

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****p64****stent intracrânien auto-expansible à largage
contrôlé (dit stent flow diverter)**

Inscription

**Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs
médicaux et des technologies de santé le 20 juillet 2021****Faisant suite à l'examen du 6 juillet 2021, la CNEDIMTS a adopté l'avis le 20 juillet 2021.****Demandeur** : phenox GmbH (Allemagne)**Fabricant** : phenox GmbH (Allemagne)Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).**L'essentiel**

Indications retenues	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. La décision finale est une décision partagée avec le patient. 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)	Suffisant
Comparateur(s) retenu(s)	Autres flow diverter inscrits sur la LPPR dans des indications identiques
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées	L'étude Diversion p64, spécifique de p64, avec collecte prospective des données, multicentrique, simple bras, non randomisée, post-commercialisation ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du flow diverter p64 dans le traitement des anévrismes intracrâniens non rompus et rompus localisés dans la circulation antérieure a été analysée. Quatre-cent cinquante patients étaient inclus avec un suivi de 1 an.
Éléments conditionnant le Service attendu (SA) – 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). L'arrêté du 15 mars 2010 fixe les conditions permettant de justifier d'une formation et d'une expérience dans la pratique d'actes interventionnels par voie endovasculaire en neuroradiologie. Ce dispositif est réservé aux médecins formés aux techniques et aux interventions percutanées travaillant au sein d'établissements médicaux dotés d'un équipement radioscopique approprié. P64 doit être utilisé exclusivement par des médecins ayant reçu une formation appropriée à son emploi. La décision de mise en œuvre du traitement est subordonnée à l'information orale et écrite du patient par le médecin des risques associés à la procédure par rapport aux risques de rupture spontanée de l'anévrisme. Le médecin veille à la bonne compréhension de ces informations par le patient.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	La CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats d'une étude observationnelle avec collecte prospective des données, exhaustive ayant pour objectif principal d'évaluer la morbi-mortalité à 1 an. La CNEDiMTS souhaite par ailleurs connaître les caractéristiques des anévrismes traités et disposer d'un suivi neurologique à 1 an.

Population cible

La population cible du flow diverter p64 ne peut être estimée en l'absence de données épidémiologiques fiables.

Pour information, la population rejointe augmente depuis 2019 et est estimée entre 950 et 1 290 patients en 2020.

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	5
1.1 Qualification de la demande	5
1.2 Modèles et références	5
1.3 Conditionnement	5
1.4 Revendications du demandeur	5
2. Historique du remboursement	6
3. Caractéristiques du produit	6
3.1 Marquage CE	6
3.2 Description	6
3.3 Fonctions assurées	7
3.4 Acte(s) associé(s)	7
4. Service attendu (SA)	7
4.1 Intérêt du produit	7
4.2 Intérêt de santé publique	16
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	17
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	17
5.1 Spécifications techniques minimales	17
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	17
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	18
6.1 Comparateur(s) retenu(s)	18
6.2 Niveau(x) d'ASA	18
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	18
8. Durée d'inscription proposée	18
9. Population cible	19

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 – juillet 2021

1. Objet de la demande

1.1 Qualification 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).

1.2 Modèles et références

P64-XXX-YY

P64 = nom du dispositif

XXX = diamètre (diamètre compris entre 2,5 et 5,0 mm)

YY = longueur (longueur comprise entre 9,0 et 36,0 mm)

Forme du stent	Références	Références
p64	P64-250-9	P64-400-21
	P64-300-9	P64-400-24
	P64-300-12	P64-400-27
	P64-300-15	P64-450-15
	P64-350-9	P64-450-18
	P64-350-12	P64-450-21
	P64-350-15	P64-450-24
	P64-350-18	P64-450-27
	P64-350-21	P64-500-18
	P64-400-12	P64-500-24
	P64-400-15	P64-500-30
	P64-400-18	P64-500-36

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication(s) revendiquée(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.

Indication du marquage CE : « Le dispositif de modulation p64 est indiqué dans le traitement endovasculaire des maladies vasculaires telles que :

- Les anévrismes et les pseudo-anévrismes sacciformes et fusiformes
- Les dissections vasculaires en phase aiguë et chronique
- Les perforations vasculaires et fistules artérioveineuses. »

1.4.2 Comparateur(s) revendiqué(s)

Le comparateur revendiqué est l'abstention thérapeutique

1.4.3 ASA revendiquée(s)

L'ASA revendiquée est une ASA IV

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du flow diverter P64.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

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

3.2 Description

Le flow diverter p64 est un implant vasculaire tubulaire composé de 64 fils de nitinol entrelacés. Deux fils opposés l'un à l'autre sont enveloppés dans des spirales de platine et assurent la visibilité sous radioscopie. Chacune des huit extrémités proximales de l'implant est munie d'un repère en platine.

Pour relier l'implant au système de largage, les huit extrémités de l'implant sont encastrées dans une bague à fentes du guide de largage. Cette bague à fentes est recouverte d'un tube en polymère (tube de séparation) qui s'étend vers l'extrémité proximale du système de largage. Le tube en polymère est fixé à l'extrémité proximale du système de largage à l'aide d'un générateur de couple détachable.

Le système de largage possède un repère radiographique sur la bague à fentes et un autre repère radiographique au niveau de l'extrémité distale du guide de largage pour permettre à l'opérateur de déterminer sa position.

Le produit est conservé dans une gaine pelable et est transféré dans un micro-cathéter dont le diamètre intérieur est de 0,027 pouces (0,69 mm).

Même après avoir été entièrement déployé dans le vaisseau cible, l'implant peut être entièrement réintroduit dans le microcathéter afin de corriger sa position ou de le retirer.

Des essais non cliniques ont montré que le p64 était adapté à une IRM d'une densité de flux magnétique de 3 teslas. Dans des conditions cliniques, il s'est avéré qu'une densité de 1,5 tesla ne posait aucun problème à l'implant.

Le dispositif p64 est compatible avec l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

3.3 Fonctions assurées

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.

3.4 Acte(s) associé(s)

Les actes concernant la pose du flow diverter p64 sont référencés à la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 67.01 applicable au 26/04/2021) 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

4. Service attendu (SA)

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 Données spécifiques

Une étude est fournie dans le dossier.

L'étude Diversion p64 avec collecte prospective des données, multicentrique, simple bras, non randomisée, post-commercialisation avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du flow diverter p64 dans le traitement des anévrismes intracrâniens non rompus et rompus localisés dans la circulation antérieure.

Le rapport fourni est un rapport intermédiaire.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- Age $\geq$ 18 ans,
- Patient ayant un anévrisme intracrânien sacculaire ou disséquant ou blister-like ou fusiforme, ou maladie intracérébrale segmentaire, dans la circulation antérieure pour lequel le flow diverter p64 est indiqué

Les anévrismes de la circulation postérieure, les anévrismes de bifurcation n'étaient pas inclus dans l'étude.

Les centres étaient sélectionnés en fonction de la présence de médecins expérimentés dans le centre (au moins 5 implantations supervisées par un Proctor) ainsi que des centres familiarisés avec le flow diverter p64.

Le critère de jugement principal de sécurité était le taux d'AVC¹ majeur (Ischémique ou hémorragique) ou de décès neurologique lié au traitement dans l'anévrisme cible, évalué 3 à 6 mois après l'implantation.

L'analyse du critère principal de sécurité visait à démontrer la non-infériorité du traitement par p64 par rapport à un objectif de performance calculé à partir de la moyenne pondérée de 3 études relatives au flow diverter PIPELINE (PITA², PUFS³ et IntrePED). La moyenne pondérée taux d'AVC majeur (Ischémique ou hémorragique) ou de décès neurologique lié au traitement dans l'anévrisme cible à 6 mois était 6,6% (58/876) [IC 95 % : 5,0 % - 8,3 %]. Une marge de non-infériorité de 4 % était acceptée par rapport à ce taux fixant l'objectif de performance à 10,6 %.

Le critère de jugement d'efficacité était le pourcentage de patients ayant une occlusion complète de l'anévrisme évaluée à 3-6 mois et 7 - 12 mois.

Entre décembre 2015 et janvier 2019, 450 patients (âge moyen 55 ± 12 ans, 68/450 (15,1 %) hommes) dans 26 centres actifs ont été inclus (population en ITT).

Trois cent trente et un patients (73,6%) avaient un seul anévrisme, 76 patients (16,9 %) avaient 2 anévrismes, 28 patients (6,2 %) avaient 3 anévrismes, 9 patients (2,0 %) avaient 4 anévrismes, 4 patients (0,9 %) avaient 5 anévrismes, 1 patients avaient 6 anévrismes et 1 patient avait 8 anévrismes.

La population en PerProtocole⁴ était de 420 patients : 28⁵ patients étaient considérés comme non éligibles après avoir signé leur consentement et après qu'une tentative d'implantation du flow diverter p64 ait débuté.

P64 n'était pas implanté chez 6 patients.

Les données de sécurité étaient disponibles chez (population en ITT)

- À 6 mois, 437 patients : 3 retraits de consentement, 1 décision de l'investigateur, 3 perdus de vue et 6 patients chez lesquels le flow diverter p64 n'avait pas été implanté.
- À 1 an 403 patients : 33 perdus de vue, 1 décision d'un investi.

Les données d'imagerie angiographique étaient disponibles chez (population en ITT) :

- À 6 mois, 374 patients : 3 décès, 3 retraits de consentement, 1 décision de l'investigateur, 3 perdus de vue et 6 patients chez lesquels le flow diverter p64 n'avait pas été implanté et l'évaluation n'était pas réalisée chez 60 patients.
- A 1 an 388 patients : 33 perdus de vue, 1 décision d'un investigateur, 1 décès et l'évaluation n'était pas réalisée chez 49 patients.

Une analyse en sous-groupe sur la cohorte française incluant 123 patients étaient réalisées.

Les données d'imagerie étaient revues par un comité de relecture (CoreLab) indépendant.

Les caractéristiques des anévrismes sont décrites dans le tableau 1.

¹ Un AVC majeur était défini par un AVC dont le score NIHSS est ≥ 4 lors de son apparition et par des symptômes persistants au-delà de 7 jours.

² Nelson PK, Lylyk P, Szikora I, Wetzel SG, Wanke I, Fiorella D. The Pipeline Embolization Device for the Intracranial treatment of Aneurysms Trial, AJNR Am J Neuroradiol. 2011 Jan;32(1):34-40.

³ Becske T, Kallmes DF, Saatci I, McDougall CG, Szikora I, Lanzino G et al. Pipeline for uncoilable or failed aneurysms: results from a multicenter clinical trial. Radiology. 2013 Jun;267(3):858-68.

⁴ tous les patients inclus, répondant aux critères d'inclusion et ayant au moins un flow diverter P64 implanté à la fin de l'intervention et pour lesquels une évaluation du critère de jugement principal a été effectuée).

⁵ 15 patients ne répondaient pas aux critères d'inclusion : 1 patient avait un anévrisme extracranien, 14 anévrismes localisés dans la circulation postérieure, 9 patients avec un autre flow diverter dans l'artère porteuse, 6 patients avec un anévrisme de bifurcation, 1 patient avec une dissection, 2 patients avec une fistule

