

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

16 mars 2021

*Faisant suite à l'examen du 09/03/2021, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 16/03/2021***CONCLUSIONS**

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

Demandeur : Microvention Europe (France)

Fabricant : Microvention Europe (France)

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

Indications revendiquées :	Prise en charge des anévrismes intracrâniens non rompus avec un risque de rupture spontanée supérieur au risque de la procédure et inaccessibles aux thérapies actuelles (traitement endovasculaire par confinement de microspires associé ou non à une technique d'aide à la mise en place (stents intracrâniens ou utilisation d'un ballon temporaire) ou traitement chirurgical). Ces éléments (risque de rupture par rapport au risque de la procédure et inaccessibilité aux thérapies) sont évalués dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire incluant un neuroradiologue interventionnel, un neurochirurgien et un neurologue. Le risque de rupture de l'anévrisme sera estimé notamment sur la base des facteurs de risques vasculaires (tabagisme, alcoolisme, hypertension artérielle, sexe féminin, âge), des antécédents familiaux, de la taille, la forme, la localisation de l'anévrisme.
Service Attendu (SA) :	Insuffisant

Données analysées :	Données non spécifiques Avis du 04 juin 2019 : la commission s'était prononcée pour un service attendu suffisant de FRED et FRED Jr et avec une ASA de niveau IV par rapport à l'abstention thérapeutique, dans les indications revendiquées sur la base des éléments suivants : - l'étude IDE avec collecte prospective des données, multicentrique, incluant 145 patients (rapport d'étude),
----------------------------	---

- l'étude française SAFE avec collecte prospective des données, multicentrique incluant 113 patients,
- le registre avec collecte rétrospective des données multicentrique européen de Killer-Oberpfalzer et al incluant 531 patients,
- l'étude de Mohlenbruch et al/ multicentrique observationnelle, avec collecte rétrospective des données incluant 42 patients.

Données spécifiques

Aucune donnée spécifique de FRED X n'a été fournie.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

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

Références				
FRED X	XFRED2508	XFRED2518	XFRED3009	XFRED3019
	XFRED2509	XFRED2519	XFRED3010	XFRED3020
	XFRED2510	XFRED2520	XFRED3011	XFRED3021
	XFRED2511	XFRED2521	XFRED3012	XFRED3022
	XFRED2512	XFRED2522	XFRED3013	XFRED3023
	XFRED2513	XFRED2523	XFRED3014	XFRED3024
	XFRED2514	XFRED2524	XFRED3015	XFRED3025
	XFRED2515	XFRED2525	XFRED3016	XFRED3026
	XFRED2516	XFRED2526	XFRED3017	XFRED3027
	XFRED2517		XFRED3018	
	XFRED3507	XFRED4007	XFRED4508	XFRED5009
	XFRED3509	XFRED4009	XFRED4511	XFRED5011
	XFRED3511	XFRED4012	XFRED4513	XFRED5014
	XFRED3513	XFRED4014	XFRED4518	XFRED5019
	XFRED3516	XFRED4017	XFRED4524	XFRED5026
	XFRED3524	XFRED4026	XFRED4528	XFRED5029
	XFRED3536	XFRED4038	XFRED4539	XFRED5514
				XFRED5519
				XFRED5526

Le flow diverter FRED X se décline en sept différents diamètres (2,5 ; 3,0 ; 3,5 ; 4,0 ; 4,5 ; 5,0 et 5,5 mm) et sa longueur utile varie entre 7 et 39 mm.

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire stérile.

Le système FRED X est placé à l'intérieur d'un arceau dispensateur en plastique et emballé dans une pochette et un carton.

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

« Prise en charge des anévrismes intracrâniens non rompus avec un risque de rupture spontanée supérieur au risque de la procédure et inaccessibles aux thérapeutiques actuelles (traitement endovasculaire par confinement de microspires associé ou non à une technique d'aide à la mise en place (stents intracrâniens ou utilisation d'un ballon temporaire) ou traitement chirurgical). Ces éléments (risque de rupture par rapport au risque de la procédure et inaccessibilité aux thérapeutiques) sont évalués dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire incluant un neuroradiologue interventionnel, un neurochirurgien et un neurologue. Le risque de rupture de l'anévrisme sera estimé notamment sur la base des facteurs de risques vasculaires (tabagisme, alcoolisme, hypertension artérielle, sexe féminin, âge), des antécédents familiaux, de la taille, la forme, la localisation de l'anévrisme ».

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Le compareur revendiqué est la gamme FRED.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du flow diverter FRED X.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

03.2. DESCRIPTION

Le système FRED X est constitué des éléments suivants :

- Une endoprothèse auto-expansible en nitinol, à tresse monofilaire et cellules fermées, traitée en surface avec du PMEA-co (APMA)¹,
- Une structure à double couche intégrée,
- Quatre marqueurs radio-opaques situés sur ses extrémités distale et proximale, ainsi que des fils de marqueur hélicoïdal entrelacés délimitant la longueur utile interne du stent.

Les implants FRED X de 2,5 à 3,0 mm de diamètre sont compatibles avec le microcathéter Headway 21. Les implants FRED X de 3,5 à 5,5 mm de diamètre sont compatibles avec le microcathéter Headway 27.

Le flow diverter FRED X est une évolution de gamme par rapport à FRED et FRED Jr. Les modifications portent sur l'ajout d'un traitement de sa surface avec du PMEA-co(APMA) permettant ainsi d'augmenter le pouvoir lubrifiant du produit.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

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

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

03.4. ACTE(S)

Les actes concernant la pose du flow diverter FRED X sont référencés à la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 66.10 applicable au 02/01/2021) sous le chapitre « Occlusion et exclusion d'anévrisme artériel intracrânien ».

