

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MÉDICAUX****PHIL****Implant d'embolisation liquide****Inscription**

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 10 janvier 2023

Faisant suite à l'examen du 22 novembre 2022, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 6 décembre 2022. Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 10 janvier 2023. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 10 janvier 2023.

Demandeur / Fabricant : MICROVENTION EUROPE SARL (France)

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

L'essentiel

Indications revendiquées	– « Embolisation des malformations artérioveineuses cérébrales (MAVc) ayant un nidus compact visible à l'imagerie permettant une migration antégrade contrôlée du produit dans la partie distale du vaisseau choisi pour le cathétérisme. » – « Embolisation des fistules artérioveineuses dures (FAVd) intracrâniennes. »
Service attendu (SA)	Insuffisant
Données analysées	Données spécifiques : - Un argumentaire d'équivalence par rapport à l'implant d'embolisation liquide ONYX fourni par le demandeur - Traitement des malformations artérioveineuses cérébrales : - L'étude PHIL-MAVc avec collecte prospective des données, multicentrique (9 centres en Européen dont 3 en France), observationnelle, simple bras ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'agent embolique liquide PHIL, seul ou en association avec de la colle cyanoacrylate de N-Butyle (NBCA) et/ou des microspires, dans le traitement des malformations artérioveineuses cérébrales. Le protocole de l'étude prévoyait l'inclusion de 108 patients avec une durée de suivi de 3 à 6 mois après la dernière procédure d'embolisation. À la suite de l'arrêt prématuré de l'étude, seuls les résultats des 20 patients inclus ont été analysés.

- Traitement des fistules artérioveineuses dures intracrâniennes :

- L'étude PHIL-FAVd avec collecte prospective des données, multicentrique (14 centres en Europe dont 5 en France), observationnelle, simple bras ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'agent embolique liquide PHIL (associé ou non à d'autres produits d'embolisation tels que les colles à base de cyanoacrylates, microspires, ballon ou autres) un mois après chaque séance d'embolisation et 3 à 6 mois après la dernière séance d'embolisation. La durée de suivi était de 3 à 6 mois après la dernière procédure d'embolisation. Parmi les 76 patients inclus, les résultats de 67 patients ont été analysés.

Avis 2 définitif

Sommaire

1.	Objet de la demande	4
1.1	Qualification de la demande	4
1.2	Modèles et références	4
1.3	Conditionnement	4
1.4	Revendications du demandeur	4
2.	Historique du remboursement	5
3.	Caractéristiques du produit	5
3.1	Marquage CE	5
3.2	Description	5
3.3	Fonctions assurées	5
3.4	Actes associés	6
4.	Service attendu (SA)	6
4.1	Intérêt du produit	6
4.2	Intérêt de santé publique	22
4.3	Conclusion sur le Service attendu (SA)	24

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

Tableau 1- Tableau de références pour lesquelles le demandeur sollicite une inscription

Modèles	PHIL			Références
	Concentration en copolymère méthacrylate d'hydroxyéthyle	Solvant	Radio-opacifiant	
PHIL 25 %	25%	DMSO**	Iode	LEN10250
PHIL 30 %	30%			LEN10300
PHIL 35 %	35%			LEN10350
PHIL LV (low viscosity)*	25%*			LEN10LV250

*D'après le demandeur, la formulation du modèle PHIL LV a la même concentration de copolymère que le PHIL 25% cependant les chaînes de copolymère sont plus courtes ce qui permettrait d'en diminuer la viscosité.

** DMSO : diméthylsulfoxyde

1.3 Conditionnement

Unitaire, à usage unique.

Chaque conditionnement comprend :

- Une seringue stérile pré-remplie de 1 ml de liquide embolique de PHIL,
- Une seringue stérile pré-remplie de 1 ml de DMSO,
- Un adaptateur de microcathéter universel.

D'après le demandeur, le produit PHIL est dorénavant et à l'avenir commercialisé sous forme de barquette pour toute la gamme.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

- « Embolisation des malformations artérioveineuses cérébrales (MAVc) ayant un nidus compact visible à l'imagerie permettant une migration antégrade contrôlée du produit dans la partie distale du vaisseau choisi pour le cathétérisme.
- Embolisation des fistules artérioveineuses dures (FAVd) intracrâniennes. »

L'indication du marquage CE est la suivante : « *Le dispositif PHIL est destiné à être utilisé dans l'embolisation des lésions des systèmes vasculaire périphérique et neurovasculaire, notamment les malformations artérioveineuses et les tumeurs hypervasculaires.* ».

1.4.2 Comparateur revendiqué

Le comparateur revendiqué est « *l'implant d'embolisation liquide ONYX déjà inscrit sur la LPPR.* »

1.4.3 ASA revendiquées

Le demandeur revendique les améliorations de service attendu (ASA) suivantes :

- Traitement des malformations artérioveineuses : « ASA IV par rapport à l'implant d'embolisation liquide ONYX »
- Traitement des fistules artérioveineuses dures intracrâniennes : « ASA IV par rapport à l'implant d'embolisation liquide ONYX »

2. Historique du remboursement

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

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

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

3.2 Description

PHIL est un agent embolique liquide non adhésif, composé d'un copolymère pHEMA (poly- (méthacrylate d'hydroxyéthylène)) dissout dans du DMSO (diméthylsulfoxyde). Un composant iodé (tri-iodophénol) est lié chimiquement au copolymère afin de fournir un élément radio-opacifiant permettant la visualisation sous fluoroscopie.

Différentes formulations de produit existent, selon leur concentration en copolymère et leur viscosité : PHIL 35%, PHIL 30%, PHIL 25% et PHIL LV (*Low Viscosity*).

La solidification définitive du matériau du dispositif PHIL se produit au bout de trois minutes pour toutes les formulations du produit.

L'extrémité du microcathéter doit être placée de manière aussi distale que possible et aussi près que possible de la lésion vasculaire cible afin d'éviter toute embolisation non ciblée des tissus environnants normaux ou des nerfs crâniens. Il est important de ne pas permettre un reflux de plus de 1 cm du dispositif PHIL par-dessus l'extrémité du microcathéter. Un reflux excessif peut entraîner un retrait difficile du microcathéter.

3.3 Fonctions assurées

Le dispositif PHIL est administré par une injection à travers un microcathéter jusque dans la malformation vasculaire (MAVC ou FAVd) sous contrôle radioscopique. Le solvant DMSO se dissipe dans le sang, entraînant la précipitation du copolymère in situ. L'agent embolique PHIL se solidifie de l'extérieur vers l'intérieur, tout en se déplaçant plus distalement dans la lésion vasculaire.

3.4 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 70, 30/06/2022), les actes associés sont référencés sous le chapitre « Actes thérapeutiques sur les artères intracrâniennes ».

EASF004	Embolisation supra sélective unilatérale ou bilatérale de branche de l'artère carotide interne, par voie artérielle transcutanée
EASF014	Embolisation sélective ou hypersélective unilatérale ou bilatérale de branche de l'artère carotide interne, par voie artérielle transcutanée
EASF005	Embolisation d'une fistule artérioveineuse dure cranoencéphalique multipédiculaire, par voie artérielle et par voie veineuse transcutanées
EASF006	Embolisation d'une fistule artérioveineuse dure cranoencéphalique unipédiculaire, par voie artérielle ou veineuse transcutanée
EASF009	Embolisation d'une fistule artérioveineuse dure cranoencéphalique unipédiculaire, par voie artérielle et par voie veineuse transcutanées
EASF012	Occlusion intraluminale d'un vaisseau intracrânien, par voie vasculaire transcutanée
EASF015	Embolisation d'une fistule artérioveineuse dure cranoencéphalique multipédiculaire, par voie artérielle ou veineuse 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

Les données spécifiques à PHIL fournies par le demandeur sont :

- Un argumentaire de démonstration d'équivalence par rapport à l'implant d'embolisation liquide ONYX ;
- Quatre études cliniques concernant le traitement des malformations artérioveineuses cérébrales (MAVc) ;
- Trois études concernant le traitement des fistules artérioveineuses durales intracrâniennes (FAVd) ;
- Une étude concernant ces deux dernières indications confondues (FAVd et MAVc), sans analyse distincte par indication.

Argumentaire d'équivalence fourni par le demandeur

L'argumentaire d'équivalence entre PHIL et ONYX fourni par le demandeur est le suivant :

Tableau 2- Argumentaire d'équivalence comparant PHIL avec ONYX fourni par le demandeur

	PHIL	ONYX
Caractéristiques techniques		
Composition des kits des deux technologies	Chaque conditionnement comprend : 1 seringue pré-remplie de 1ml de liquide embolique PHIL 1 seringue pré-remplie de 1ml de DMSO 1 adaptateur de microcathéter universel	Chaque conditionnement comprend : 1 ampoule de 1,5 ml d'ONYX 1 ampoule de 1,5 ml de DMSO 2 seringues d'injection ONYX de 1 ml 1 seringue de DMSO de 1 ml
	Le microcathéter d'injection compatible avec le DMSO n'est pas fourni avec ONYX ni avec PHIL. L'adaptateur d'interface seringue-cathéter ONYX ou PHIL est vendu séparément.	
Solvant	DMSO (diméthylsulfoxyde)	
Copolymère	pHEMA (poly-(méthacrylate d'hydroxyéthylène))	Alcool éthylène-vinyl (EVOH)
Concentrations	PHIL 25% PHIL 30% PHIL 35% PHIL LV	ONYX 18 (6% d'EVOH) ONYX 20 (6,5% d'EVOH) ONYX 34 (8% d'EVOH)
Radio-opacifiant	Radio-opacifiant homogène : le radio-opacifiant fait partie intégrante du copolymère, aucun mélange n'est nécessaire.	Particules de tantale : nécessité d'agiter ONYX pour que les particules de tantale soient mises en suspension de façon homogène avant utilisation.
Préparation	Pas de préparation requise	Préparation requise des seringues
Compatibilité IRM	Compatible sans artefact	Présence d'artefact
Méthode de stérilisation	Stérilisation à la vapeur	Chaleur sèche
Caractéristiques cliniques		
Indications	Indications revendiquées : - Embolisation des MAVc ayant un nidus compact visible à l'imagerie permettant une migration antégrade contrôlée du produit dans la partie distale du vaisseau choisi pour le cathétérisme ; - Embolisation des FAVd	Indications inscrites à la LPPR : - Embolisation des MAVc ayant un nidus compact visible à l'imagerie permettant un reflux du produit dans la partie distale du vaisseau choisi pour le cathétérisme ; - Embolisation des FAVd.
Objectif du traitement	Obtenir une solidification finale rapide	
Caractéristiques biologiques		
Norme ISO 10993-1	PHIL et ONYX sont des dispositifs médicaux implantables (contact direct permanent avec le tissu intravasculaire et le sang du patient de plus de 30 jours).	
Solvant (DMSO) et cathéters utilisés	Identiques	
Tests de biocompatibilité conduits	Cytotoxicité, irritation intracutanée, sensibilisation, toxicité systémique, toxicité subaiguë et subchronique, implantation, toxicité chronique, génotoxicité, hémocompatibilité.	

Malformations artérioveineuses cérébrales (MAVc)

Quatre études^{1,2,3 et 4} incluant des patients avec des malformations artérioveineuses cérébrales ont été fournies. Parmi celles-ci, trois séries de cas n'ont pas été retenues en raison de leur faible qualité méthodologique^{2,3,4} :

- Elles ont inclus un faible nombre de patients (3 à 27 patients).
- Il s'agit d'études monocentriques dont l'extrapolation des résultats est difficile.

Par ailleurs, pour certaines de ces séries de cas :

- Le recueil des données rétrospectif ne permet pas d'exclure un biais de sélection^{2et4}.
- Aucun critère de jugement n'a été défini^{3et4}.

Etude PHIL-MAVc (protocole daté du 22 juin 2017 et rapport d'étude daté du 7 juillet 2022 fournis), non publiée¹

L'objectif de cette étude avec collecte prospective des données, multicentrique, observationnelle, non randomisée, simple bras et en ouvert était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'agent embolique liquide PHIL dans le traitement des malformations artérioveineuses cérébrales.

Les critères d'inclusion étaient :

- Patients avec une MAVc rompue ou non rompue, n'ayant pas déjà reçu de traitement endovasculaire, éligible à un traitement endovasculaire avec PHIL seul ou en association avec de la colle cyanoacrylate de N-Butyle (NBCA) et/ou des microspires
- Patients avec une MAVc précédemment traitée par voie endovasculaire avec des colles NBCA et/ou microspires (mais pas un autre agent embolique liquide non adhésif)
- Patients avec une MAVc résiduelle, rompue ou non, déjà traitée par neurochirurgie et/ou radiothérapie

Les critères de jugement étaient multiples et non hiérarchisés, sans ajustement du risque alpha prévu au protocole d'étude.

Les critères de jugement principaux étaient :

- **Critères d'efficacité**
 - Taux de succès angiographique immédiatement après la dernière embolisation chez tous les patients inclus (les patients avec un traitement complémentaire tel que la neurochirurgie ou radiothérapie et les patients traités par traitement endovasculaire seul). Le taux de succès angiographique est calculé d'après la réduction de volume calculée comme un pourcentage par rapport au volume initial.
 - Taux de succès angiographique à 3 à 6 mois après la dernière embolisation chez les patients traités avec un traitement endovasculaire seul et calculé au regard de l'objectif du traitement :
 - Occlusion complète par l'embolisation seule
 - Réduction du volume avant NS ou RT

¹ Etude PHIL-MAVc (protocole et rapport fournis – version A du 07/07/2022) PHIL Evaluation in the Endovascular Treatment of Intracranial Cerebral ArterioVenous Malformation (cAVM)– Non publiée

² Sirakov A, Minkin K, Sirakov S. Intermixed Dimethyl-Sulfoxide-Based Nonadhesive Liquid Embolic Agents Delivered Serially via the Same Microcatheter for Cerebral AVM Treatment. AJNR Am J Neuroradiol. 2020 Apr;41(4):681-686.

³ Sirakov SS, Sirakov A, Minkin K, Hristov H, Ninov K, Penkov M, Karakostov V, Orlov K, Gorbatykh A, Kisilitsin D, Raychev R. Initial experience with precipitating hydrophobic injectable liquid in cerebral arteriovenous malformations. Interv Neuroradiol. 2019 Feb;25(1):58-65.

⁴ Koçer N, Hanımoğlu H, Batur Ş, Kandemirli SG, Kızılkılıç O, Sanus Z, Öz B, Işlak C, Kaynar MY. Preliminary experience with precipitating hydrophobic injectable liquid in brain arteriovenous malformations. Diagn Interv Radiol. 2016 Mar-Apr;22(2):184-9.

- Réduction du shunt seule pour diminuer l'hypertension veineuse, les symptômes sans intention de thérapie supplémentaire ou de guérison
- Embolisation ciblée seule dans un contexte d'urgence avant NS ou RT

L'évaluation par angiographie est réalisée en mesurant la taille de la malformation après la dernière séance d'embolisation et en la comparant à la taille de la malformation. Le résultat sera classé en 3 catégories :

- Occlusion complète : Aucun retour veineux précoce résiduel,
- Occlusion subtotale : Persistance d'un shunt AV mineur avec un nidus résiduel peu ou pas visible
- Occlusion partielle : Persistance d'un shunt AV avec un nidus résiduel visible
- **Critère de sécurité :**
 - Score de Rankin modifié (mRS) à la fin de l'hospitalisation, 1 mois après chaque procédure d'embolisation et à 3-6 mois après la dernière embolisation chez tous les patients.
 - Pour les patients ayant eu un traitement complémentaire (neurochirurgie ou radiothérapie) dans le mois suivant le traitement endovasculaire, une autre évaluation clinique du score mRS a été réalisée avant le traitement complémentaire et lors de l'évaluation prévue entre 3 à 6 mois après l'embolisation.

Les critères de jugement secondaires évalués étaient multiples et incluait notamment le taux d'évènements indésirables liés à la procédure d'embolisation avec PHIL et/ou aux techniques utilisées lors de chaque embolisation.

Dans le protocole d'étude, le calcul de la taille de l'échantillon prévoyait l'inclusion de 108 patients sur une période de 18 mois. Le recrutement des patients a finalement été arrêté après 11 mois. Seuls vingt (20) patients ont été inclus dans l'étude dans 9 centres en Europe dont 3 centres français. La durée de suivi de chaque patient était de 3 à 6 mois après la dernière embolisation.

Les principales caractéristiques des 20 patients analysés dans cette étude sont mentionnées dans le tableau 3.

Tableau 3 - Principales caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude

	N=20 patients
Age (en années)	43 ±16 [36 ; 50]
Hommes	15 (75%)
Symptômes cliniques	
Hémorragie :	11 (55%)
Hémorragie intracérébrale	9 (45%)
Hémorragie intraventriculaire	5 (25%)
Hémorragie sous-arachnoïdienne	2 (10%)
Hémorragie sous-durale	1 (5%)
MAVc à traiter	
Rompue	13 (65%)
Non rompue	7 (35%)

Pour les MAVc rompues uniquement :	
Patients précédemment traités	4 (20%)
Type de traitement :	
— Resection neurochirurgicale	1 (5%)
— Radiothérapie	-
— Embolisation	2(10%)
— Combinaison de ces traitements	1 (5%)

Parmi les 20 patients analysés, 15 patients ont été traités au cours d'une seule procédure par PHIL, 2 patients ont nécessité deux procédures, 1 patient 3 procédures, 1 patient 4 procédures et 1 dernier patient 5 procédures. Au total, 64 artères ont été embolisées (36 durant la première procédure) et une seule veine (durant une deuxième procédure) avec le dispositif PHIL.

Les références utilisées étaient 25, 30 et 35%. Le dispositif PHIL 25% a été utilisé dans la majorité des procédures (94%) Il n'y pas eu d'utilisation de PHIL LV.

Les résultats des critères de jugement principaux sont rapportés dans les tableaux 4 et 5. Compte tenu des écarts au protocole concernant le nombre de patient inclus et par conséquent du faible effectif de cette étude, ces résultats sont rapportés à titre exploratoire.

➔ Critères de jugement principal relatif à l'efficacité de PHIL

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

- Occlusion complète : Aucun retour veineux précoce résiduel,
- Occlusion subtotale : Persistance d'un shunt AV mineur avec un nidus résiduel peu ou pas visible
- Occlusion partielle : Persistance d'un shunt AV avec un nidus résiduel visible

Le taux de succès était évalué par un laboratoire centralisé indépendant.

Tableau 4 – Evaluation de l'occlusion angiographique de la MAVc immédiatement après la dernière embolisation par le laboratoire centralisé indépendant

	Immédiatement après la dernière embolisation N=19
Occlusion complète	9 (47%)
Occlusion sub-totale	4 (21%)
Occlusion partielle	6 (32%)

Tableau 5 - Evaluation de l'occlusion angiographique de la MAVc 3 à 6 mois après la dernière embolisation par le laboratoire centralisé indépendant

	3 à 6 mois après la dernière embolisation N=14
Occlusion complète	
— Oui	10 (71%)
— Non	4 (29%)

➔ Critère de jugement principal relatif à la sécurité de PHIL

Un comité des événements cliniques indépendant a évalué les événements indésirables.

