

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****SQUID****Agent embolique liquide****Inscription**

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 11 juillet 2023

Faisant suite à l'examen du 27 juin 2023, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 11 juillet 2023.

Demandeur : BALT EXTRUSION (France)

Fabricant : EMBO-FLUSSIGKEITEN A.G (Suisse)

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

L'essentiel

Indications retenues	– Embolisation des malformations artérioveineuses cérébrales ayant un nidus compact visible à l'imagerie permettant un reflux du produit dans la partie distale du vaisseau choisi pour le cathétérisme – Embolisation des fistules artérioveineuses durales intracrâniennes
Service attendu (SA)	Suffisant
Comparateur retenu	ONYX
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées**Données non spécifiques :**

- La publication de Raymond *et al.* portant sur une partie des résultats de l'étude multicentrique TOBAS sur la prise en charge des MAVc. Le critère de jugement principal dans la publication était le décès toute cause ou AVC invalidant ayant pour résultat un score mRS > 2 lors du dernier suivi. Les résultats de 183 patients issus de 2 registres concernant l'embolisation ont été analysés.
- La publication de Sorteberg *et al.* portant sur une étude monocentrique rétrospective dont l'objectif était d'analyser les données cliniques, radiologiques, de traitement et de complications de 107

patients avec une FAVd intracrânienne traités par embolisation et/ou chirurgie.

Données spécifiques :

- Dans les MAVc :
 - Le protocole et rapport d'étude clinique de l'étude CHOICE, observationnelle, non randomisée, multicentrique, simple bras, à collecte prospective des données, dont l'objectif est d'évaluer la sécurité et l'efficacité de SQUID dans le traitement des MAVc, chez 109 patients, avec un suivi prévu jusqu'à 12 mois.
 - Le protocole et rapport d'étude clinique de l'étude START, observationnelle, prospective, multicentrique, post-commercialisation, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de SQUID dans le traitement des MAVc chez 50 patients suivis jusqu'à 6 mois post traitement.
- Dans les FAVd :
 - La publication de Vollherbst *et al* (2023) sur l'étude multicentrique, observationnelle LIQUID, à collecte prospective des données, ayant pour objectif d'évaluer la sécurité, l'efficacité et les résultats à court terme du traitement de FAVd de haut grade (type III, IV ou V selon la classification de Cognard) ayant inclus 53 patients suivis en moyenne 5,3 mois.

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.

Pour l'activité de soins mentionnée au 13° de l'article R. 6122-25 du code de la santé publique, « activité interventionnelle sous imagerie médicale en neuroradiologie », les conditions d'implantation et les conditions techniques de fonctionnement sont précisées respectivement aux articles R. 6123-104 à R. 6123-110 et aux articles D. 6124-147 à D. 6124-152 du code de la santé publique.

Ces conditions ont été révisées dans le cadre de la réforme des autorisations via les décrets suivants :

- décret n°2022-21 du 10 janvier 2022 relatif aux conditions d'implantation de l'activité interventionnelle sous imagerie médicale en neuroradiologie modifiant le code de la santé publique,
- décret n°2022-22 du 10 janvier 2022 relatif aux conditions techniques de fonctionnement de l'activité interventionnelle sous imagerie médicale en neuroradiologie.

Conformément au décret n° 2022-21 du 10 janvier 2022, l'embolisation doit être entreprise par un spécialiste justifiant d'une expérience et d'une formation dans la pratique d'actes interventionnels en neuroradiologie dans un centre certifié.

L'arrêté du 10 janvier 2022 prévoit que, par site, le titulaire de l'autorisation de pratiquer l'activité interventionnelle sous imagerie médicale en neuroradiologie doit réaliser 140 actes par an.

	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. SQUID doit être utilisé exclusivement par des médecins ayant reçu une formation appropriée à son emploi. IRM compatibilité Aucun document attestant de la compatibilité IRM de SQUID n'est disponible.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible	Les données épidémiologiques ne sont pas suffisamment précises pour estimer la population cible. À titre informatif, le nombre d'actes d'embolisation d'une MAVc ou d'une FAVd réalisés en 2022 est estimé à 1 450.

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	6
3.4 Actes associés	7
4. Service attendu (SA)	7
4.1 Intérêt du produit	7
4.2 Intérêt de santé publique	30
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	32
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	33
5.1 Spécifications techniques minimales	33
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	33
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	33
6.1 Comparateur retenu	33
6.2 Niveau d'ASA	33
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	34
8. Durée d'inscription proposée	34
9. Population cible	34

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 2023

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

Références	Viscosité	Volume	Concentration en EVOH	Concentration en poudre de tantale
SQUID12	12 cps	1.5 ml	4% p/p	30% p/p
SQUID12_3	12 cps	3 ml	4% p/p	30% p/p
SQUID12LD	12 cps	1.5 ml	4% p/p	20% p/p
SQUID12LD_3	12 cps	3 ml	4% p/p	20% p/p
SQUID18	18 cps	1.5 ml	5.3% p/p	30% p/p
SQUID18_3	18 cps	3 ml	5.3% p/p	30% p/p
SQUID18LD	18 cps	1.5 ml	5.3% p/p	20% p/p
SQUID18LD_3	18 cps	3 ml	5.3% p/p	20% p/p
SQUID34	34 cps	1.5 ml	7% p/p	30% p/p
SQUID34_3	34 cps	3 ml	7% p/p	30% p/p
SQUID34LD	34 cps	1.5 ml	7% p/p	20% p/p
SQUID34LD_3	34 cps	3 ml	7% p/p	20% p/p

cps : centipoise ; suffixe LD : radio-opacité faible ; EVOH : copolymère d'éthylène alcool de vinyle

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile, apyrogène.