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

¹ poly(2-methoxyethyl acrylate-co-N(3aminopropyl) methylacrylamide)

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES

Dans son avis 04 juin 2019, la commission s'était prononcée pour un service attendu suffisant de FRED et FRED Jr et avec une ASA de niveau IV par rapport à l'abstention thérapeutique, dans les indications revendiquées sur la base des éléments suivants :

- l'étude IDE avec collecte prospective des données, multicentrique, incluant 145 patients (rapport d'étude),
- l'étude française SAFE avec collecte prospective des données, multicentrique incluant 113 patients,
- le registre avec collecte rétrospective des données multicentrique européen de Killer-Oberpfalzer et al/ incluant 531 patients,
- l'étude de Mohlenbruch et al/ multicentrique observationnelle, avec collecte rétrospective des données incluant 42 patients

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Aucune donnée spécifique de FRED X n'a été fournie.

Études cliniques en cours

L'étude, « FRED EPI » ayant pour objectif l'évaluation de la morbi-mortalité des patients porteurs d'un anévrisme intracrânien traité par le dispositif FRED/FRED Jr en conditions réelles d'utilisation », est en cours. Les inclusions ont débuté en juin 2020.

Un amendement au protocole est prévu pour inclure le dispositif FRED X.

04.1.1.3. ÉVENEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVENEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Aucune donnée spécifique de FRED X n'a été fournie.

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

Selon le demandeur, aucune donnée de matériovigilance du dispositif FRED X n'est actuellement disponible.

Selon le demandeur, entre 2 016 et septembre 2020, ont été déclarés aux autorités compétentes pour les dispositifs FRED et FRED Jr :

- 34 événements en France,
- 88 événements en Europe (hors France),
- 134 événements dans le Monde (hors Europe et France).

La nature des événements rapportés en France est décrite dans le tableau 1.

Tableau 1 : Nature des événements rapportés en France

Dénomination – France	Nombre d'évènements
Complication post-procédure	11
Ouverture incomplète ou échec d'ouverture du stent	0
Évènement lié à la procédure	1
Thrombose post-procédure	4
Thrombose intra-procédure	3
Décès post-procédure	2

Décès intra-procédure	1
Thrombose aiguë moins de 24h après implantation	1
Thrombose subaiguë moins de 24h après implantation	1
Thrombose tardive (de 30 jours à 1 an après implantation)	5
Migration du stent après déploiement	4
Packaging endommagé	1

Le flow diverter FRED X est une évolution de gamme par rapport aux flow diverters FRED et FRED Jr. Les modifications portent sur l'ajout d'un traitement de sa surface avec du PMEA-co(APMA) permettant ainsi d'augmenter le pouvoir lubrifiant du produit. Aucune étude spécifique de FRED X n'a été fournie. Aucune étude portant sur des dispositifs implantables avec un revêtement de surface comparables et permettant notamment d'évaluer la thrombogénicité de ce revêtement n'est disponible.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

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

Les flow diverters s'adressent aux patients ayant un anévrisme non rompu justifiant d'un traitement. Les recommandations de l'European Stroke Organisation² recommandent, compte tenu du risque (risque procédural (5 – 50 %) versus risque de rupture spontanée (0- 10 %)) et du bénéfice (espérance de vie avec ou sans déficit mineur), que la décision de traiter ou non le patient soit prise en prenant compte les facteurs liés au patient (tabagisme, âge, rupture d'un autre anévrisme), les facteurs liés à l'anévrisme (taille, localisation) et le risque lié à l'intervention ; la décision de traiter un patient, doit être fondée dans le cadre d'une discussion multidisciplinaire (classe III, niveau C). Ces recommandations se fondent notamment sur les résultats de l'étude ISUIA qui mettent évidence des taux de rupture des anévrismes intracrâniens compris entre 0 % et 10 % par an, en fonction de la taille de l'anévrisme et de sa localisation.

Les recommandations américaines³ confirment la place des déviateurs de flux dans la prise en charge des anévrismes non rompus mais soulignent la nécessité d'une utilisation avec précaution dans certains cas choisis. Les effets à long terme de ces dispositifs ne sont pas connus.

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

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

La réponse aux anti-agrégants plaquettaires variant d'un individu à l'autre, leur administration peut être à l'origine de phénomènes hémorragiques ou thrombotiques. Les

² Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. Int J Stroke. 2014 Oct;9(7):840-55

³ Thompson GB, MD, . Brown Jr RD, Sepideh Amin-Hanjani, Cockroft KM. et al. Guidelines for the Management of Patients With Unruptured Intracranial Aneurysms: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke. 2015 ;46 :2368-2400.

experts ont souligné la nécessité d'un test préalable d'évaluation de la réponse du patient aux antiagrégants.

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

En conclusion, la Commission considère que les flow diverters ont une place dans la prise en charge des anévrismes intracrâniens non rompus, pour les anévrismes complexes avec un risque de rupture estimé sur la base des facteurs de risques vasculaires, des antécédents familiaux et à partir de la forme, la taille et la localisation de l'anévrisme, supérieur au risque de la procédure. Cependant, les données cliniques disponibles ne permettent pas d'établir la place de FRED X dans les indications revendiquées.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

La Commission considère qu'au vu des données disponibles l'intérêt de FRED X ne peut être établi.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

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

Plus la taille de l'anévrisme est grande plus le risque de rupture est important⁴.

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

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

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

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

04.2.3. IMPACT

Le flow diverter FRED X répond à un besoin dans les situations cliniques où les thérapeutiques actuelles ne peuvent pas être mises en œuvre soit ont un risque majeur de morbi-mortalité.

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

⁴ Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke*. 2014 Oct;9(7):840-55

⁵ Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2011 Jul;10(7):626-36.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

L'intérêt de FRED X ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu du dispositif FRED X est insuffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale