisant le liquide d'embolisation ONYX.
- ▶ Giurazza F *et al*¹⁰ incluant 16 patients et ayant pour objectif d'évaluer 10 ans d'expérience d'embolisation transartérielle de malformations artérioveineuses (MAV) périphériques à haut débit utilisant spécifiquement l'implant d'embolisation liquide ONYX LES.
- ▶ De Beule T *et al*¹¹ incluant 22 patients et ayant pour objectif d'évaluer de la sécurité, les résultats techniques et cliniques de l'embolisation par voie cathéter directe, dans le traitement des malformations artérioveineuses périphériques (MAV) symptomatiques.

Endofuite de type II

① Mozes G *et al*⁷

L'objectif de cette étude monocentrique (Etats-Unis), avec recueil rétrospectif des données était d'analyser les résultats cliniques après embolisation par ONYX LES, dans l'indication des endofuites de type II après réparation endovasculaire d'un anévrisme de l'aorte abdominale traités par ONYX.

Les patients traités pour endofuite de type II par ONYX LES, après une réparation endovasculaire d'un anévrisme de l'aorte abdominale (EVAR) étaient inclus consécutivement.

Les patients n'ayant pas de suivi après embolisation par ONYX LES n'étaient pas inclus.

Les dispositifs ONYX LES 18 et 34 ont été utilisés dans cette étude.

⁵ Avis CNEDIMTS - MEDTRONIC ONYX LES (34L) 12 septembre 2017 - Modif.pdf.

⁶ Avis CNEDIMTS - MEDTRONIC ONYX LES (34L -6 mL) 17 avril 2018- modif.pdf.

⁷ Mozes GD, Pather K, Oderich GS, Mirza A, Colglazier JJ, Shuja F, et al. Outcomes of Onyx Embolization of Type II Endoleaks After Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysms. *Ann Vasc Surg.* mars 2020;S0890509620302065.

⁸ Marcelin C, Le Bras Y, Petitpierre F, Midy D, Ducasse E, Grenier N, et al. Safety and efficacy of embolization using Onyx® of persistent type II endoleaks after abdominal endovascular aneurysm repair. *Diagn Interv Imaging.* juin 2017;98(6):491-7.

⁹ Wojtaszek M, Wnuk E, Maciag R, Solonynko B, Korzeniowski K, Lamparski K, et al. Improving the results of transarterial embolization of type 2 endoleaks with the embolic polymer Onyx. *Videosurgery Miniinvasive Tech.* déc 2016;11(4):259-67.

¹⁰ Giurazza F, Corvino F, Cangiano G, Cavaglià E, Amodio F, Silvestre M, et al. Transarterial embolization of peripheral high-flow arteriovenous malformation with ethylene vinyl alcohol copolymer (Onyx®): single-center 10-year experience. *Radiol Med (Torino).* févr 2019;124(2):154-62.

¹¹ De Beule T, Vranckx J, Verhamme P, Labarque V, Morren M-A, Fournéau I, et al. Transarterial embolization of peripheral arteriovenous malformations with ethylenevinyl alcohol copolymer - feasibility, technical outcomes, and clinical outcomes. *VASA Z Gefasskrankheiten.* nov 2016;45(6):497-504.

Les critères de jugement étaient :

- ▶ Évolution du diamètre maximal de l'anévrisme aortique abdominal (AAA), définie par une modification du diamètre > 5 mm
- ▶ Et modification du volume du thrombus, défini comme une variation de 5 %
- ▶ ou stabilisation du sac anévrisimal, définie comme une réduction du diamètre < 5 mm ou une croissance < 5 mm

Après embolisation par ONYX LES, les patients ont été séparés en 2 groupes selon l'évolution de la taille du diamètre du sac anévrisimal :

- Augmentation du diamètre du sac anévrisimal > 5 mm
- pas de croissance (stabilisation ou diminution > 5 mm)

Les critères de jugement secondaires étaient :

- Embolisation complète (nidus et artère nourricière)
- Complications du traitement par ONYX LES
- Nécessité d'intervention(s) supplémentaire(s),
- Rupture de l'anévrisme
- Survie

Le diamètre du sac AAA a été mesuré et comparé par tomодensitométrie (TDM) à la première intervention par ONYX et lors du suivi le plus récent.

Toutes les caractéristiques d'imagerie ont été analysées par un seul évaluateur.

Entre août 2009 et mai 2018, 85¹² patients consécutifs (73 (86 %) hommes, âge moyen 77, $56 \pm 7,63$) ont été inclus dans cette étude correspondant à 112 interventions avec ONYX LES.

Quarante-six¹³ patients ayant une endofuite isolée ont été inclus dans l'analyse en sous-groupe.

Les principales caractéristiques procédurales sont reprises dans le tableau 1.

Tableau 1 : Principales caractéristiques procédurales

	N=85 patients
Embolisation par voie transarterielle	37 (44%)
Volume total d'ONYX LES utilisé	4.91 $\pm$ 4.70
ONYX LES 18 (ml)	3.79 $\pm$ 5.06
ONYX LES 34 (ml)	1.12 $\pm$ 1.70
Origine de l'artère nourricière	
Non identifiée	22 (26%)
Artères lombaires	45 (53%)
Artère mésentérique inférieure	16 (19%)
Veine cave inférieure, artère iliaque	1 (1%)
Artère nourricière supplémentaire	18 (21%)
Temps entre l'EVAR et la 1 ^{ère} intervention avec ONYX (années)	3, 30 $\pm$ 2, 63
Changement du diamètre du sac de l'AAA entre EVAR et 1 ^{ère} intervention avec Onyx (mm)	6,29 $\pm$ 6,73

La durée moyenne de suivi était de $2,5 \pm 2,09$ ans après le premier traitement par ONYX pour les patients inclus et $2,0 \pm 2,19$ pour les patients de l'analyse en sous-groupe.

Les résultats des critères de jugement principaux sont décrits dans le tableau 2 suivant :

¹² 99 patients ayant été traités par ONYX LES pour embolisation d'une endofuite de type II ont été screenés, 14 patients ont été exclus en l'absence de suivi.

¹³ Sur les 85 patients inclus dans l'étude, 23 avaient des endofuites d'autres types. Sur les 62 patients restants, 16 avaient eu une intervention avant le traitement par ONYX.

Tableau 2: Résultats des critères de jugement principaux concernant le diamètre du sac anévrismal et le volume du thrombus

	N=85	Sous-groupe avec endofuite de type II isolée ¹⁴ N= 46	Sous-groupe avec pré-traitement par ONYX et interventions sur endofuites d'autres types N=39
Diamètre du sac AAA Modification du diamètre	1.76 ± 10.78	1.94 ± 8.61	1.54 ± 12.99
Augmentation > 5 mm	29 (34%)	13 (28%)	16 (41%)
Pas d'augmentation dont	56 (66%)	33 (72%)	23 (59%)
Réduction > 5 mm	16 (19%)	8 (17%)	8 (21%)
Stabilisation	40 (47%)	25 (54%)	15 (38%)
Volume du thrombus Modification du diamètre	12.38 ± 74.56	8.57 ± 54.2019	16.88 ± 93.66
Augmentation >5 mm	43 (51%)	(41%)	24 (62%)
Pas d'augmentation dont	42 (49%)	27 (59%)	15 (39%)
Réduction >5 mm	28 (33%)	18 (39%)	10 (26%)
Stabilisation	14 (16%)	9 (20%)	5 (13%)

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

- Embolisation complète (nidus et artère nourricière)

L'embolisation complète a été réalisée pour 32 patients (38%) sur les 85 inclus.

- Complications du traitement par ONYX LES

Les 2 principales complications liées au traitement par ONYX LES sont reprises dans le tableau 3 suivant.

Tableau 3 : Complications liées au traitement par ONYX LES

	N=85
Extension de jambage iliaque	11 (13%)
Rupture de l'anévrisme	4 (5%)

- Nécessité d'intervention(s) supplémentaire(s)

Soixante-cinq patients n'ont nécessité qu'une seule intervention par ONYX LES, 14 patients en ont nécessité 2, 5 patients en ont nécessité 3 et 1 patient a eu 4 interventions par ONYX LES.

- Survie

Le taux de survie à 1 an était de 92,4% avec un intervalle de confiance à 95% [83,8 ;96,5].

- Effets indésirables :

4 types de complications spécifiques d' ONYX LES ont été décrites :

- Extravasation d' ONYX LES (n= 1)
- Ischémie du colon (n= 1)
- Hématome du point d'accès (n= 1)

¹⁴patients ayant eu une endofuite de type II sans association à d'autres types d'endofuites et n'ayant pas eu d'intervention pour une endofuite avant leur première intervention par ONYX et n'ayant pas eu ensuite d'autres interventions pour d'autres types d'endofuites.

- Complications liées à d'ONYX LES (n= 3)

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

- *Le caractère monocentrique et le recueil rétrospectif des données*
- *Le faible effectif de patients*
- *L'analyse des données d'imagerie par un seul évaluateur*
- *L'existence de divers facteurs tels que des interventions avant et après traitement par ONYX et des endofuites autres que type II*

② Marcelin C et al⁸

L'objectif de cette étude monocentrique (France), avec recueil rétrospectif des données, était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'embolisation par ONYX LES des endofuites de type II persistantes, après traitement endovasculaire d'un anévrisme aortique abdominal (EVAR).

Les critères de sélection des patients étaient le traitement par embolisation transartérielle ou ponction directe pour un anévrisme aortique abdominal.

Les critères de jugement étaient les suivants :

- Évaluation de la stabilisation ou la diminution de la taille de l'anévrisme définie par :
- Diminution d'au moins 5 mm,
- Ou augmentation de moins de 5 mm
- entre la 1ère tomодensitométrie après embolisation et la dernière, quel que soit le nombre d'embolisations et d'interventions endovasculaires
- Critère d'efficacité : absence d'endofuites sur la 1ère tomодensitométrie suivant l'embolisation et sur la dernière, quel que soit le nombre d'embolisations et d'interventions endovasculaires
- Critère de sécurité : l'absence de complications, selon le système de gradation de Clavien-Dindo et la classification de la société de radiologie interventionnelle.

Vingt-huit patients (âge moyen 75,35 [59 ;90], 3 (11%) hommes) ont été inclus dans l'étude correspondant à 29 endofuites de type II. La taille moyenne de l'anévrisme avant traitement était de 58,8 [45 ;75] mm. Un patient a eu deux endofuites de type II différentes traitées avec 2 embolisations à 25 mois d'intervalle.

Les principales caractéristiques des endofuites à l'inclusion sont décrites dans le tableau 4.

Tableau 4 : Principales caractéristiques des endofuites à l'inclusion de l'étude

	N= 28
Caractéristiques des endofuites :	
Temps moyen d'apparition après EVAR (mois)	26 [1;6]
Type d'endofuite (n= 29)	18 (62%)
IIa	11 (38%)
IIb	18 (62%)
Grade 1	6 (20%)
Grade 2	5 (18%)
Grade 3	

La durée de suivi moyen des endofuites par tomодensitométrie était de 20 mois $\pm$ 12 (écart type : 6 -49 mois).

Six patients sur 28 (21,4%) ont subi plusieurs procédures d'embolisation pour la même endofuite, 5/28 (12%) ont subi 2 procédures, et 1 patient (3,5%) a en subi 3.

Le volume moyen d'ONYX LES injecté était de 2,2 mL $\pm$ 1,8 (écart type : 0,5-9 mL).

- Critère d'efficacité

- ▶ après la 1^{ère} évaluation après embolisation, 75% (21/28) avaient une stabilisation ou une diminution de la taille de l'anévrisme.
- ▶ le taux d'échec était de 7/28 patients correspondant à 6 endofuites de type II persistantes et 1 nouvelle endofuite de type II, nécessitant 6 nouvelles embolisations sur les 28 patients.

- ▶ A la date du dernier examen de suivi :

- Le diamètre de l'anévrisme avait diminué chez 5 patients sur 28 (17,8%), et est resté stable chez 22 /28 patients (78%)
 - Entre la 1^{ère} tomодensitométrie après embolisation et la dernière le taux d'efficacité global était de 96,4% (27/28).

- ▶ Absence d'endofuite :

Le taux d'absence d'endofuite de type II sur la 1^{ère} tomодensitométrie suivant l'embolisation était de 58,6 % (17/29). Le taux d'absence d'endofuite observés sur la dernière tomодensitométrie était de 72,4% (21/29).

- Critère de sécurité :

Certaines complications ont également été observées :

- ▶ 4 décès (14,28%) dus à des comorbidités chez les patients concernés
- ▶ 1 extravasation d'ONYX LES dans l'espace rétropéritonéal après embolisation translominaire,
- ▶ 1 reflux asymptomatique d'ONYX LES dans l'artère lombaire après embolisation transartérielle.

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

- *Le caractère monocentrique et rétrospectif de l'analyse*
- *Le faible effectif de patients*

⑤ Woitaszek M et al⁹

L'objectif de cette étude, avec recueil rétrospectif des données, était d'évaluer l'efficacité et les résultats cliniques du traitement par voie transartérielle des endofuites de type II persistantes après réparation endovasculaire d'un anévrisme de l'aorte abdominale (EVAR), en utilisant le liquide d'embolisation ONYX LES.

Les critères de sélection étaient :

- Une augmentation du diamètre du sac anévrisimal de plus de 5 mm,
- Et une endofuite de type II persistante, observée depuis plus de 6 mois.

Les critères de jugement étaient :

- ▶ Efficacité technique : remplissage réussi du sac anévrisimal ou, si l'entrée dans la cavité de l'endofuite était impossible, une occlusion permanente du vaisseau nourricier de l'anévrisme sur l'angiographie.
- ▶ Efficacité clinique : absence d'endofuite avec une sac anévrisimal de diamètre stable ou diminuant, sur l'imagerie de suivi.

- la capacité à lire avec précision la tomographie en coupe transversale post-opératoire par rapport à la quantité d'ONYX utilisée et selon les complications post-opératoires.

Entre février 2012 et août 2015, 22 patients (âge moyen $73 \pm 9,1$, 21 hommes) ont été inclus. Parmi les 22 patients, 4 avaient déjà tenté une intervention pour occlusion de l'endofuite de type II et 3 patients ont été traités pour les endofuites proximales ou distales de type I avant l'embolisation des endofuites de type II.

Ainsi la durée moyenne de suivi était de 17 mois [3 – 38 mois]. Une moyenne de $7,5 \text{ ml} \pm 6,6$ ml d'ONYX (18 et 34) était utilisé par procédure.

Un patient, avec une tumeur cérébrale diagnostiquée, a été perdu dans le suivi juste après la procédure d'embolisation.

Concernant les résultats des critères de jugement principaux :

- ▶ Efficacité technique
 - Le succès de la technique a été obtenu chez 17 patients (77,3%).
 - Le remplissage total du sac anévrysmal a été réussi chez 17/ 22 patients.
- ▶ Efficacité clinique
 - une absence d'endofuite avec un sac anévrysmal de diamètre stable ou diminuant, a été observée chez 17 /21 patients qui ont eu un suivi d'imagerie (80,9%).
 - une récurrence d'endofuite chez 4 patients a été observée.

Concernant les résultats du critère de jugement secondaire, 5 images de patients post embolisation ont été jugées comme étant de faible qualité, 10 de qualité moyenne et 6 de bonne qualité. Les résultats de l'analyse statistique montrent une corrélation entre la qualité d'imagerie et la quantité d'ONYX utilisée. Or il n'est pas décrit les volumes d'ONYX correspondant aux différentes qualités d'images.

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

- *Le caractère monocentrique et rétrospectif de l'analyse*
- *Le faible effectif de patients*

Malformations artérioveineuses

④ Giurazza F et al¹⁰

L'objectif de cette étude monocentrique (Italie), avec collecte rétrospective des données, était d'évaluer 10 ans d'expérience d'embolisation transartérielle de malformations artérioveineuses (MAV) périphériques à haut débit utilisant spécifiquement l'implant d'embolisation liquide ONYX LES.

Les dispositifs utilisés étaient ONYX LES 18 et 34.

Les critères de jugement étaient :

- ▶ Succès de la technique défini par la disparition du nidus et l'opacification de la ou des veines de drainage lors des angiogrammes finaux.
- ▶ Efficacité clinique évaluée par une amélioration des symptômes sans l'aide d'autres thérapies.
- ▶ Complications intra et après procédures évaluées selon le système de classification des complications CRISE.

Il était prévu un suivi des patients 30 jours après la procédure d'embolisation. Si l'embolisation était incomplète ou que l'amélioration clinique n'était pas satisfaisante, d'autres sessions étaient prévues avec un intervalle de 90 jours entre chaque.

Les patients avaient un suivi clinique et radiologique au moins 1 fois par an.

Au total, 16 patients (âge moyen 38,9 ans, 9 hommes) ont été inclus dans l'étude correspondant à 38 procédures d'embolisation.

Pour 5 patients, d'autres agents d'embolisation ont été nécessaires.

Huit patients n'ont nécessité que d'une seule séance d'embolisation, 3 patients en ont eu 2, 2 patients en ont eu 3, 1 patient en a eu 5, 1 patient en a eu 6 et 1 patient en a eu 8.

Les résultats des critères de jugement étaient les suivants

- ▶ La technique d'embolisation a eu un taux de succès de 68,7% soit chez 11 patients sur les 16 inclus.
- ▶ A 30 jours de suivi post procédure, tous les patients sauf un ont montré un état clinique amélioré par rapport à l'inclusion. A 1 an, 43,7% des patients ont montré une amélioration de leurs symptômes. Les symptômes des patients à l'inclusion ne sont pas décrits et le suivi des patients à 1 an n'est disponible que pour 9 patients sur les 16.
- ▶ D'après la classification CRISE, les complications observées étaient :
 - Grade 1 : 4 patients ont souffert d'un syndrome post embolisation 5 jours après l'intervention, et ont été traités par anti-inflammatoires et antibiotiques
 - Grade 1 : 3 patients ont souffert d'un gonflement de l'aîne et d'hématomes traités par des traitements supplémentaires.
 - Grade 3 : 1 reflux d'Onyx, entraînant une embolisation non ciblée, sans séquelles ischémiques cliniques au long terme

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

- *Le caractère monocentrique et rétrospectif de l'analyse*
- *Le faible effectif de patients*
- *L'absence de description des symptômes cliniques des patients à l'inclusion,*
- *Le faible taux de suivi des patients à 1 an (données disponibles pour 9 patients sur 16)*
- *L'absence des valeurs absolues pour certaines données.*

⑤ De Beule T et al¹¹

L'objectif de cette étude monocentrique (Belgique), avec recueil rétrospectif des données, était d'évaluer de façon la sécurité, les résultats techniques et cliniques de l'embolisation par voie transartérielle, dans le traitement des malformations artérioveineuses périphériques (MAV) symptomatiques et traitées par ONYX LES.

Les critères de jugement principaux étaient :

- ▶ Efficacité technique : éradication complète du nidus de la MAV périphérique sans drainage veineux précoce à la fin de l'angiographie et sans utilisation d'autres agents d'embolisation.
- ▶ Succès clinique : amélioration majeure ou la disparition complète des premiers symptômes après la procédure d'embolisation.

Le suivi des patients se basait sur les rapports médicaux informatiques et les appels aux médecins traitants des patients.

Entre janvier 2006 et janvier 2013, 22 patients (âge moyen 38,9 ans, 6 hommes) ont été inclus dans l'étude, correspondant à 25 embolisations.

Chez trois patients, il a été décidé d'effectuer l'embolisation en deux séances séparées avec un intervalle de temps de respectivement 1, 4 et 5 mois entre les deux sessions, en raison de la grande quantité de produit de contraste administré et du temps de la première procédure long.

En moyenne 1,96 flacon d'ONYX a été injecté par procédure (min 1 – max 6).

La durée moyenne de suivi clinique était de 6,5 ans.

L'état clinique des patients à l'inclusion n'est pas décrit.

Concernant les résultats :

► Efficacité technique :

- L'exclusion totale visible par angiographie de la MAV périphérique a été obtenue chez 8 patients (36%) et pour 3 d'entre eux, un autre agent d'embolisation a été nécessaire pour obtenir l'occlusion complète.
- Chez les 14 patients restants, seule une éradication subtotale du nidus a été obtenue, en raison du remplissage partiel du nidus avec ONYX. Chez 5 sur 13 patients, l'éradication subtotale a été obtenue malgré l'utilisation d'autres agents d'embolisation. Chez un patient avec une MAV périphérique du membre inférieur périphérique, embolisation non ciblée est survenue dans l'artère péronière et a été gérée par l'insertion d'un stent en métal nu court, expansible par ballonnet.

► Efficacité clinique :

- Disparition totale des symptômes chez 9 patients (41%) et amélioration symptomatique majeure chez 9 patients (82%), dans le 1er mois après la procédure
- 2 patients sont restés sans amélioration clinique

► Sécurité :

Les complications per et post procédures relevées étaient :

- 9 patients avec des complications mineures post-procédure (41%) : douleurs post-emboliques autour de la zone embolisée (n = 6), une petite bulle (n = 2) et un ulcère muqueux autolimitant (n = 1)
- 2 patients avec des complications majeures post-procédure : ulcère cutané ischémique près du site d'embolisation, dû à l'embolisation de la MAV, traité ensuite par chirurgie.
- Des symptômes de rechute sont apparus chez 7 patients (32%) après un intervalle médian de 2,9 ans après la première amélioration clinique observée.

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

- *Le caractère monocentrique et rétrospectif de l'analyse*
- *Le faible effectif de patients*
- *L'absence de description de l'état clinique des patients à l'inclusion*

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Cf paragraphes 04.1.1.2 Nouvelles données spécifiques.

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

Selon le demandeur, les données de matériovigilance rapportées à la fois au niveau français, européen et mondial pour ONYX LES concernent la période s'étalant de 2015 à 2019 :

- ▶ France : Les principales occurrences relevées concernent : des obturations du cathéter par ONYX LES (n=10), des événements relatifs à la procédure (n=8), une mauvaise visualisation d'ONYX LES (n=3), une migration de l'implant après embolisation (n=3) et une 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=29), des événements relatifs à la procédure (n=17), des obturations du cathéter par ONYX LES (n=16) et un contrôle du reflux incohérent (n=5).
- ▶ Monde (hors Europe) : Les principales occurrences relevées concernent : des complications post procédure (n=202), des événements relatifs à la procédure (n=182), une obturation du cathéter par ONYX LES (n=66), mauvaise visualisation d'ONYX (n=25), une précipitation prématurée (n=20) et une migration de l'implant après embolisation (n=18).

Au final, par rapport à l'évaluation précédente :

- dans la prise en charge des endofuites de type II : 3 nouvelles études spécifiques avec recueil des données rétrospectif.

L'étude de Mozes G et al incluant 85 patients dont 46 ayant une endofuite de type II isolée Le volume moyen d'ONYX LES utilisé était de 4,91mL ($\pm$ 4.70). En termes de résultats, une augmentation du sac anévrisimal était rapportée chez 29 (34 %) patients, aucune augmentation (réduction ou stabilisation) était rapportée chez 56 (66 %) patients. Quatre ruptures d'anévrismes étaient rapportées.

L'étude de Marcelin C et al incluant 28 patients. Le volume moyen d'ONYX LES utilisé était de 2,2 ml ($\pm$ 1,8). En termes de résultats, on observe un taux d'efficacité sur l'ensemble des patients de 75% (21/28) après la première embolisation avaient une stabilisation ou une diminution de la taille de l'anévrisme et un diamètre de l'anévrisme stable chez 22 /28 patients (78%) à la date du dernier suivi. En termes de sécurité, 4 décès liés aux comorbidités des patients ont été recensés.

L'étude de Woitaszek M et al : incluant 22 patients. Une absence d'endofuite avec un sac anévrisimal de diamètre stable ou diminuant, a été observée chez 17 patients sur les 21 ayant bénéficié d'un suivi par imagerie.

- dans les MAV périphériques : 2 nouvelles études spécifiques avec collecte des données rétrospective, monocentriques incluant 16 patients et 22 patients.

Malgré leur niveau de preuve limité, les résultats des études fournies par le demandeur concernant la prise en charge des endofuites et des MAV périphériques ne remettent pas en cause l'efficacité et la sécurité d'ONYX.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Hémoptyxies massives et/ou récidivantes

La prise en charge d'une hémoptysie dépend de sa gravité et de son origine (artérielle systémique ou pulmonaire). Celle-ci est évaluée soit par l'importance de la déperdition sanguine et soit par l'importance de la détresse respiratoire associée¹⁵.

- ▶ Quelle que soit l'origine de l'hémoptysie, l'embolisation est le traitement de première intention. La chirurgie est exceptionnelle soit en cas d'échec de l'embolisation, soit si la cause de l'hémoptysie est chirurgicale¹⁶.
- ▶ L'embolisation des artères bronchiques ou systémiques des patients symptomatiques est effectuée dans deux situations : en cas de saignement chronique ou récidivant ; ou en cas d'hémoptysies sévères en raison de l'importance du saignement (supérieur à 200 ml en 24 heures), soit en fonction du retentissement clinique¹⁵.

Les implants utilisés dans l'embolisation des hémoptysies sont les microspires poussées et les particules non résorbables.

Les microspires doivent être utilisées de manière distale, afin de diminuer le risque de récurrence. Elles sont choisies en fonction du diamètre de l'artère afférente.

Les particules sont utilisées pour éviter les occlusions trop distales et le passage à travers les anastomoses broncho-pulmonaires¹⁷.

En cas de danger de l'embolisation avec des particules, ou en cas de besoin d'une occlusion définitive (artère avec des collatérales dangereuses, artère dont le cathétérisme est difficile ou dangereux) l'utilisation d'ONYX LES ou des microspires est préférée. L'embolisation doit se faire par des radiologues interventionnels dans des centres ayant une expérience de l'embolisation des artères bronchiques dans le cadre de l'hémoptysie.

Malformations artérioveineuses périphériques (MAV)

L'objectif du traitement est de prévenir le risque hémorragique et de guérir les symptômes. La décision de traitement va dépendre également de l'évolutivité en séparant les MAV quiescentes qui ne seront pas traitées et les MAV évolutives pour lesquelles on envisagera une stratégie thérapeutique agressive et si possible complète (ablation du ou des nidus)¹⁸.

Les options thérapeutiques disponibles sont la chirurgie d'exérèse ou l'embolisation.

Si la MAV peut être embolisée complètement l'embolisation constitue le traitement de choix. Si la MAV doit être réséquée chirurgicalement car symptomatique (compression, saignement extériorisé), une embolisation préalable est le plus souvent indiquée pour limiter les risques hémorragiques perchirurgicaux.

Les implants d'embolisation disponibles pour l'embolisation des MAV périphériques sont : l'alcool, les implants d'embolisation liquides (colles à base de cyanoacrylates, ONYX) ainsi que les microspires (poussées ou à détachement mécanique). Les implants d'embolisation liquides peuvent être utilisés en association avec les microspires.

Endofuites de type II

Le traitement des endofuites de type II est notamment fonction de l'évolution du diamètre anévrysmal. Les options thérapeutiques sont l'embolisation et la reprise chirurgicale (ligature des artères, remplacement de l'endoprothèse).

Si l'endofuite peut être complètement occluse l'embolisation est le traitement de choix et de première intention. En cas d'échec technique ou clinique, l'endofuite de type II doit être traitée chirurgicalement car le risque de rupture de l'anévrisme est maintenu.

Les implants d'embolisation utilisés dans le traitement des endofuites sont les implants d'embolisation liquides (colles à base de cyanoacrylates, ONYX) et les microspires (poussées ou à détachement mécaniques).

¹⁵ Société française d'imagerie cardiaque et vasculaire diagnostique et interventionnelle, Rousseau H. Recommandations pour la pratique interventionnelle par la SFICV 2007. <<http://www.sficv.com/images/files/SFICV%202007%20Marseille.pdf>>

¹⁶ Rapport implant d'embolisation artérielle (indications en dehors de la topographie crânioencéphalique). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/rapport_embolisation_hors_indications_craniocéphaliques_vd_2012_2012-01-19_11-19-37_67.pdf.

¹⁷ Embolisation. Chabrot P, Boyer L. Collection de la Société française d'imagerie cardiaque et vasculaire. Edition Juin 2012
¹⁸ Vidal V, Jacquier A, Le Corroller T, Moulin G, Bartoli JM. Traitement radiologique des malformations artérioveineuses périphériques. Ann Chir Plast Esth 2006 ; 51 :447-455

En conclusion, la Commission considère que le dispositif d'embolisation ONYX LES a une place dans la prise en charge dans les indications revendiquées.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données fournies, les données disponibles confirment l'intérêt de l'implant d'embolisation ONYX LES pour l'embolisation des hémoptysies massives et/ou récidivantes, des malformations artérioveineuses périphériques et des endofuites de type II.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Hémoptysies massives et/ou récidivantes

Une hémoptysie est un rejet par la bouche et parfois par le nez, de sang rouge vif, aéré, spumeux, au cours d'effort de toux provenant de la région sous-glottique.

L'hémoptysie est un saignement provenant :

- ▶ le plus souvent de la circulation systémique (artères bronchiques), à haute pression. Les inflammations chroniques (une dilatation des bronches, les lésions nécrosantes (tuberculose et mycoses) et les pathologies d'origine tumorale (0 à 43 % des hémoptysies graves) peuvent entraîner, par le biais d'une néo-angiogénèse, une hypervascularisation localisée d'origine systémique, le plus souvent en provenance des artères bronchiques, mais parfois aussi des artères systémiques non bronchiques. C'est la rupture de ces néo-vaisseaux fragiles qui est la cause de la majorité des hémoptysies. Il est alors plutôt rouge vif et abondant, et peut mettre en jeu le pronostic vital ;
- ▶ plus rarement de la circulation pulmonaire (5 % des cas), à basse pression, essentiellement par un faux anévrisme artériel pulmonaire dans le cadre d'une pathologie nécrosante (tuberculose et pneumonies nécrosantes, tumeur nécrosante).