Les résultats relatifs à l'évolution du score mRS à l'inclusion et à la dernière date de suivi sont décrits dans le tableau 6 :

Tableau 6 - Évolution du score mRS à l'inclusion et 3 à 6 mois après la dernière séance d'embolisation

Score mRS	Inclusion (n=20)	3 à 6 mois après la dernière séance d'embolisation (n=20)
mRS 0	7 (35%)	12 (60%)
mRS 1	8 (40%)	3 (15%)
mRS 2	1 (5%)	2 (10%)
mRS 3	1 (5%)	1 (5%)
mRS 4	2 (10%)	1 (5%)
mRS 5	1 (5%)	-
mRS 6	-	1 (5%)

Compte tenu des écarts au protocole concernant le nombre de patient inclus et par conséquent du faible effectif de cette étude, seuls les résultats du critère de jugement secondaire relatifs à la survenue d'événements indésirables un mois après chaque procédure d'embolisation sont repris dans le tableau 7 à titre exploratoire. Chaque événement indésirable rapporté dans l'étude était classé de « invraisemblablement », « sans rapport », « possiblement », « probablement » ou « certainement » lié à PHIL ou lié à la procédure. Seuls les événements qualifiés de « probablement » et « certainement » lié à PHIL ou la procédure seront détaillés dans ce tableau.

Tableau 7- Evénements indésirables rapportés 1 mois après chaque procédure d'embolisation

	1 mois après la première procédure (n=18)	1 mois après la deuxième procédure (n=5)
Patients avec au moins un EI (n,%)	8 (44)	1 (20)
Nombre total des EI	10	1
— dont EIG (n,%)	7 (70)	1 (100)
Type d'événements		
Evénements « probablement » ou « certainement » liés à PHIL ou à la procédure		
— Accident ischémique transitoire	— 2	—
— Dissection artérielle	— 1	—
— Perforation artérielle	— 1	— 1
— Infection/Inflammation	— 2	—
— Douleur au site d'accès	— 1	—

La majorité des événements survenues au cours de cette étude étaient des événements « probablement » ou « certainement » liés à PHIL ou à la procédure. Ces derniers étaient pour plupart (6/7) des événements indésirables graves.

Par ailleurs, un mois après la première procédure, un décès a été rapporté, celui-ci a été qualifié de « possiblement » lié à PHIL ou à la procédure.

Fistules artérioveineuses dures intracrâniennes (FAVd)

Trois études^{5,6,7} incluant des patients avec des fistules artérioveineuses dures intracrâniennes ont été fournies. Parmi celles-ci, deux études n'ont pas été retenues :

- Une série de cas, l'étude de Leyon⁷, en raison de sa faible qualité méthodologique (série de cas de 8 patients, monocentrique, sans aucun critère de jugement prédéfini)
- L'étude de Lamin⁶, multicentrique (5 centres en Europe) ayant pour objectif de rapporter rétrospectivement les résultats à 3 mois de 26 patients présentant une FAVd intracrânienne (de novo ou ayant déjà été traitée), car chez 15% des patients, PHIL a été utilisé en association avec ONYX (3 patients) ou des microspires (1 patient). Cette limite méthodologique rend difficile l'interprétation des résultats propres à PHIL.

Etude PHIL-FAVd (protocole daté du 12 septembre 2019 et rapport d'étude daté du 9 juin 2022 fournis), non publiée⁵

L'objectif de cette étude avec collecte prospective des données, multicentrique, observationnelle, non randomisée, simple bras et en ouvert était d'évaluer la sécurité et l'efficacité de PHIL (associé ou non à d'autres produits d'embolisation tels que les colles à base de cyanoacrylates, microspires, ballon ou autres) 1 mois après chaque séance d'embolisation et 3 à 6 mois après la dernière séance d'embolisation.

Les critères d'inclusion étaient :

- Les patients ayant une FAVd intracrânienne pouvant être traitée par embolisation par PHIL associé ou non à un autre produit d'embolisation (colle de cyanoacrylate, microspires, ballons...) à l'exception d'autres produits d'embolisation liquides non adhésifs tels que ONYX ou SQUID
- Les patients âgés d'au moins 18 ans.

Les patients avec plusieurs FAVd à traiter étaient exclus de l'étude.

Les critères de jugement étaient multiples et non hiérarchisés, sans ajustement du risque alpha prévu au protocole d'étude.

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

Critères de sécurité

- Le nombre d'événements indésirables (entraînant le décès ou non) à 1 mois après chaque séance d'embolisation.

⁵ Etude PHIL-FAVd (protocole et rapport fournis – version A du 09/06/2022) PHIL evaluation in the endovascular treatment of intracranial dural AVF– Non publiée

⁶ Lamin S, Chew HS, Chavda S, Thomas A, Piano M, Quilici L. et al. Embolization of Intracranial Dural Arteriovenous Fistulas Using PHIL Liquid Embolic Agent in 26 Patients: A Multicenter Study. AJNR Am J Neuroradiol. 2017 Jan;38(1):127-131.

⁷ Leyon JJ, Chavda S, Thomas A, Lamin S. Preliminary experience with the liquid embolic material agent PHIL (Precipitating Hydrophobic Injectable Liquid) in treating cranial and spinal dural arteriovenous fistulas: technical note. J Neurointerv Surg. 2016 Jun;8(6):596-602.

- L'évolution de l'état neurologique grâce au score mRS à 1 mois après chaque séance d'embolisation
- Évolution clinique du patient évaluée comme (stable / améliorée / détériorée) à 3-6 mois (au cours de l'angiographie) après chaque embolisation par rapport à son état à 1 mois et à l'inclusion

Critères d'efficacité

- Taux de succès évalué par angiographie 3 à 6 mois après la dernière embolisation avec PHIL utilisé avec ou sans autres produits d'embolisation (colle cyanoacrylate, microspire, ballon, etc.) sauf autres agents emboliques liquides non adhésifs (c.-à-d. SQUID, ONYX), évalué par le laboratoire centralisé indépendant défini :
 - Pour les FAVd I ou IIa, selon trois stades : Guérison (occlusion complète) / Shunt résiduel de type I ou IIa / Echec thérapeutique
 - Pour les FAVd > IIa, selon quatre stades : Guérison (occlusion complète) / Shunt résiduel de type I ou IIa / Shunt résiduel de type >IIa / Echec thérapeutique

Les critères de jugement secondaires étaient :

- Le nombre d'évènements indésirables 3-6 mois après la dernière embolisation
- L'évaluation neurologique, mesurée par le score du mRS 3 à 6 mois après la dernière embolisation par rapport à l'inclusion
- L'amélioration de la qualité de vie du patient, mesurée par le score EQ-5D
- L'évolution des symptômes des patients (stables/améliorés/dégradés) 3 à 6 mois après la dernière embolisation par rapport à l'inclusion

Le calcul de la taille de l'échantillon prévoyait l'inclusion de 70 patients minimum avec une interprétation possible des résultats et conclusion sur le critère de jugement principal relatif au taux de succès angiographique avec 55 patients, compte tenu d'un taux de succès angiographique attendu de 83%. Parmi les 76 patients ont été inclus dans 14 centres en Europe dont 5 en France, entre octobre 2017 et novembre 2019.

- Dans le Full Analysis Set (population FAS), 6 patients ont été exclus car ils n'ont jamais reçu le dispositif PHIL.
- Dans le Per protocol Set (population per protocol), 9 patients ont été exclus : 2 patients ne remplissaient pas les critères d'inclusion/exclusion, 1 patient pour violation au protocole (FAVd déjà traitée par colle) et 6 patients n'ont jamais reçu le dispositif PHIL. (Il est indiqué dans le rapport d'étude que pour 4 de ces patients, seuls des colles ou des microspires ont été utilisés, pour un autre de ces patients que l'agent d'embolisation ONYX a été préféré à PHIL et pour le dernier patient la raison n'est pas clairement explicitée).

Ainsi, parmi les 67 patients analysés (Population Per Protocol), 60 patients ont été traités au cours d'une seule procédure par PHIL, 5 patients ont nécessité deux procédures, 1 patient 3 procédures et 1 dernier patient 4 procédures.

Les principales caractéristiques des 67 patients à l'inclusion sont mentionnées dans le tableau 8.

Tableau 8 - Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

	N= 67 patients
Age (en années)	61 ±14 [21 ; 91]
Hommes	47 (70%)
Symptômes cliniques :	
— Hémorragie intracrânienne	

— Hématome intracérébral	19 (28%)
— Hémorragie sous-arachnoïdienne	17 (89%)
— Hémorragie sous-durale	4 (21%)
— Infarctus veineux	1 (5%)
	0 (0%)
Score mRS	
0	15 (22%)
1	29 (43%)
2	9 (13%)
3	4 (7%)
4	9 (13%)
5	1 (2%)
6	0 (0%)

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

Tableau 9 - Caractéristiques des fistules à l'inclusion selon la classification de Cognard (selon le laboratoire indépendant)

	N=67
Type I	8 (12%)
Type IIa	9 (13%)
Type IIb	9 (13%)
Type IIa+b	3 (5%)
Type III	27 (40%)
Type IV	11 (17%)
Type V	0 (0%)

Le volume moyen de PHIL utilisé au cours de la première séance était de $1,87 \pm 1,58$ ml et de $1,47 \pm 0,83$ ml au cours de la seconde procédure. Les références PHIL-25, PHIL-30, PHIL-35 ont été utilisées. 85 artères ont été embolisées durant la 1ère procédure, 7 durant la 2ème et 5 durant la 3ème. De plus, au total 11 veines ont été embolisées, 6 durant la 1ère procédure, 4 durant la 2ème procédure et 1 durant la 4ème.

Un autre dispositif a été utilisé dans 35% (n=27) des procédures. Il s'agissait de colle par accès artériel (n=1), microspires par accès veineux (n=8), microspires par accès artériel (n=4), utilisation temporaire d'un ballon par voies veineuses (occlusion du compartiment veineux dans lequel converge les communications artério-veineuses) (n=5), utilisation temporaire d'un ballon par voies artérielles (occlusion avec ballon par réduction du flux dans les artères afférentes) (n=4), injection à travers le ballon (n=2) et « Autres » (n=3) (possiblement ONYX).

Le suivi clinique et le suivi agiographique s'étendaient de 3 à 6 mois après la dernière procédure d'embolisation.

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

→ **Critères d'efficacité :**

- Taux de succès angiographique :

Le taux de succès selon des caractéristiques angiographiques 3 à 6 mois après la dernière embolisation, en fonction du type de FAVd, est décrit dans le tableau 10.

Tableau 10- Taux de succès angiographique 3 à 6 mois après la dernière embolisation (évaluation par un laboratoire centralisé indépendant) en fonction du type de FAVd

	3-6 mois N=61
FAVd I ou IIa	
– Guérison / Occlusion complète	11 (73%)
– Shunt résiduel de type I ou IIa	3 (20%)
– Echec thérapeutique	1 (7%)
FAVd > IIa	
– Guérison / Occlusion complète	42 (92%)
– Shunt résiduel de type I ou IIa	2 (4%)
– Shunt résiduel > IIa	2 (4%)
– Echec thérapeutique	-

La somme des patients appartenant au stade « Guérison/Occlusion complète », 3 à 6 mois après la dernière embolisation, quel que soit le type de FAVd est repris dans le tableau 11.

Tableau 11- Taux de succès angiographique 3 à 6 mois après la dernière embolisation (évaluation par un laboratoire centralisé indépendant)

	3-6 mois N=61
Guérison/Occlusion complète	53 (87%)
Absence de guérison	8 (13%)

→ Critères de sécurité :

- Score mRS

L'évolution du score mRS des patients à l'inclusion et 1 mois après chaque séance d'embolisation est reprise dans le tableau 12.

Tableau 12 – Évolution du score mRS à l'inclusion et 1 mois après chaque séance d'embolisation

Nombre de patients par procédure	Inclusion (n=67)	Procédure 1 (n=67)	Procédure 2 (n=7)	Procédure 3 (n=2)	Procédure 4 (n=1)
mRS 0	15 (22%)	22 (35%)	4 (57%)	2 (100%)	1 (100%)
mRS 1	29 (43%)	23 (36%)	2 (29%)	-	-
mRS 2	9 (13%)	12 (19%)	-	-	-
mRS 3	4 (7%)	1 (2%)	-	-	-
mRS 4	9 (13%)	5 (8%)	1 (14%)	-	-
mRS 5	1 (2%)	-	-	-	-

- Evolution de l'état clinique neurologique

Tableau 13 – Evolution du statut neurologique des patients à 1 mois et 3 à 6 mois après la dernière embolisation par rapport à l'inclusion

Evolution du statut neurologique des patients par rapport à l'inclusion	A 1 mois après la dernière embolisation N=65	A 3-6 mois après la dernière embolisation N=67
Amélioration	21 (32%)	20 (30%)
Stable	40 (62%)	47 (70%)
Aggravation	4 (6%)	0 (0%)

- Evènements indésirables 1 mois après chaque séance d'embolisation

Chaque évènement indésirable rapporté dans l'étude était classé de « invraisemblablement », « sans rapport », « possiblement », « probablement » ou « certainement » lié à PHIL ou lié à la procédure. Seuls les événements qualifiés de « probablement » et « certainement » lié à PHIL ou la procédure seront détaillés dans le tableau suivant.

Tableau 14 – Evènements indésirables rapportés 1 mois après chaque séance d'embolisation

	1 mois après la première procédure (n=65)	1 mois après la deuxième procédure (n=7)
Patients avec au moins un EI (n, %)	25 (37)	2 (3)
Nombre total des EI	32	2
- dont EIG (n, %)	11 (34)	1 (50)
Type d'évènements		
Evènements « probablement » ou « certainement » liés à PHIL		
Lésion d'un nerf crânien	1	
Déficit sensoriel	1	
Déficiences visuelle	1	
Infection/Inflammation	1	
Evènements « probablement » ou « certainement » liés à la procédure		
Accident ischémique transitoire	1	
Lésion d'un nerf crânien	2	1
Céphalées	1	
Hémi-parésie	1	
Autre trouble neurologique	2	
Nausées/Vomissements	1	
Réaction allergique	2	
Infection/inflammation	1	
Domages liés à la dissection artérielle	2	
Hématome sur le site d'accès	2	
Infection urogénitale	3	
Autre trouble urogénitale	1	

Autre	1	
Epistaxis		1

Par ailleurs, aucun décès n'a été rapporté.

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

- Score mRS

L'évolution du score mRS 3 à 6 mois après la dernière embolisation par rapport à l'inclusion est reprise dans le tableau 15.

Tableau 15 – Evolution du score mRS entre l'inclusion et 3 à 6 mois après la dernière embolisation

Score mRS	Inclusion (n=67)	3-6 mois après la dernière embolisation (n=67)
mRS 0	15 (22%)	33 (49%)
mRS 1	29 (43%)	20 (30%)
mRS 2	9 (13%)	8 (12%)
mRS 3	4 (7%)	1 (2%)
mRS 4	9 (13%)	5 (7%)
mRS 5	1 (2%)	-

- Evolution des symptômes :

Tableau 16 – Evolution des symptômes 3 à 6 mois après la dernière embolisation par rapport à l'inclusion

	Symptômes à l'inclusion	Evolution des symptômes à 3-6 mois			
		Disparus	Stables	Diminués	Aggravés
Nombre de patients					
Asymptomatiques	5 (8%)				
Symptomatiques	62 (92%)	49 (79%)	18 (29%)	16 (26%)	1 (2%)

- Evaluation de la qualité de vie

La qualité de vie était évaluée à l'aide du questionnaire *EuroQol quality of life survey* (EQ-5D). Les résultats de ce questionnaire ont rapporté un score moyen de 68 ± 23 à l'inclusion et de 80 ± 16 , 3 à 6 mois après la dernière séance d'embolisation.

- Evénements indésirables 3 à 6 mois après la dernière embolisation

Chaque événement indésirable rapporté dans l'étude était classé de « invraisemblablement », « sans rapport », « possiblement », « probablement » ou « certainement » lié à PHIL ou lié à la procédure. Seuls les événements qualifiés de « probablement » et « certainement » lié à PHIL ou la procédure seront détaillés dans le tableau suivant.

Tableau 17- Evénements indésirables rapportés 3 à 6 mois après la dernière séance d'embolisation

	3 à 6 mois après la dernière séance d'embolisation (n=67)
Patients avec au moins un EI (n,%)	9 (13)
Nombre total des EI	9
— dont EIG (n,%)	4 (44)
Type d'événements	
Evénements « probablement » ou « certainement » liés à PHIL	0
Evénements « probablement » ou « certainement » liés à la procédure	
Lésion d'un nerf crânien	1
Céphalées	1
Convulsions	1
Epistaxis	1
Alopécie	1

Etude en cours

Une étude spécifique au dispositif PHIL chez les patients présentant des fistules artérioveineuses dures est en cours aux Etats-Unis (NCT03467542)⁸. Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, simple bras ayant pour but d'évaluer la sécurité et l'efficacité du dispositif PHIL. Le protocole d'étude prévoit d'inclure et de traiter jusqu'à 75 patients et une durée de suivi de 6 mois après la dernière séance d'embolisation. Les critères de jugements principaux sont les suivants :

- La sécurité est évaluée par la proportion de sujets présentant un décès neurologique ou un accident vasculaire cérébral ipsilatéral dans les 30 premiers jours suivant la fin de la première procédure de traitement par PHIL.
- L'efficacité est évaluée par l'occlusion angiographique du vaisseau après la première séance d'embolisation par PHIL.

La fin de l'étude est planifiée pour le mois de février 2023. Cependant, aucun patient semble à ce jour inclus dans l'étude.

Toutes indications confondues (MAVc et FAVd)

L'étude de Varadharajan et al. n'a pas été retenue en raison de sa faible qualité méthodologique (série de cas monocentrique, sans critères de jugement prédéfinis, de faible effectif).

4.1.1.2 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables survenus dans les études PHIL-MAVc et PHIL-FAVd, relevant du critère de jugement principal, sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra).

⁸ PHIL dAVF: Study of PHIL Embolic System In The Treatment of Intracranial Dural Arteriovenous Fistulas

Matéριοvigilance

Les données issues de la matériοvigilance transmises par le demandeur rapportent un taux cumulé de 0,03% évènements par rapport au nombre d'unités vendues dans le monde, entre 2017 et 2021. Ces données sont détaillées dans le tableau suivant :

Tableau 18- Données de matériοvigilance de l'implant d'embolisation liquide PHIL entre 2017 et 2021 dans le monde

Zone géographique : Monde dont Europe	2017	2018	2019	2020	2021	Total
Nombre total d'évènements rapportés	0,033%	0,055%	0,027%	0%	0,040%	0,030%

Parmi l'ensemble de ces évènements, les évènements les plus fréquents sont les suivants :

- Migration après embolisation
- Piégeage du cathéter
- Reflux pendant l'injection

Par ailleurs, deux déclarations ont été faites à l'ANSM, en 2016 et 2021 :

- En 2016, la seringue dans laquelle se trouvait l'agent embolique pouvait disperser des particules non désirées (métal) dans la composition de l'agent embolique liquide PHIL, ce qui pouvait entraîner une décoloration du liquide PHIL. Ainsi, le fabricant a procédé au retrait volontaire de certains lots de PHIL. L'action corrective mise en place par l'industriel a été de changer le fournisseur de la partie métallique de la seringue concernée par ces événements.
- En 2021, un problème potentiel avec le processus de stérilisation des seringues contenues dans des barquettes rigides a été rapporté. En effet, lors de ce processus la seringue pouvait engendrer l'élution d'éléments indésirables dans la formulation du dispositif PHIL et par conséquent une décoloration du liquide. Le fabricant a procédé au retrait volontaire des lots de dispositifs PHIL conditionnés dans des emballages en barquette rigide et a informé l'ANSM. L'action corrective a consisté à améliorer le processus de stérilisation.

4.1.1.3 Bilan des données

Au total, un argumentaire d'équivalence entre PHIL et ONYX a été fourni par le demandeur et ont été retenues :

- Dans le traitement des MAVc : l'étude multicentrique, prospective, observationnelle, simple bras PHIL-MAVc (non publiée, protocole et rapport d'étude fournis) relative à PHIL 25%, 30 % et 35% associé ou non à un autre produit d'embolisation (colle de cyanoacrylate, microspires, ballons...). Toutefois, en raison de l'arrêt prématuré de cette étude, seuls 20 patients sur les 108 patients prévus initialement dans le protocole ont été inclus. Par ailleurs, les résultats individualisés propres à PHIL ne sont pas disponibles. Ces limites méthodologiques rendent difficile l'interprétation des résultats. Aucune donnée clinique relative à l'efficacité et à la sécurité du dispositif PHIL 25%, 30 % et 35% dans le traitement des MAVc n'est donc exploitable. Par ailleurs, un mois après la première procédure, un décès a été rapporté, celui-ci a été qualifié de « *peut-être* » lié à PHIL ou à la procédure.
- Dans le traitement des FAVd : l'étude multicentrique, prospective, observationnelle, simple bras PHIL-FAVd (non publiée, protocole et rapport d'étude fournis) concernant le dispositif PHIL 25%, 30 % et 35% associé ou non à un autre produit d'embolisation (colle de cyanoacrylate, microspires, ballons...) incluait 67 patients. Ces patients n'avaient

qu'une seule FAVd dont les caractéristiques étaient assez disparates selon la classification de Cognard (majoritairement type III (40%)) et un score mRS égal à 1 en moyenne (43%). Les patients avec plusieurs FAVd à traiter étaient exclus de l'étude. De plus, les résultats individualisés propres à PHIL ne sont pas disponibles. Un taux d'occlusion angiographique de 87% a été observé 3 à 6 mois après la dernière séance d'embolisation. Trente-deux (32) événements indésirables (dont 11 événements indésirables graves) liés à la procédure ou au dispositif à 1 mois ont été rapportés. Entre 3 et 6 mois, 9 événements (dont 4 graves) ont été rapportés.

Par ailleurs, dans ces deux indications, aucune donnée spécifique à PHIL LV n'est disponible et aucune donnée clinique comparative n'est fournie.

Les données de matériovigilance transmises par le demandeur, relatives à PHIL rapportent un taux cumulé de 0,03% événements par rapport au nombre d'unités vendues dans le monde entre 2017 et 2021.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Malformations artério-veineuses cérébrales :

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

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

En fonction des situations cliniques rencontrées, ces quatre options peuvent être utilisées seules ou combinées entre elles^{9,10}.

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

Le choix de l'option thérapeutique pour une MAVc^{11,12} doit tenir compte dans tous les cas :

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

⁹Ogilvy CS. et al. Recommendations for the management of intracranial arteriovenous malformations: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Stroke Association. Stroke 2001 ; 32 : 1458-1471

¹⁰ Derdeyn, C. P. et al. Management of Brain Arteriovenous Malformations : A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 48, (2017)

¹¹ « Place de l'Irradiation intracrânienne en conditions stéréotaxiques (radiochirurgie et radiothérapie stéréotaxique dans le traitement de pathologies non cancéreuses les malformations artério-veineuses, rapport HAS 2011. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201112/rapport_tome_iv_radiotherapie_malformations_arterieveineuses_cerebrales_cm.pdf

¹² Eskey, C. J. et al. Indications for the Performance of Intracranial Endovascular Neurointerventional Procedures : A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation 137, (2018)

- de l'espérance de vie du patient.

Les emboles liquides sont les implants de référence dans le traitement par embolisation des MAVcs¹². Il en existe 2 grands types :

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

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

Fistules artérioveineuses dures intracrâniennes :

En fonction du type de drainage veineux, le traitement a soit un but symptomatique visant à supprimer ou diminuer l'intensité d'un symptôme, soit un but préventif visant à éviter la survenue ou la récurrence d'un accident neurologique central. Un traitement préventif nécessite d'obtenir la cure anatomique de la fistule, ce qui n'est pas toujours nécessaire lorsque le traitement est à visée symptomatique¹³.

La décision thérapeutique dépendra du statut clinique du patient¹².

Les traitements disponibles sont :

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

Les agents d'embolisation peuvent être :

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

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données de faible qualité méthodologique disponibles, la Commission n'a pas trouvé d'intérêt thérapeutique à l'agent d'embolisation liquide PHIL dans les deux indications revendiquées, à savoir :

- « Embolisation des malformations artérioveineuses cérébrales (MAVc) ayant un nidus compact visible à l'imagerie permettant une migration antégrade contrôlée du produit dans la partie distale du vaisseau choisi pour le cathétérisme. »
- « Embolisation des fistules artérioveineuses dures (FAVd) intracrâniennes. »

¹³ Houdart E ; et al. Les fistules artérioveineuses dures intracrâniennes, La lettre du neurologue, 2003 vols 7, n°10 : 335 – 339.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

Malformations artério-veineuses cérébrales :

Les malformations artério-veineuses cérébrales (MAVcs) sont des lésions considérées comme congénitales comportant un réseau vasculaire ou nidus, alimenté par un ou plusieurs pédicules artériels et drainé par une ou plusieurs veines.

Le risque lié à cette MAVc est avant tout de nature hémorragique.

Le risque évolutif dépend en grande partie du mode de découverte de la lésion. Lorsque la MAVc est découverte fortuitement ou à l'occasion de symptômes autres que ceux d'une hémorragie, le risque de saignement serait de 2 à 3 % l'année de la découverte, et de 30 % au bout de 10 ans¹⁴. Les données issues d'une méta-analyse sur données individuelles rapportent un risque hémorragique global de 2,3 % IC95 % [2,0 – 2,7 %] par an sur une période de 10 ans. Ce risque était de 1,3 % IC95 % [1,0 – 1,7 %] pour les MAVc non rompues et de 4,8 % IC95 % [3,9 – 5,9 %] pour les MAVc initialement rompues.

Épilepsie (20% des cas) et hémorragie intracrânienne (60% des cas) sont les principales traductions cliniques de la présence d'une MAVc. Dans 15 % des lésions, la malformation découverte est asymptomatique¹⁵.

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

Fistules artérioveineuses dures intracrâniennes :

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

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

La classification des fistules artérioveineuses dures cérébrales retenue est celle décrite par Cognard et al¹⁶. Elle est fonction du drainage veineux de la malformation. On distingue :

- Les fistules de type I (41 %) se drainent directement dans un sinus dans le sens normal du flux. Elles se présentent par des symptômes mineurs (acouphènes pulsatiles synchrones avec les battements cardiaques et cédant à la compression rétro-auriculaire (artère occipitale), parfois céphalées, sans risque hémorragique).
- Les fistules de type II se drainent aussi dans un sinus, mais gênent le retour encéphalique de façon globale ou locale :
 - Type II/a (13 %) : ces fistules se drainent directement dans un sinus mais soit du fait d'une sténose ou d'une occlusion du sinus en aval, soit du fait d'un très haut débit, le retour veineux s'effectue à contre-courant dans le sinus transverse controlatéral, le sinus droit ou le sinus longitudinal supérieur. Ceci peut provoquer une gêne au drainage veineux de l'encéphale et entraîner une symptomatologie

¹⁴ Evaluation clinique et économique de la radiochirurgie intra-cranienne en conditions stéréotaxiques. ANAES - mai 2000

¹⁵ Al-Shahi R, Warlow C. A systematic review of the frequency and prognosis of arteriovenous malformations of the brain in adults. Brain 2001 ; 124 :1900-1926

¹⁶ C Cognard, YP Gobin, L Pierot et al, Cerebral Dural arteriovenous fistulas :clinical and angiographic correlation with a revised classification of venous drainage, Radiology 1995 ; 194 : 671 – 680

d'hypertension intracrânienne : céphalées, éclipses visuelles, baisse de l'acuité visuelle parfois dramatique, diplopie par atteinte du VI, œdème papillaire et/ou atrophie optique.

- Type II/b (5 %) : elles se drainent dans un sinus puis dans des veines corticales. Il existe souvent une occlusion du sinus en aval de la fistule mais parfois aussi en amont et les veines corticales constituent alors la seule issue veineuse. Elles entraînent des risques de symptômes neurologiques focaux par hyperpression veineuse dans le territoire cérébral drainé par la ou les veine(s) artérialisée(s). Ces symptômes sont soit fonctionnels (crise comitiale par hyperpression veineuse), soit ischémiques (déficit par infarctus veineux), soit hémorragiques (10 % des cas).
- Type II/a+b (9%) : le retour veineux s'effectue à contre-courant dans les sinus et dans les veines corticales. Cinquante-trois pourcent des cas présentent une hypertension intracrânienne, une hémorragie, un déficit neurologique ou des crises comitiales.
- Les fistules durales de type III (12 %) et IV (14 %) se drainent directement dans une veine corticale. Elles peuvent être situées dans la paroi d'un sinus dural ou à distance des sinus durs (fistule de l'étage antérieur de la base du crâne, de la tente du cervelet, du trou occipital). La présence d'anomalie de la veine de drainage (ectasies et sténoses) définit les FAVd de type IV. 76 % des cas présentent un symptôme grave ou menaçant et 33 % une hémorragie pour les FAVd de type III et 97 % des patients ont un symptôme grave ou menaçant et 70 % une hémorragie pour les FAVd de type IV.
- Enfin, les fistules durales de type V se drainent dans des veines spinales. Le risque hémorragique et neurologique est similaire à celui des fistules durales de type III ou IV. Cinquante pourcents des patients ont une myélopathie progressive.

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

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

Malformations artério-veineuses cérébrales :

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

La prévalence des MAVcs est difficile à estimer : l'étude rétrospective menée en Ecosse estimait la prévalence à 18 pour 100 000 habitants¹⁷.

- L'incidence des MAVc est comprise entre 1,1 et 1,3 pour 100 000 patients par an^{18,19}, L'incidence des MAVcs estimée dans l'étude de cohorte rétrospective menée en Ecosse²⁰ est comprise entre 1,12/100 000 habitants et 1,13 et 1,23/100 000 habitants par an.
- L'incidence estimée dans l'étude The New York Islands AVM Study²¹ était de 1,34 / 100 000 habitants/an.

¹⁷ Al-Shahi R, Fang JS, Lewis SC, Warlow CP. Prevalence of adults with brain arteriovenous malformations : a community based study in Scotland using capture-recapture analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002 Nov ;73(5) :547-51. doi : 10.1136/jnnp.73.5.547. PMID : 12397149 ; PMCID: PMC1738119.

¹⁸ Van Rooij WJ, Sluzewski M, Beute GN. Brain AVM embolization with Onyx. AJNR. 2007 ;28 :172-7

¹⁹ Brown RD, Wiebers DO, Torner JC et al. Frequency of intracranial hemorrhage as a presenting symptom and subtype analysis a population-based study of intracranial vascular malformations in Olmsted County, Minnesota. J Neurosurg. 1996 ; 85 ;

²⁰ Al-Shahi, Stapf C, The prognosis and treatment of arteriovenous malformations of the brain. Practical Neurology, 2005, 5, 194 – 205 ;

²¹ Stapf C., Mast H., Sciacca RR, Berenstein A. et al The New York Islands AVM Study : Design, Study Progress and initial results. Stroke 2003 ; 34 ; e29 – e33.

Les taux d'incidences des autres symptômes associés à des MAVcs non rompues sont inconnus²².

Fistules artérioveineuses dures intracrâniennes :

Elles représentent environ 10 à 15 % de toutes les anomalies artérioveineuses intracrâniennes²³.

4.2.3 Impact

PHIL répond à un besoin déjà couvert par l'implant d'embolisation liquide ONYX inscrit sur la LPPR.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

L'intérêt thérapeutique de PHIL ne pouvant être établi au vu des données disponibles, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est insuffisant pour l'inscription de PHIL sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.