Tableau 1 : Caractéristiques de l'anévrisme

Caractéristique de l'anévrisme	Valeur (ITT)
Emplacement du vaisseau de l'anévrisme intracrânien	
Antérieur	
— Anévrisme de la carotide interne	90,6% (408/450)
— Anévrisme cérébral antérieur	1,6% (7/450)
— Anévrisme communiquant antérieur	1,6% (7/450)
— Anévrisme cérébral moyen	4,0% (18/450)
Postérieur	
— Anévrisme basilaire	0,9% (4/450)
— Anévrisme cérébelleux inférieur postérieur	0,7% (3/450)
— Anévrisme vertébral	0,7% (3/450)
Type d'anévrysme intracrânien	
— Sacculaire	92,4% (416/450)
— Blister-like	3,6% (16/450)
— Fusiforme	1,8% (8/450)
— Disséquant	1,3% (6/450)
— Maladie segmentaire	0,9% (4/450)
Rupture ou non de l'anévrisme à la visite de référence	
— Non rompu	93,6% (421/450)
— Rompu	6,4% (29/450)
Taille de l'anévrisme	
— Très petit [<4 mm]	31,3% (140/447)
— Petit [4-7 mm]	32,0% (143/447)
— Moyen [7-10 mm]	15,7% (70/447)
— Grand [10-25 mm]	19,7% (88/447)
— Géant [≥25 mm]	1,3% (6/447)
Dimensions de l'anévrisme intracrânien cible et du vaisseau cible	
— Largeur du dôme	7,1 mm ± 5,5
— Hauteur du dôme	7,0 mm ± 5,4
— Largeur du col	4,6 mm ± 2,4
— Diamètre proximal du vaisseau cible	3,8 mm ± 0,7
— Diamètre distal du vaisseau cible	3,5 mm ± 0,7
— Rapport dôme/col (largeur du dôme/ largeur du col)	1,5 ± 0,7
— Largeur du dôme	7,1 mm ± 5,5

Les caractéristiques de la procédure sont décrites dans le tableau 2. 570 flow-diverter p64 (98⁶ flow diverter n'avaient pas été implantés) étaient utilisés chez 450 patients. Les raisons de non-implantation étaient les suivantes : des problèmes de complication (26/98 (26,5 %)), la sélection de la mauvaise taille (24/98 (24,5 %)), dislocation du dispositif (10/98 (10,2 %)), anatomie de l'accès vasculaire (10/98 (10,2 %)), décision de l'investigateur ((3/98 (3,1 %)).

Tableau 2 : Caractéristiques de la procédure

Critères	Valeur (ITT)
Nombre d'anévrismes intracrâniens traités	
1	95,6% (430/450)
2	4,0% (18/450)
3	0,4% (2/450)
Nombre de dispositifs p64 implantés par sujet	
0	1,3% (6/450)
1	94,9% (427/450)
2	2,9% (13/450)
3	0,7% (3/450)
10	0,2% (1/450)
Côté d'accès	
Gauche	12,2% (55/450)
Droit	87,8% (395/450)
Microspires supplémentaire utilisée	
Non	85,4% (384/450)
Oui	14,7% (66/450)

– Sécurité

- Critère de jugement principal de sécurité

Les résultats sur le critère de jugement de sécurité sont décrits dans les tableaux 3 (cohorte globale) et 4 (cohorte française). Les événements étaient adjudiqués par le CEC.

Tableau 3: Critère de jugement principal à 3 – 6 mois (cohorte globale)

Critère de jugement principal de sécurité	Per Protocol N = 413 n/N IC 95 %	ITT N = 413 n/N IC 95 %	P value non-infériorité (population PP) Versus OP de 10,6 %	P value supériorité (population PP) Versus OP de 6,6 %
Critère primaire de sécurité	10***/413 (2,4 %) [1,17 % - 4,43 %]	10/437 (2,3 %) [NR]**	< 0,001	0,002
Composant du critère principal de sécurité				
AVC majeur associé au traitement	8/143 (1,9 %)	4/437 (0,9 %)		

⁶ Parmi les 98 dispositifs non implantés, 91 flow diverter p64 avaient été remplacés par un autre flow diverter p64, 1 flow diverter p64 avait été remplacé par 1 stent, 5 flow diverter p64 avaient été remplacés par un autre flow diverter, 1 flow diverter p64 avait été remplacé par une microspire.

Mortalité associée au traitement	4/413* (1,0 %)	8/437 (1,8 %)		
---	----------------	---------------	--	--

*2 décès étaient associés à un AVC majeur

** NR : non renseigné

***8 patients avaient un AVC lié au dispositif et 6 patients avaient un AVC lié au dispositif et à la procédure

Tableau 4: Critère de jugement principal à 3 – 6 mois (cohorte française)

Critère de jugement principal de sécurité	ITT N = 117 n/N	PP N = 113 n/N
Critère primaire de sécurité	2,6 % (3/117)	2,7 % (3/113)
Composant du critère principal de sécurité		
AVC majeur associé au traitement	1,7 % (2/117)	1,8 % (2/113)
Mortalité associée au traitement	0,9 % (1/117)	0,9 % (1/113)

- Taux d'AVC majeurs et de mortalité à 30 jours associés au traitement entre 7 et 12 mois

Les résultats concernant le critère de jugement principal de sécurité est décrit dans le tableau 5.

Tableau 5 : Taux d'AVC majeurs et de mortalité à 30 jours associés au traitement entre 7 et 12 mois (taux cumulés, cohorte globale)

Critère de jugement principal de sécurité	Per Protocol N = 372 n/N (%)	ITT N = 403 n/N (%)
Critère primaire de sécurité	10/372 (2,7 %)	10/403 (2,5%)
Composant du critère principal de sécurité		
AVC majeur associé au traitement	4/372 (1,1 %)	4/403 (1,0%)
Mortalité associée au traitement	8/372 (2,2%)	8/403 (2,0%)

Tableau 6 : Taux d'AVC majeurs et de mortalité à 30 jours associés au traitement entre 7 et 12 mois (taux cumulés, cohorte globale)

Critère de jugement principal de sécurité	ITT N = 117 n/N	PP N = 113 n/N
Critère primaire de sécurité	2,6 % (3/114)	2,8 % (3/109)
Composant du critère principal de sécurité		
AVC majeur associé au traitement	1,8 % (2/114)	1,8% (2/109)
Mortalité associée au traitement	0,9% (1/114)	0,9% (1/109)

- Augmentation du diamètre de l'anévrisme, retraitement, taux de recanalisation, complications vasculaires intraprocédurales

Les critères de sécurité périprocéduraux dans la cohorte globale sont rapportés dans le tableau ci-dessous. Les événements thromboemboliques étaient les plus fréquents (19/450 (4,2 %), population en ITT°

Tableau 7 : Complications vasculaires intraprocédurales

Critères	Population ITT	Population PP
Complications vasculaires intra-procédurales (adjudiqué par le Corelab)		
Perforation du vaisseau	0,4% (2/450)	0,5% (2/420)
Perforation de l'anévrisme cible	0,2% (1/450)	0,2% (1/420)
Thromboembolisme	4,2% (19/450)	4,0% (17/420)
Dissection de tout vaisseau d'accès	0,9% (4/450)	0,5% (2/420)
Occlusion de la branche latérale	0,4% (2/450)	0,5% (2/420)

Les événements indésirables à 3-6 mois et 7 – 12 mois sont rapportés dans le tableau ci-dessous.

Au cours de l'étude 67 patients avaient une resténose intrastent quel que soit le grade (4 resténoses intrastent durant la procédure.

Tableau 8 : événements indésirables à 3-6 mois et 7 – 12 mois (cohorte globale)

Critères secondaires	Population ITT		Population PP	
	3 à 6 mois de suivi	7 à 12 mois de suivi	3 à 6 mois de suivi	7 à 12 mois de suivi
Résultats angiographiques				
Recroissance (corelab)	0,3% (1/374)	0,3% (1/388)	0,3% (1/357)	0,3% (1/343)
Recanalisation (corelab)	0,8% (3/374)	0,5% (2/388)	0,6% (2/357)	0,6% (2/343)
Complications post-procédure				
Hémorragie cumulée	1,1 % (5/438)	1,2 % (5/405)	1,2 % (5/414)	0,8% (5/374)
Hémorragie parenchymateuse (CEC)	0,7% (3/438)	0,7% (3/405)	0,7% (3/414)	0,8% (3/374)
Hémorragie sous-arachnoïdienne (cumulée, CEC)	0,7% (3/438)	0,7% (3/405)	0,7% (3/414)	0,8% (3/374)
AVC ischémique (cumulée CEC)	6,6% (29/438)	7,2% (29/405)	7,0% (29/414)	7,8% (29/374)
Rupture de l'anévrisme cible	0,0 % (0/374)	0,0 % (0/388)	0,0 % (0/357)	0,0 % (0/343)
Taux de sténose intra-stent	15,5 % (58/374)	8,2 % (32/388)	15,4 % (55/357)	8,7 % (30/343)*
– Léger < 50%	8,8 % (33/374)	4,9 % (19/388)	8,7 % (31/357)	5,5 % (19/343)
– Modéré 50-75%	6,4 % (24/374)	3,1 % (12/388)	6,4 % (23/357)	2,9 % (10/343)
– Sévère > 75%	0,3 % (1/374)	0,3 % (1/388)	0,3 % (1/357)	0,3 % (1/343)

*9 nouvelles resténoses et 20 préexistantes

- AVC mineurs⁷

Vingt-cinq AVC mineurs ont été rapportés chez 23/438 (6,3 %) patients (analyse en ITT) à 3 et 6 mois : chez 5 patients l'AVC était asymptomatique, 12 patients avaient des symptômes neurologiques transitoires et les patients ont été guéris, chez 2 patients l'AVC était résolu avec des séquelles, chez trois patients, chez 4 patients une ischémie cérébrale était rapportée.

A 7-12 mois, 24/405 (5,9 %) AVC mineurs étaient rapportés.

- Évènements indésirables

A 7 – 12 mois, 288 évènements indésirables étaient rapportés chez 190 (42,2 %) patients :

- 97 évènements étaient graves chez 84/450 (18,7 %) patients : 47/97 évènements étaient liés à p64 ou et 64 évènements été liés à l'intervention. 37 évènements étaient liés à la procédure et au dispositif

- Retraitement

10/437 patients ont été retraités à 3 – 6 mois. Trois nouveaux patients ont nécessité un retraitement à la fin de l'étude.

- Efficacité

- Critère de jugement principal d'efficacité

Le taux d'occlusion des anévrismes (évalué à l'aide de l'échelle de Raymond-Roy) est décrit dans le tableau 9.

Tableau 9 : Taux d'occlusion des anévrismes

Évènement	Population ITT		Population PP	
	3 à 6 mois de suivi	7 à 12 mois de suivi	3 à 6 mois de suivi	7 à 12 mois de suivi
Taux d'occlusion complète	71,7% (268/374)	83,2% (323/388)	71,7% (256/357)	83,7% (287/343)
Sac résiduel	24,1% (90/374)	14,4% (56/388)	23,8% (85/357)	14,0% (48/343)
Collet résiduel	4,3% (16/374)	2,3% (9/388)	4,5% (16/357)	2,3% (8/343)

- Autres critères d'efficacité

Les critères d'efficacité sont décrits dans le tableau ci-dessous.

Critères	Population ITT	Population PP
p64 placé à l'endroit souhaité	96,4% (434/450)	98,1% (412/420)
Ouverture correcte du p64 (marqueurs entièrement déployés) à la fin de la procédure	95,8% (431/450)	97,4% (409/420)
Possibilité de détacher p64™ à la fin de la procédure	99,4% (469/472)	99,3% (442/445)

⁷ AVC mineur était défini par un score NIHSS ≤ 3 ou des symptômes entièrement résolus au bout de 7 jours

- Score mRS

Avant la procédure, 419/423 (99,1 %) avaient un score mRS ≤ 2 (dont 336/423 (79,4 %) avait un score mRS 0 et 72/380 (17,0 %) patients avaient un score mRS 1, 27 patients n'avaient été évalués). A 7-12 mois, 368/378 (97,4%) patients avaient un score mRS ≤ 2 (72 patients non évalués).

L'étude Diversion p64 est une étude post-commercialisation avec collecte prospective des données, multicentrique, simple bras incluant 450 patients. L'objectif de performance était évalué sur 3 études relatives à la première génération du flow-diverter PIPELINE, ce qui en limite sa validité. Pour le test de supériorité seule l'analyse per-protocole est disponible.

4.1.1.2 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables survenus dans l'étude Diversion p64, relevant du critère de jugement principal, sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra).

Matéiovigilance

Selon le demandeur, entre 2016 et décembre 2020, 7 149 stents p64 ont été distribués dans le monde et 1 événement (infarctus du myocarde) a fait l'objet de cas de matéiovigilance (0,08 %).

En France, sur cette même période, parmi les 403 stents distribués, 1 cas a fait l'objet d'un rapport de matéiovigilance (0,01 %). Il s'agissait d'un infarctus du myocarde ayant conduit au décès du patient.

4.1.1.3 Données manquantes

Compte tenu du suivi particulier dont cette classe de dispositif fait l'objet, des données de suivi relatives à la morbi-mortalité sont manquantes.

4.1.1.4 Bilan des données

Une étude spécifique du flow diverter p64 post-commercialisation avec collecte prospective des données, multicentrique, simple bras incluant 450 patients est disponible. La durée du suivi est de 1 an. A 1 an, 372 patients (88,6 %) étaient disponibles pour un suivi de sécurité en analyse PerProtocole et un suivi en imagerie de 343 patients (81,7 %). Le taux d'événements de type accident vasculaire cérébral majeur (ischémique ou hémorragique) ou de décès neurologique associé au traitement était de 10/413 (2,4 %) [1,17 % - 4,43 %] ce qui était non inférieur à l'objectif de performance de 10,6 %.

Le taux d'occlusion complète à 7-12 mois était de 287/343 (83,7 %) (analyse PP).

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

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 Organisation⁸ 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 américaines⁹ confirment la place des déviateurs de flux dans la prise en charge des anévrismes non rompus mais soulignent la nécessité d'une utilisation avec précaution dans certains cas choisis. Les effets à long terme de ces dispositifs ne sont pas connus.

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

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

La réponse aux anti-aggrégants plaquettaires variant d'un individu à l'autre, leur administration peut être à l'origine de phénomènes hémorragiques ou thrombotiques. Les experts ont souligné la nécessité d'un test préalable d'évaluation de la réponse du patient aux anti-aggrégants.

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

En conclusion, la Commission considère que les flow diverters ont une place dans la prise en charge des anévrismes intracrâniens non rompus, pour les anévrismes avec un risque de rupture estimé sur la base des facteurs de risques vasculaires, des antécédents familiaux et à partir de la forme, la taille et la localisation de l'anévrisme, supérieur au risque de la procédure.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Les données fournies montrent l'intérêt du flow diverter p64 dans la prise en charge des anévrismes intracrâniens non rompus avec un risque de rupture spontané supérieur au risque de la procédure et inaccessibles aux thérapeutiques actuelles (traitement endovasculaire par confinement de microspires associé ou non à une technique d'aide à la mise en place (stents intracrâniens ou utilisation d'un ballon temporaire) ou traitement chirurgical).

Ces éléments (risque de rupture par rapport au risque de la procédure et inaccessibilité aux thérapeutiques) sont évalués dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire incluant un

⁸ 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

⁹ 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.

neuroradiologue interventionnel, un neurochirurgien et un neurologue. La décision finale est une décision partagée avec le patient.

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.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité 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 important¹⁰. Les taux de ruptures à 5 ans rapportés dans l'étude observationnelle multicentrique ISUIA¹¹ (International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms) sont décrits dans le tableau 10.

Tableau 10 : Taux de rupture à 5 ans des anévrismes intracrâniens non rompus (étude ISUIA)

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

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

Le risque de rupture dépend également des facteurs de risque vasculaire (tabagisme actif, alcoolisme et antécédents d'hypertension artérielle), de l'âge, du sexe, des facteurs génétiques ainsi que de la localisation, la forme de l'anévrisme¹².

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.

¹⁰ 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

¹¹ Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, Meissner I, Brown RD Jr, Piepgras DG et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*. 2003 Jul 12;362(9378):103-10.

¹² B. Gregory Thompson, MD, Chair, Robert D. Brown, Jr, MD, MPH, FAHA, Co-Chair, Sepideh Amin-Hanjani, MD, FAHA, Joseph P. Broderick, MD, FAHA, Kevin M. Cockcroft, MD, MSc, FAHA, E. Sander Connolly, Jr, MD, FAHA, Gary R. Duckwiler, MD, FAHA, Catherine C. Harris, PhD, RN, MBA, CRNP, Virginia J. Howard, PhD, MSPH, FAHA, S. Claiborne (Clay) Johnston, MD, PhD, Philip M. Meyers, MD, FAHA, Andrew Molyneux, MD, Christopher S. Ogilvy, MD, Andrew J. Ringer, MD, and James Torner, PhD, MS, FAHA. Guidelines for the Management of Patients With Unruptured Intracranial Aneurysms. *Stroke*. 2015 Aug;46(8):2368-400.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

La prévalence mondiale des anévrismes non rompus est estimée à 3,2 % (IC 95 % [1,9 – 5,2]¹³. Ce chiffre tend à augmenter avec l'âge, en cas de prédisposition familiale ou en cas d'athérosclérose.