Il n'existe pas de définition consensuelle permettant de définir le seuil au-dessous duquel une hémoptysie est considérée comme grave. Certains auteurs définissent le seuil de gravité à 100 ml/24 heures, 200 ml/24h voire, 1 000 ml/24 heures.

De plus, la gravité de l'hémoptysie dépend d'une part du volume de sang émis, mais également du terrain sur lequel elle survient.

La gravité immédiate en général n'est pas liée aux pertes sanguines, mais au risque asphyxique par l'inhalation massive de sang.

L'hémoptysie massive est l'une des situations les plus critiques parmi les urgences vitales, et nécessite une prise en charge en milieu spécialisé. L'évolution sous traitement médical simple est grevée d'un taux de mortalité de 50 à 100%.

Malformations artérioveineuses périphériques

Les MAV sont des lésions vasculaires où un nidus est alimenté par une ou plusieurs artères afférentes et drainés par une ou plusieurs veines.

Elles sont classifiées selon le débit et le type de vaisseau impliqué (classification de Mulliken)¹⁹. Les MAV à haut débit ont un potentiel évolutif pouvant conduire à des complications hémorragiques ou ischémiques voire une insuffisance cardiaque.

Endofuites de type II

La persistance d'un flux sanguin dans le sac anévrisimal constitue l'une des principales complications du traitement endovasculaire des anévrismes de l'aorte abdominale. Selon la classification de White^{20, 21} et al les endofuites de type II sont définies par la persistance d'un

¹⁹ Embolisation. Chabrot P, Boyer L. Collection de la Société française d'imagerie cardiaque et vasculaire. Edition Juin 2012

²⁰ White GH, Yu W, May J, Chaufour X, Stephen MS. Endo-leak as a complication of endoluminal grafting of abdominal aortic aneurysms: classification, incidence, diagnosis, and management. J Endovasc Surg 1997;4:152-68.

²¹ White GH, May J, Waugh RC, Chaufour X, Yu W. Type III and type IV endoleak: toward a complete definition of blood flow in the sac after endoluminal AAA repair. J Endovasc Surg 1998;5:305-9

flux sanguin provenant d'une branche de l'aorte, le plus souvent lombaire ou mésentérique inférieure à l'étage abdominal et sous clavière ou intercostale à l'étage thoracique. La persistance d'une pression systémique au sein du sac anévrysmal augmente son risque de rupture.

Les endofuites de type II, les hémoptysies massives ou récidivantes ainsi que les malformation artérioveineuse périphériques sont des pathologies graves, susceptibles d'entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie et d'engager le pronostic vital.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

- ▶ Hémoptysies massives et/ou récidivantes

La fréquence des hémoptysies est comprise entre 13 et 18 % pour les hémoptysies graves.

- ▶ Malformations artérioveineuses

Les MAV sont des malformations vasculaires graves. Aucune donnée épidémiologique n'est disponible.

- ▶ Endofuites de type II

En 2020, dans son rapport²² relatif aux endoprothèses aortiques abdominales, le nombre de patients ayant une endofuite de type II et rapporté dans les études EVAR 1, DREAM, OVER et ACE était de 325/2 783 (12 %) ²³ (425 endofuites dont 99 avaient nécessité une réintervention).

04.2.3. IMPACT

ONYX LES répond à un besoin thérapeutique déjà couvert. pour l'embolisation des endofuites de type II ou des malformations artérioveineuses.

En cas d'hémoptysie massive et/ou récidivante, si les particules non résorbables ne peuvent pas être utilisées ou après échec de leur utilisation, le besoin n'est pas couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

ONYX LES a un intérêt pour la santé publique, compte tenu du caractère de gravité des pathologies traitées (hémoptysie, endofuite de type II et malformation artérioveineuse périphérique).

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu d'ONYX LES 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.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

²² Évaluation des endoprothèses aortiques abdominales utilisées pour le traitement des anévrysmes de l'aorte abdominale sous-rénale non rompus. Novembre 2020. <http://www.has-sante.fr/>

Saint Denis.

²³ Patel R, Powell JT, Sweeting MJ, Epstein DM, Barrett JK, Greenhalgh RM. The UK Endovascular Aneurysm Repair (EVAR) randomised controlled trials: long-term follow-up and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess 2018;22(5)

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Chez les patients ayant une hémoptysie, l'embolisation doit être effectuée par des radiologues interventionnels dans des centres ayant une expérience de l'embolisation des artères bronchiques.

La décision d'utilisation d'ONYX LES doit se faire dans le cadre d'une discussion multidisciplinaire.

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPARETEURS RETENUS

Les comparateurs retenus sont :

- ▶ Hémoptysies massives et/ou récidivantes

Compte tenu de la place d'ONYX LES dans la stratégie thérapeutique (utilisation si les particules non résorbables ne peuvent pas être utilisées), il n'y a pas d'alternative thérapeutique à ONYX dans les indications retenues.

- ▶ Malformations artérioveineuses périphériques

Le comparateur retenu est les colles à base de cyanoacrylates.

- ▶ Endofuites de type II

Le comparateur retenu est les colles à base de cyanoacrylates.

06.2. NIVEAUX D'ASR

Les études analysées ne remettent pas en cause le rapport bénéfice/risque pour les endofuites et les malformations artérioveineuses périphériques. En revanche, aucune nouvelle donnée spécifique n'a été fournie par le demandeur concernant les hémoptysies massives et/ou récidivantes.

La Commission s'est prononcée, dans les indications suivantes, pour :

▶ **Hémoptysies massives et/ou récidivantes : amélioration du service rendu mineure (ASR IV) en absence d'alternative thérapeutique si les particules non résorbables ne peuvent pas être utilisées ou après échec de leur utilisation.**

▶ **Malformations artérioveineuses périphériques : amélioration du service rendu mineure (ASR IV) de l'implant d'embolisation ONYX LES par rapport aux colles à base de cyanoacrylates chez les patients ayant une malformation artérioveineuse périphérique.**

▶ **Endofuites de type II :**

- **amélioration du service rendu mineure (ASR IV) de l'implant d'embolisation ONYX LES par rapport aux colles à base de cyanoacrylates chez les patients ayant une endofuite de type II et non éligibles à la chirurgie.**

- **amélioration du service rendu mineure (ASR IV) de l'implant d'embolisation ONYX LES par rapport aux colles à base de cyanoacrylates chez les patients ayant une endofuite de type II et éligibles à la chirurgie.**

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

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

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

09 POPULATION CIBLE

La population cible correspond aux patients :

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

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

Les données de l'ATIH, résumant le nombre de flacons d'ONYX et d'ONYX LES utilisés entre 2017 et 2019 dans les établissements publics et privés sont décrites dans le tableau ci-dessous. ONYX LES et ONYX étant inscrit sous le même code LPPR, les indications périphériques et centrales ne peuvent pas être distinguées. Ces données sont fournies à titre informatif et ne sont pas utilisées pour le calcul de la population rejointe.

Référence	Etablissement	2017	2018	2019
Implant d'embolisation liquide ONYX 18 ou ONYX LES 18	public	2995	2813	2945
	privé	872	898	921
Implant d'embolisation liquide ONYX 34 ou ONYX LES 34	public	946	967	1006
	privé	811	598	516
Implant d'embolisation liquide ONYX LES 34L	public	NA	NA	45
	privé	NA	1 à 10	343
TOTAL		5 624	5 277	5 776

La population rejointe peut être estimée à partir des analyses des données agrégées du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) par actes classants suivantes :

- Hémoptysies

L'analyse des données du PMSI pour les années 2017 à 2019 est la suivante²⁴

	Libellé de l'acte associé	2017	2018	2019
ECSF004	Embolisation sélective ou hypersélective d'artère à destination bronchique ou pleuropulmonaire, par voie artérielle transcutanée	737	954	1018
ECSF006	Embolisation suprasélective d'artère à destination bronchique ou pleuropulmonaire, par voie artérielle transcutanée	624	683	669
Total		1 361	1 637	1 687

²⁴ www.atih-sante.fr

Le nombre de séjours au cours duquel au moins un acte d'embolisation en raison d'une hémoptysie a été effectué est compris entre 1 361 et 1 687.

– **Malformation artérioveineuses périphériques**

Selon les données, le nombre de séjours pour malformations artérioveineuses périphériques (diagnostic CIM 10 : Q273) est **de 1032** (établissements publics et privés) en 2019. Il conviendrait de soustraire les séjours correspondant à des actes diagnostiques, les actes de résection chirurgicale.

	Libellé du code CIM-10	2017	2018	2019
Q273	Malformation artérioveineuse périphérique	816	954	1 032

– **Endofuite de type II**

Aucun acte spécifique à l'embolisation des endofuites de type II n'est décrit dans la CCAM.

Le nombre de patients ayant une endofuite de type II rapporté dans les études EVAR 1, DREAM, OVER et ACE est de 325/2 783 (12 %)²⁵ (435 endofuites, et le nombre d'endofuite de type II ayant nécessité une réintervention de 99/435 (23 %).

La population cible des endoprothèses aortiques abdominales ayant été évaluées par la CNEDiMTS à 5 500 patients par an, la population cible d'ONYX LES dans l'embolisation des endofuites de type II peut ainsi être estimée à environ 150 patients par an.

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 2 800 patients par an.

²⁵ Patel R, Powell JT, Sweeting MJ, Epstein DM, Barrett JK, Greenhalgh RM. The UK Endovascular Aneurysm Repair (EVAR) randomised controlled trials: long-term follow-up and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess 2018;22(5)