4.2.3 Impact

Le flow diverter p64 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.

Quatre autres flow diverters sont inscrits sur la LPPR.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Les flow diverters ont un intérêt pour la santé publique, compte tenu de leur action sur la rupture des anévrismes intracrâniens, qui sont des maladies graves.

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu du flow diverter p64 est suffisant pour l'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 dans la prise en charge des anévrismes intracrâniens non rompus avec un risque de rupture spontané supérieur au risque de la procédure et inaccessibles aux thérapeutiques actuelles (traitement endovasculaire par confinement de microspires associé ou non à une technique d'aide à la mise en place (stents intracrâniens ou utilisation d'un ballon temporaire) ou traitement chirurgical).

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

5.1 Spécifications techniques minimales

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel.

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 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,

13 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.

- décret n°2007-367 du 19 mars 2007 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie.

L'activité neuroradiologique annuelle minimale par site est fixée à 80 interventions endovasculaires portant sur la région cervico-céphalique et médullo-rachidienne (arrêté du 19 mars 2007).

L'arrêté du 15 mars 2010 fixe les conditions permettant de justifier d'une formation et d'une expérience dans la pratique d'actes interventionnels par voie endovasculaire en neuroradiologie.

Ce dispositif est réservé aux médecins formés aux techniques et aux interventions percutanées travaillant au sein d'établissements médicaux dotés d'un équipement radioscopique approprié.

P64 doit être utilisés exclusivement par des médecins ayant reçus une formation appropriée à son emploi.

La décision de mise en œuvre du traitement est subordonnée à l'information orale et écrite du patient par le médecin des risques associés à la procédure par rapport aux risques de rupture spontanée de l'anévrisme. Le médecin veille à la bonne compréhension de ces informations par le patient.

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateur(s) retenu(s)

Quatre flow diverter sont inscrits sur la LPPR dans des indications identiques. Par conséquent, le comparateur retenu est les autres flow diverter inscrits sur la LPPR dans des indications identiques.

6.2 Niveau(x) d'ASA

Aucune étude comparative ne permet de comparer le flow diverter p64 aux autres flow diverter inscrits sur la LPPR.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service attendu (ASA) (ASA V) du flow diverter p64 par rapport aux autres flow diverter inscrits sur la LPPR dans des indications identiques. ...

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

Comme elle l'a demandé pour l'ensemble des flow diverter inscrits sur la LPPR, la CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats d'une étude observationnelle avec collecte prospective des données, exhaustive ayant pour objectif principal d'évaluer la morbi-mortalité à 1 an.

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

8. Durée d'inscription proposée

5 ans

9. Population cible

La population cible correspond aux patients ayant un anévrisme intracrânien non rompu avec un risque de rupture spontané supérieur au risque de la procédure et inaccessibles aux thérapeutiques actuelles (traitement endovasculaire par confinement de microspires associé ou non à une technique d'aide à la mise en place (stents intracrâniens ou utilisation d'un ballon temporaire) ou traitement chirurgical).

Il n'existe pas de données épidémiologiques suffisamment précises pour estimer, le nombre de patients dans les indications retenues.

Selon les données agrégées du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) le nombre de flow diverter (tout flow diverter confondus) posés entre 2016 et 2020 est décrit dans le tableau ci-dessous.

	2016	2017	2018	2019	2020
Nombre total de flow diverter implantés	533	562	553	595 à 887	952 à 1 286

Ainsi, sur la période 2016-2020, le nombre flow diverter implanté augmente depuis 2019.

La population cible du flow diverter p64 ne peut être estimée en l'absence de données épidémiologiques fiables.

Pour information, la population rejointe augmente depuis 2019 et est estimée entre 950 et 1 290 patients en 2020.