Chaque conditionnement comprend :

- Un flacon de SQUID en 1,5 ou 3 ml,
- Un flacon de DMSO en 1,5 ou 3 ml,
- Deux seringues d'injection de SQUID de 1 ou 3 ml,
- Une seringue d'injection de DMSO de 1 ml,
- Deux adaptateurs de seringues,
- Douze autocollants pour identifier les flacons de SQUID,
- Une notice d'utilisation.

Les seringues et adaptateurs sont stériles et apyrogènes.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

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

Indication du marquage CE :

« Embolisation des lésions au niveau du système vasculaire nerveux central et périphérique, y compris les malformations artérioveineuses et les tumeurs hypervascularisées ».

Contre-indications du marquage CE : « Le SQUID n'est pas indiqué chez la femme enceinte, les enfants de moins de 5kg ou les individus présentant une insuffisance hépatique notable. »

1.4.2 Comparateurs et ASA revendiqués

Indications	Comparateurs	ASA
Malformations artérioveineuses cérébrales (MAVc)	Colles à base de cyanoacrylate	ASA IV
Fistules artérioveineuses dures intracrâniennes (FAVd)	Colles à base de cyanoacrylate	ASA III

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR de l'agent embolique liquide SQUID.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

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

3.2 Description

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

Différentes formulations existent selon le degré de viscosité (concentration en copolymère), et le niveau de radio-opacité (concentration en poudre de tantale).

Un microcathéter d'injection compatible doit être utilisé pour accéder au site d'injection.

Le dispositif SQUID possède deux dénominations commerciales, SQUID et SQUIDPERI, la distinction concerne les indications pour lesquelles le dispositif est destiné.

3.3 Fonctions assurées

Après injection intra-artérielle de SQUID sous contrôle fluoroscopique, le solvant DMSO se dissipe dans le sang, entraînant la précipitation du copolymère et du tantale en suspension in situ qui embolise le vaisseau traité.

3.4 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 72, 01/04/2023), les actes associés sont référencés sous le chapitre « Actes thérapeutiques sur les artères intracrâniennes ».

Code	Libellé de l'acte
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 durelle craniocéphalique multipédiculaire, par voie artérielle et par voie veineuse transcutanées
EASF006	Embolisation d'une fistule artérioveineuse durelle craniocéphalique unipédiculaire, par voie artérielle ou veineuse transcutanée
EASF009	Embolisation d'une fistule artérioveineuse durelle craniocéphalique 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 durelle craniocéphalique 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 Comparatif SQUID / ONYX

Le demandeur fournit le rapport du laboratoire FILAB, comparant la nature chimique de SQUID et ONYX, ainsi qu'un tableau de comparaison des références disponibles de SQUID et d'ONYX.

Rapport du laboratoire FILAB

Le laboratoire FILAB a réalisé, à la demande de la société BALT EXTRUSION, une étude comparative de la nature chimique d'ONYX18 et SQUID18.

Les résultats spectroscopiques, du test de perte au feu (perte de masse à l'échauffement du matériau), ainsi que la détermination de métaux par spectrométrie d'émission atomique – plasma à couplage inductif, n'ont montré aucune différence chimique entre les parties polymères des deux échantillons analysés, avec des légères différences dans les teneurs en éléments minéraux/métalliques (plus faible pour la référence de SQUID analysée).

Le demandeur conclut que « les caractéristiques chimiques d'ONYX et SQUID sont identiques » et que « ONYX et SQUID sont techniquement, chimiquement et biologiquement équivalents ».

Tableau des références disponibles pour SQUID et ONYX

Le demandeur fournit également un tableau des références disponibles pour SQUID et ONYX (Tableau 1). Selon le demandeur, la gamme SQUID présente des avantages techniques tels que « une préparation de radio-opacité plus homogène grâce à une poudre de tantale plus fine permettant une meilleure homogénéité de la préparation. En effet, une taille de grain plus petite vise à renforcer l'homogénéité de la radio-opacité et à améliorer la visibilité lors des injections de longue durée » et « une gamme de viscosité offrant des références de plus faible viscosité permettant une pénétration plus profonde de l'agent embolique liquide dans une malformation vasculaire ». Le demandeur qualifie donc SQUID comme « une évolution incrémentale du dispositif ONYX (société Medtronic) ».

Tableau 1 : Références disponibles pour SQUID et ONYX

Viscosité*	Agent d'embolisation	Références	Volume	Radio-opacité
12 cps	SQUID	SQUID12	1,5 mL	Standard
		SQUID12_3	3 mL	
		SQUID12LD	1,5 mL	Faible
		SQUID12LD_3	3 mL	
18 cps	SQUID	Non disponible	Non applicable	Non applicable
		SQUID18	1,5 mL	
		SQUID18_3	3 mL	Faible
		SQUID18LD	1,5 mL	
20 cps	SQUID	Non disponible	Non applicable	Non applicable
		ONYX 18	1,5 mL	
	ONYX	ONYX 20	1,5 mL	Standard
		ONYX 34	1,5 mL	
34 cps	SQUID	SQUID34	1,5 mL	Standard
		SQUID34_3	3 mL	
		SQUID34LD	1,5 mL	Faible
		SQUID34LD_3	3 mL	
	ONYX	ONYX 34	1,5 mL	Standard

cps : centipoise ; suffixe LD : radio-opacité faible ; EVOH : copolymère d'éthylène alcool de vinyle

Dans ses conclusions, cet argumentaire rend compte de similitudes et de différences notamment techniques. L'impact clinique des différences techniques n'est pas argumenté par le demandeur.

4.1.1.2 Données non spécifiques

Deux études non spécifiques ont été fournies :

- La publication de Raymond *et al* (2022)¹ portant sur une partie des résultats de l'étude TOBAS dans le traitement des malformations artérioveineuses cérébrales ;
- La publication de Sorteberg *et al*. (2017)², dans l'indication des fistules artérioveineuses durales intracrâniennes.

¹ Raymond J. et al. Endovascular treatment of brain arteriovenous malformations: clinical outcomes of patients included in the registry of a pragmatic randomized trial. J Neurosurg. 2022 ; 1(aop) : 1-10.

² Sorteberg W, Sorteberg A, Jacobsen EA, Rønning P, Nome T, Eide PK. Endovascular versus surgical treatment of cranial dural arteriovenous fistulas: a single-center 8-year experience. Acta Neurochir (Wien). 2022;164(1):151-161.

Malformations artérioveineuses cérébrales (MAVc)

Publication de Raymond et al. (2022)¹ – Étude TOBAS – NCT020958252

L'étude TOBAS est une étude multicentrique, intégrant le design d'une étude randomisée contrôlée ainsi que des registres. L'objectif est d'évaluer la meilleure prise en charge possible des patients atteints de MAVc (rompues ou non rompues) en termes de résultats à long terme, la prise en charge pouvant être interventionnelle (procédure endovasculaire (embolisation avec un agent embolique), neurochirurgie, radiothérapie, seules ou en combinaison) ou conservatrice.

Méthode

Tous les patients présentant une MAVc (de toute taille, toute localisation, toute symptomatologie) dans les centres souhaitant participer pouvaient être inclus dans l'étude.

Selon un algorithme composé de 5 questions permettant de déterminer la prise en charge, les patients pouvaient être inclus dans un registre observationnel (conservatif, sans traitement), dans les registres spécifiques à chaque traitement curatif (embolisation, neurochirurgie, radiothérapie stéréotaxique (SRS)) ou dans le registre des patients en pré-embolisation (embolisation avant un traitement complémentaire). Deux études randomisées contrôlées sont intégrées dans l'algorithme : le 1^{er} selon l'allocation « traitement curatif » ou « traitement conservatif », le 2^{ème} chez les patients pour lesquels un traitement par neurochirurgie ou radiothérapie a été décidé, selon l'allocation « pré embolisation » ou « absence de pré-embolisation ».

La publication de Raymond présente les résultats des patients du registre du traitement « embolisation curative » et du registre « pré-embolisation ».

Le critère de jugement principal est composite dans la publication : décès toute cause ou AVC invalidant ayant pour résultat un score mRS³ > 2 lors du dernier suivi. Pour l'étude globale, ce critère est mesuré jusqu'à 10 ans.

Les critères de jugement secondaires sont les suivants : mortalité toute cause ou morbidité toute cause (score mRS > 2), évènements indésirables (EI) graves⁴, complications invalidantes (mRS > 2) peropératoires (survenant dans les 31 premiers jours), sortie autre qu'à la maison, échec à l'oblitération de la MAVc.

Résultats

De juin 2014 à mai 2021, 1010 patients ont été recrutés dans l'étude TOBAS, dans 29 centres (dont 21 français). Les techniques de traitement utilisées étaient laissées à la discrétion des médecins.

- Pour le registre « Embolisation curative » : Parmi les 1 010 patients, 512 ont été considérés pour recevoir un traitement curatif, dont 147 par embolisation (14,6%), dont 116 patients ont été inclus dans le registre « embolisation curative ». Les résultats de 106 patients sont disponibles pour analyse.
- Pour le registre « Pré-embolisation » : Parmi les 309 patients sélectionnés pour un traitement par neurochirurgie ou radiothérapie, 179 patients ont été considérés pour une pré-embolisation, 87 participant à la 2^{ème} étude randomisée contrôlée (pré-embolisation versus absence de pré-embolisation), et 92 inclus dans le registre « pré-embolisation ». Les résultats de 77 patients sont disponibles pour analyse.

Les caractéristiques des patients et des MAVc à l'inclusion sont présentées dans le Tableau 2.

³ Score de Rankin modifié ou mRS (Modified Rankin scale) : échelle d'évaluation globale du handicap utilisée en post-AVC, de 0 à 5 (5 correspondant à un handicap majeur)

⁴ Évènement potentiellement fatal ou résultant en une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation

Tableau 2 : Caractéristiques des patients et des MAVc à l'inclusion

		Embolisation curative N = 106	Pré-embolisation N = 77
Age		44 ans	42 ans
Femmes		41 (39%)	29 (38%)
Score mRS	0	54 (51%)	24 (31%)
	1	26 (25%)	26 (34%)
	2	15 (14%)	17 (22%)
	3	5 (5%)	4 (5%)
	4	4 (4%)	4 (5%)
	5	2 (2%)	2 (3%)
Traitement antérieur		29 (27%)	7 (9%)
Rupture de la MAVc	Non rompue	32 (30%)	23 (30%)
	Rupture aiguë*	51 (48%)	46 (60%)
	Rupture à distance**	23 (22%)	8 (10%)
Localisation	Supratentorielle	88 (83%)	70 (91%)
	Infratentorielle	18 (17%)	7 (9%)
Taille	0-3 cm	81 (76%)	51 (66%)
	3-6 cm	18 (17%)	25 (32%)
	> 6 cm	7 (7%)	1 (1%)
Éloquence		65 (61%)	42 (55%)
Drainage veineux profond		38 (36%)	37 (48%)
Grade de Spetzler-Martin	I ou II	66 (62%)	45 (58%)
	III - V	40 (38%)	32 (42%)
Nombre de séances d'embolisation	1	72	NR
	2	23	
	3 ou plus	11	
Agent embolique utilisé	Copolymère d'EVOH	80% des procédures	NR
	Acrylates	20% des procédures	

*Rupture aiguë : saignement survenu dans 6 mois suivant l'inclusion

** Rupture à distance : saignement datant de plus de 6 mois suivant l'inclusion

– Critère de jugement principal

Dans le groupe « Embolisation curative » 15 patients (14.2%) avaient un score mRS > 2 lors du dernier suivi (22±18 mois), incluant un décès pour cause de rupture tardive de MAVc.

Dans le groupe « Pré-embolisation », 9 patients (11.7%) avaient un score mRS > 2 lors du dernier suivi (24±15 mois), incluant 2 patients décédés pour cause de rupture de MAVc.

– Critères de jugement secondaires

- Sécurité
 - Événements indésirables graves, complications et score mRS

Les taux d'EI graves, de complications et les scores mRS sont répertoriés dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Nombre de patients avec des événements indésirables graves, complications et scores mRS

	Embolisation curative			Pré-embolisation		
	Grade I ou II (n = 66)	Grade III à V (n = 40)	TOTAL (N = 106)	Grade I ou II (n = 45)	Grade III à V (n = 32)	TOTAL (N = 77)
Évènements indésirables graves totaux (per opératoires et différés)	16 (24%)	12 (30%)	28 (26%)	6 (13%)	12 (38%)	18 (23%)
EI hémorragique	NR	NR	21 (20%)	NR	NR	12 (16%)
EI grave per opératoire	11 (17%)	NR	21 (20%)	NR	NR	15 (19%)
Complication durant la procédure	7 (11%)	12 (30%)	19 (18%)	8 (18%)	8 (25%)	16 (21%)
Détérioration post traitement	10 (15%)	9 (22%)	19 (18%)	10 (22%)	11 (34%)	21 (27%)
Score mRS > 2 à la sortie de l'hôpital	10 (15%)	11 (28%)	21 (20%)	7 (16%)	12 (38%)	19 (25%)
Score mRS à la sortie de l'hôpital > 2 et augmentation du score mRS ≥1	7 (11%)	5 (12%)	12 (11%)	4 (9%)	8 (25%)	12 (16%)
Score mRS à la sortie de l'hôpital > 2 et augmentation du score mRS ≥2	7 (11%)	5 (12%)	12 (11%)	2 (4%)	8 (25%)	10 (13%)
Score mRS > 2 au dernier suivi	7 (11%)	8 (20%)	15 (14%)	3 (7%)	6 (19%)	9 (12%)
Décès	0	1 (2%)	1 (1%)	1 (2%)	1 (3%)	2 (3%)

Dans le groupe « Embolisation curative », les événements hémorragiques étaient dus pour 17 d'entre eux à une rupture per-procédure et pour 4 d'entre eux dus à une rupture tardive de la MAVc.

– Sortie autre qu'à domicile

Dix-neuf patients du groupe « embolisation curative » sont sortis ailleurs qu'au domicile.

– Efficacité

- Échec à l'oblitération de la MAVc

Les taux d'occlusion évalués par angiographie à la suite d'un traitement par embolisation curative sont présentés dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Taux d'occlusion évalués par angiographie après traitement par embolisation curative

	Grade I ou II (n = 66)	Grade III à V (n = 40)	Total (N = 106)
Occlusion complète par embolisation seule*	23 (35%)	9 (22%)	32 (30%)
Occlusion complète potentielle par embolisation seule**	27 (41%)	11 (28%)	38 (36%)
Embolisation partielle complétée par une opération	9 (14%)	5 (12%)	14 (13%)

Embolisation partielle suivie d'une radiothérapie	13 (20%)	11 (28%)	24 (23%)
MAVc résiduelle***	17 (26%)	13 (32%)	30 (28%)

* Confirmée par une angiographie de suivi différée

**MAV occluse à la fin de l'embolisation mais non confirmée par une angiographie de suivi

*** Ne comprend pas les résultats des patients en attente de la radiochirurgie

Le taux d'échec d'oblitération complète de la MAVc est de 64.2% (n = 68).

Cette étude présente plusieurs limites : les patients ont été inclus dans les registres selon le jugement clinique des praticiens de chaque établissement. Les résultats cliniques ont été évalués par du personnel en non aveugle de l'allocation des traitements et les résultats angiographiques n'ont pas été confirmés par un laboratoire central. Le caractère observationnel des registres sera à mettre en lien avec les résultats obtenus dans les autres groupes de l'étude et les résultats des études randomisées contrôlées.

Fistules artérioveineuses dures intracrâniennes (FAVd)

La publication de Sorteberg *et al.* (2022)⁵ a été fournie, portant sur une étude monocentrique rétrospective, dont l'objectif était d'analyser les données cliniques, radiologiques, de traitement et de complications de tous les patients avec une FAVd intracrânienne traités par embolisation et/ou chirurgie, la chirurgie pouvant être réalisée avant l'embolisation.

Au total, entre janvier 2011 et décembre 2018, 107 patients ont été inclus dans l'étude, avec 112 FAVds. Quatre-vingt-seize séances d'embolisation et 61 chirurgies ont été réalisées. L'embolisation a été réalisée avant le traitement chirurgical pour 67 patients, âgés de 54 ans en moyenne, soit 72 FAVds. Quarante patients ont eu la chirurgie avant l'embolisation. Trois FAVds ont été traitées par embolisation après chirurgie. La durée de suivi des patients n'est pas disponible.

Seuls les résultats concernant le traitement par embolisation seront rapportés, le traitement par chirurgie ne faisant pas l'objet de la demande.

Les agents emboliques utilisés pour l'embolisation par voie transartérielle étaient SQUID (n=40), ONYX (n=25), PHIL (n=5). Des microspires ont également été utilisés. Les FAVds étaient classées selon la classification de Djindjian⁶ réparties comme suit pour les 72 FAVds traitées en premier par embolisation : 24 FAVds de type I, 25 de type II, 13 de type III, 10 de type IV.

Le taux d'occlusion était de 60% (43/72) après embolisation seule.

Quinze complications liées à la procédure par embolisation ont été rapportées avec : 4 dysfonctions du nerf crânien (dont 1 transitoire) (survenues avec ONYX pour 3 d'entre elles), 3 hématomes post opératoire, 2 aggravations du type de FAVd, 1 aggravation de symptômes, 2 cas de douleurs musculaires crâniennes, 1 cas de dysesthésie cutanée, 1 cas de migration du matériel embolique, 1 dissection artérielle.

⁵ Sorteberg W, Sorteberg A, Jacobsen EA, Rønning P, Nome T, Eide PK. Endovascular versus surgical treatment of cranial dural arteriovenous fistulas: a single-center 8-year experience. *Acta Neurochir (Wien)*. 2022;164(1):151-161.

⁶ Classification de Djindjian et Merland (1978) des FAVds: selon le type de drainage veineux. Type I : drainage antégrade dans le sinus dural ou veines méningées uniquement. Type II : Drainage à la fois dans le sinus dural et rétrograde dans la (les) veine(s) leptoméningée(s). Type III : Drainage rétrograde exclusif dans la (les) veine(s) leptoméningée(s) sans segment veineux ou ectasiques. Type IV : Drainage rétrograde exclusif dans les veines leptoméningées avec des segments veineux anévrismaux ou ectasiques

4.1.1.3 Données spécifiques

Les éléments de preuves spécifiques reposent sur 4 études fournies par le demandeur dans les indications neurovasculaires centrales revendiquées (SQUID) :

– Dans les MAVc :

- Le protocole et rapport d'étude clinique de l'étude CHOICE, observationnelle, non randomisée, multicentrique, simple bras, à collecte prospective des données, dont l'objectif est d'évaluer la sécurité et l'efficacité de SQUID dans le traitement des MAVc, chez 109 patients sur les 111 prévus à l'inclusion.
- Le protocole et rapport d'étude clinique de l'étude START, observationnelle, prospective, multicentrique, post-commercialisation, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de SQUID dans le traitement des MAVc chez 50 patients.

– Dans les FAVd :

- La publication de Vollherbst *et al* (2023)⁷ sur l'étude LIQUID, multicentrique, observationnelle, à collecte prospective des données, ayant pour objectif d'évaluer la sécurité, l'efficacité et les résultats à court terme du traitement de FAVd de haut grade (type III, IV ou V selon la classification de Cognard¹⁷) ayant inclus 53 patients ;
- La publication de Lozupone *et al.* (2020)⁸, portant sur une étude observationnelle, avec analyse rétrospective des données de 19 patients consécutifs, dont l'objectif est d'évaluer la sécurité, l'efficacité et les résultats à moyen terme de l'utilisation de SQUID12 chez 19 patients avec une FAVd intracrânienne. Au vu du faible effectif de patients et des données déjà disponibles, cette étude n'a pas été retenue.

Malformations artérioveineuses cérébrales (MAVc)

Étude CHOICE – Protocole et rapport d'étude fournis – NCT03413852

Il s'agit d'une étude observationnelle, non randomisée, multicentrique, simple bras, à collecte prospective des données, dont l'objectif est d'évaluer la sécurité et l'efficacité de SQUID dans le traitement des MAVc.

Méthode

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients présentant une MAVc non traitée pour laquelle une ou plusieurs embolisations avec SQUID était planifiée ;
- Patients chez qui l'utilisation de SQUID avait été décidée pour une embolisation seule ou en association à la neurochirurgie ou la radiothérapie ;
- Patients âgés de 18 ans ou plus.

Les critères d'exclusion étaient : la non-éligibilité au traitement endovasculaire, traitement précédent par embolisation avec un autre dispositif (microspires, autre agent embolique liquide, cyanoacrylates, particules), traitement précédent par neurochirurgie ou radiothérapie, association de MAVc à des FAVd, intention de traiter avec un agent embolique liquide non adhésif autre que SQUID, totalité de traitement endovasculaire supérieure à 2 ans.

Un total de 111 patients à inclure a été prévu, estimé sur la variation du score mRS de 5 à 15% (entre 9.4 et 11.3% selon les études cliniques), avec une précision inférieure à 10%, et 10% de patients non évalués.

⁷ Vollherbst DF, Boppel T, Wallocha M, Berlis A, Maurer CJ, Weber W, et al. J NeuroIntervent Surg 2023 ; 0 : 1-7

⁸ Lozupone E, Bracco S, Trombatore P, Milonia L, D'Argento F, Alexandre A, et al. Endovascular treatment of cerebral dural arteriovenous fistulas with SQUID 12. Interv Neuroradiol. 2020 ;26(5):651-657.

Le critère de jugement principal était le taux de patients avec une détérioration du handicap évaluée par la variation du score mRS jusqu'à 3-6 mois de suivi ou avant un traitement complémentaire (neurochirurgie ou radiothérapie). En cas de données manquantes, le dernier score mRS a été attribué, pour l'évaluation de ce critère.

Les critères de jugement secondaires étaient regroupés en 4 groupes :

- Efficacité :
 - Taux de patients avec une occlusion complète de la MAVc à 3-6 mois après la fin de la phase de traitement endovasculaire (patients traités par embolisation seule) ;
 - Taux de réduction du diamètre maximal de la MAVc après la dernière séance d'embolisation
 - Taux de réduction du diamètre maximal de la MAVc, après 3-6 mois pour les patients traités par embolisation seule et pour les patients subissant un traitement complémentaire par radiothérapie. Pour les patients subissant une résection chirurgicale de la MAVc, les mesures de réduction du diamètre maximal de la MAVc sont recueillies jusqu'à la date de l'intervention chirurgicale ;
 - Taux de patients aptes à recevoir un traitement complémentaire (neurochirurgie ou radiothérapie) à la fin de la phase de traitement endovasculaire.
- Morbi-mortalité :
 - Score mRS à la sortie et à 1 mois après chaque séance d'embolisation ;
 - Score mRS à 12 mois après la fin du traitement endovasculaire.
- Sécurité :
 - Nombre d'événements indésirables survenus le 1er mois après chaque séance d'embolisation ;
 - Nombre d'événements indésirables survenus jusqu'à 3-6 mois après la fin du traitement endovasculaire.
- Utilisation de SQUID :
 - Nombre de flacons et volume de SQUID utilisés à chaque séance d'embolisation ;
 - Nombre de séances d'embolisation réalisées jusqu'à la fin du traitement endovasculaire.

La durée de suivi des patients était prévue de 12 mois.

Les populations d'analyse étaient les suivantes :

- Population traitée : tous les patients chez qui SQUID a été utilisé au moins une fois ;
- Population per protocole : tous les patients sans déviation majeure au protocole.

Résultats

Au total, 21 sites européens sur les 23 activés ont inclus, entre mai 2018 et août 2020, 109 patients sur les 191 sélectionnés. La majorité de la cohorte (60%) est incluse dans des centres français.

Parmi les 109 patients, 106 patients ont eu leur visite de 3-6 mois (97,2%) et 100 patients (91,7%) ont complété leur suivi. En France, 65 patients ont été inclus dans des centres français et 90,8% (n = 59) ont terminé l'étude.

La majorité des patients traités ont eu un traitement par embolisation seule (80,7%) dont 60% par SQUID seul. Dix-neuf pour cent des patients ont eu, en plus de l'embolisation, un traitement complémentaire par neurochirurgie ou radiothérapie. Les références utilisées étaient les suivantes : SQUID12 (35%), SQUID12LD (7%), SQUID18 (43%) et SQUID18LD (15%).

Tableau 5 : Patients traités

Embolisation seule N = 88		Embolisation + traitement complémentaire N = 21	
SQUID seul	SQUID + autres DM d'embolisation	SQUID + traitement complémentaire	SQUID + autres DM + traitement complémentaire
53 (48.6%)	35 (32.1%)	13 (11.9%)	8 (7.3%)

Les autres dispositifs d'embolisation utilisés étaient les colles, les microspires et/ou d'autres agents emboliques.

La population per protocole était de 107 patients (deux n'ayant pas rencontré les critères d'inclusion et d'exclusion).

L'âge moyen des patients était de 46,3 ans, avec 49,5% de femmes incluses. La découverte de la MAVc était à la suite d'une hémorragie pour 63,3% des patients (n = 69), à des maux de tête dans 12,8% des cas (n = 14), une crise d'épilepsie pour 10,1% (n = 11), un déficit neurologique pour 4,6% (n = 5) ou de façon fortuite dans 8,3% des cas (n = 9).

Les principales caractéristiques des MAVc à l'inclusion sont décrites dans le Tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6 : Caractéristiques des MAVc à l'inclusion

	Embolisation seule (SQUID ± autres DM d'embolisation) N = 88	Embolisation + traitement complémentaire N = 21	Total N = 109
Localisation			
Côté gauche seul	51 (88%)	9 (42.9%)	60 (55.0%)
Côté droit seul	35 (39.8%)	11 (52.4%)	46 (42.2%)
Deux côtés	2 (2.3%)	1 (4.8%)	3 (2.8%)
Diamètre maximum			
Moyenne	2.2 cm	2.9 cm	2.2 cm
< 3 cm	NR	NR	86 (87.9%)
≥ 3 cm	NR	NR	23 (21.1%)
Drainage veineux			
Surface / superficiel	56 (63.6%)	15 (71.4%)	71 (65.1%)
Profond	32 (36.4%)	6 (28.6%)	38 (34.9%)
Grade Spetzler-Martin⁹			
I	22 (25%)	5 (23.8%)	27 (24.8%)
II	37 (42%)	9 (42.9%)	46 (42.2%)
III	22 (25%)	7 (33.3%)	29 (26.6%)
IV	7 (8%)	0	7 (6.4%)
V	0	0	0

Pour 23,9% des patients, la MAVc se situait en fosse postérieure et pour 76,1% la MAVc était en localisation supratentorielle.

Soixante-dix-sept patients (70,6%) ont effectué une seule séance d'embolisation, 17 patients en ont effectué 2, 9 patients 3, 3 patients 4, et enfin 3 patients ont respectivement effectué 5, 9 et 14 séances.

Le volume moyen de SQUID injecté était de 3,4mL ± 3,7mL.

⁹ Score de Spetzler-Martin : estimation du risque de neurochirurgie pour un patients avec une malformation artérioveineuse cérébrale (MAVc), en 6 grades, en tenant compte de la taille, de la localisation en zone éloquentes ou non et du drainage superficiel ou profond. Grade 1 : MAVc considérée comme petite, superficielle, localisée dans une zone non éloquentes et donc à faible risque chirurgical. Grades 4 ou 5 : MAVc considérée comme grande, profonde, localisée dans une zone éloquentes du cerveau. Grade 6 : MAVc considérée inopérable.

- ➔ Critère de jugement principal : taux de patients avec une détérioration du handicap évaluée par la variation du score mRS jusqu'à 3-6 mois de suivi ou avant traitement complémentaire (neurochirurgie ou radiothérapie)

À l'inclusion, 80,7% des patients (n = 88) avaient un score mRS de 0-2, et 19,3% (n = 21) avaient un score mRS 3-5.

A 3-6 mois, ou avant un traitement complémentaire, un patient est décédé (mRS 6) (taux de mortalité = 0.9%), 84,4% des patients (n = 92) avaient un score mRS 0-2 et 14,7% des patients (n = 16)) avaient un score mRS 3-5.

Le taux de patients ayant eu une détérioration du score mRS (incluant le décès) à 3-6 mois ou avant traitement complémentaire était de 14,7% (n = 16/109). Pour 12 de ces patients (11%), la détérioration du score était liée à SQUID et/ou à la procédure (9 hémorragies intracrâniennes et 4 événements thromboemboliques (dont 3 AVC)), dont 5 liés à la procédure seule).

A 3-6 mois, 9 patients ont eu un état détérioré après l'utilisation de SQUID :

- 7 patients avec une détérioration permanente (1 hémorragie intracrânienne ayant eu lieu à la sortie après la 1ère embolisation, 1 événement thromboembolique ayant eu lieu à la sortie après la 2ème embolisation, 5 hémorragies intracrâniennes apparues 1 mois après l'embolisation) ;
- 2 patients avec une détérioration temporaire (1 déficit neurologique ayant eu lieu à la sortie après la 1ère embolisation et résolu avant la visite à 3-6 mois, 1 hémorragie intracrânienne apparue à la sortie après la 1ère embolisation et résolu dans le mois).

Vingt-deux pour cent (22%) des patients ont eu une amélioration du score mRS (n = 24/109) et 63,3% avaient un score mRS stable (n = 69/109).

L'évolution du score mRS par groupe est présenté dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Évolution du score mRS par groupe

Population traitée	Embolisation seule (SQUID ± autres DM d'embolisation) N = 88		Embolisation + traitement complémentaire N = 21	
	mRS à l'inclusion	mRS à 3-6 mois	mRS à l'inclusion	mRS à 3-6 mois ou avant le traitement complémentaire
mRS 0	25 (28.4%)	33 (37.5%)	10 (47.6%)	7 (33.3%)
mRS 1	28 (31.8%)	20 (22.7%)	7 (33.3%)	8 (38.1%)
mRS 2	15 (17.0%)	20 (22.7%)	3 (14.3%)	4 (19.0%)
mRS 3	10 (11.4%)	6 (6.8%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)
mRS 4	9 (10.2%)	7 (8.0%)	0	1 (4.8%)
mRS 5	1 (.1%)	1 (1.1%)	0	0
mRS 6	-	1 (1.1%)	-	0

A 3-6 mois de suivi ou avant traitement complémentaire, le taux de morbidité lié à SQUID et/ou à la procédure était de 11% (n = 12/109), le taux de morbidité lié à SQUID ou à la procédure était de 6,4% (7/109), et le taux global de morbidité était de 13,8% (n = 15/109).

- ➔ Critères de jugement secondaires

– Efficacité

- Occlusion de MAVc et taux de réduction du diamètre maximal de la MAVc

Le degré d'occlusion et le taux de réduction du diamètre maximal de la MAVc, après la dernière séance d'embolisation et à 3-6 mois ou avant le traitement complémentaire, sont présentés dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Occlusion et taux de réduction du diamètre maximal de la MAVc

	Embolisation seule (SQUID ± autres DM d'embolisation)	Embolisation + traitement complémentaire	Total
Après la dernière séance d'embolisation			
Degré d'occlusion			
Occlusion complète	47 (54.7%) (n=86)	4 (19.0%) (n=21)	51 (47.7%) (n=107)
Occlusion subtotale (80-99%)	22 (25.6%) (n=86)	4 (19.0%) (n=21)	26 (24.3%) (n=107)
Occlusion partielle (< 80%)	17 (19.8%) (n=86)	13 (61.9%) (n=21)	30 (28.0%) (n=107)
Taux de réduction moyen du diamètre maximal de la MAVc, en cas d'occlusion subtotale et partielle	32.1% ± 29,6 (n=32)	33.4% ± 32.4 (n=17)	32.6% ± 30.3 (n=49)
A 3-6 mois de suivi ou avant le traitement complémentaire			
Degré d'occlusion			
Occlusion complète	48 (60.8%) (n=79)	4 (19.0%) (n=21)	52 (52.0%) (n=100)
Occlusion subtotale (80-99%)	14 (17.7%) (n=79)	4 (19.0%) (n=21)	18 (18.0%) (n=100)
Occlusion partielle (< 80%)	14 (17.7%) (n=79)	13 (61.9%) (n=21)	27 (27.0%) (n=100)
Non évaluable	3 (3.8%) (n=79)	0	3 (3.0%)
Taux de réduction du diamètre maximal de la MAVc, en cas d'occlusion subtotale et partielle	39.8% ± 29,5 (n=26)	36.3% ± 32.5 (n=17)	32.6% ± 30.3 (n=49)

- Taux de patients aptes à recevoir un traitement complémentaire (neurochirurgie ou radiothérapie) à la fin de la phase de traitement endovasculaire

Vingt et un patients (19,3%) furent admis pour un traitement complémentaire : pour 85,7% des patients (n=18), une neurochirurgie a été réalisée, et 14,3% des patients (n=3) ont été traités par radiothérapie.

— Morbi-mortalité

- Score mRS à la sortie et à 1 mois

L'évolution du score mRS à l'inclusion, à la sortie et 1 mois après chaque séance d'embolisation est détaillée dans le tableau ci-dessous, pour les 3 premières séances d'embolisation, et sont disponibles dans les Tableau 9 et Tableau 10 suivants.

Tableau 9 : Évolution du score mRS à la sortie après chaque séance d'embolisation

	À l'inclusion N = 109		Séance 1 N = 104		Séance 2 N = 32		Séance 3 N = 15	
	Embolisation seule	Embolisation + traitement complémentaire	Embolisation seule (n=83)	Embolisation + traitement complémentaire (n=21)	Embolisation seule (n=24)	Embolisation + traitement complémentaire (n=8)	Embolisation seule (n=10)	Embolisation + traitement complémentaire (n=5)
mRS 0	25 (28,4%)	10 (47,6%)	25 (30,1%)	9 (42,9%)	8 (34,8%)	2 (25,0%)	2 (22,2%)	2 (40,0%)
mRS 1	28 (31,8%)	7 (33,3%)	24 (28,9%)	8 (38,1%)	4 (17,4%)	5 (62,5%)	2 (22,2%)	2 (40,0%)

mRS 2	15 (17,0%)	3 (14,3%)	16 (19,3%)	3 (14,3%)	7 (30,4%)	0	5 (55,6%)	1 (20,0%)
mRS 3	10 (11,4%)	1 (4,8%)	9 (10,8%)	1 (4,8%)	2 (8,7%)	1 (12,5%)	0	0
mRS 4	9 (10,2%)	0	7 (10,8%)	0	2 (8,7%)	0	0	0
mRS 5	1 (,1%)	0	1 (1,2%)	0	0	0	0	0
mRS 6	-	-	1 (1,2%)	0	0	0	0	0

Tableau 10 : Évolution du score mRS à 1 mois de suivi après chaque séance d'embolisation

	À l'inclusion N = 109		Séance 1 N = 102		Séance 2 N = 32		Séance 3 N = 14	
	Embolisation seule	Embolisation + traitement complémentaire	Embolisation seule (n=82)	Embolisation + traitement complémentaire (n=20)	Embolisation seule (n=23)	Embolisation + traitement complémentaire (n=8)	Embolisation seule (n=9)	Embolisation + traitement complémentaire (n=5)
mRS 0	25 (28,4%)	10 (47,6%)	23 (28,0%)	7 (35,0%)	7 (30,4%)	2 (25,0%)	2 (22,2%)	1 (20,0%)
mRS 1	28 (31,8%)	7 (33,3%)	22 (26,8%)	11 (55,0%)	6 (26,1%)	4 (50,0%)	2 (22,2%)	3 (60,0%)
mRS 2	15 (17,0%)	3 (14,3%)	21 (25,6%)	1 (5,0%)	6 (26,1%)	1 (12,5%)	4 (44,4%)	0
mRS 3	10 (11,4%)	1 (4,8%)	6 (7,3%)	1 (5,0%)	3 (13,0%)	1 (12,5%)	0	0
mRS 4	9 (10,2%)	0	8 (9,8%)	0	0	0	0	1 (20,0%)
mRS 5	1 (,1%)	0	1 (1,2%)	0	1 (4,3%)	0	0	0
mRS 6	-	-	1 (1,2%)	0	0	0	0	0

Seize patients ont eu une détérioration du score mRS à 1 mois de suivi après les 3 premières embolisations.

- Score mRS à 12 mois post traitement endovasculaire, **chez les patients français** (analyse a posteriori)

Le score mRS à 12 mois après le traitement endovasculaire est disponible uniquement pour les patients français dans ce rapport. Parmi les 65 patients français inclus, les résultats de 60 patients sont disponibles et sont répertoriés dans le Tableau 11.

Tableau 11 : Score mRS à 12 mois post traitement endovasculaire, chez les patients français

	Embolisation seule (SQUID ± autres DM d'embolisation) N = 54	Embolisation + traitement complémentaire N = 6	Total N = 60
mRS 0	13 (24,1%)	1 (16,7%)	14 (23,3%)
mRS 1	23 (42,6%)	5 (83,3%)	28 (46,3%)
mRS 2	11 (20,4%)	0	11 (18,3%)
mRS 3	4 (7,4%)	0	4 (6,7%)
mRS 4	2 (3,7%)	0	2 (3,3%)
mRS 5	0	0	0
mRS 6	1 (1,9%)	0	1 (1,7%)

Vingt-quatre patients avaient une amélioration du score mRS (40%), 31 patients avaient un score stable (51,7%) et une détérioration a été observée chez 5 patients (8,3%).

Pour la population française, la morbidité liée à SQUID ou à la procédure est de 3,3% (2/60), celle liée à SQUID et/ou la procédure est de 6,7% (4/60).

Un décès a été rapporté avec un taux de mortalité de 1,7% (1/60), non lié à SQUID ou à la procédure.

– Sécurité

• Taux d'évènements indésirables

Au total, 44 patients (34,9%) ont eu au moins 1 EI, avec 56 évènements déclarés jusqu'à 3-6 mois de suivi. Quarante-quatre de ces EI (déclarés chez 34,9% des patients) étaient des troubles du système nerveux. Le détail du taux d'évènements indésirables selon la durée de suivi (1 mois après embolisation ou jusqu'à 3-6 mois après le traitement endovasculaire) est dans le Tableau 12.

Tableau 12 : Taux d'évènements indésirables

	Embolisation seule (SQUID ± autres DM d'embolisation)	Embolisation + traitement complémentaire	Total
Nombre total des EI	48	8	56
Nombre de patients	39 (44,3%)	5 (23,8%)	44 (40,4%)
Jusqu'à 1 mois après une embolisation			
Patients avec au moins un EI	36 (40,9%)	5 (23,8%)	41 (37,6%)
Nombre moyen d'EI	1,1	1,4	1,1
Patients avec au moins un EI grave	26 (29,5%)	2 (9,5%)	28 (25,7)
Jusqu'à 3-6 mois après la fin du traitement endovasculaire			
Patients avec au moins un EI	15 (17,0%)	2 (9,5%)	17 (15,6%)
Nombre moyen d'EI	1,1	1,0	1,1
Patients avec au moins un EI grave	10 (11,4%)	1 (4,8%)	11 (10,1%)

• Évènements indésirables liés à SQUID ou à la procédure

Vingt-quatre EI ont été jugés comme liés à SQUID ou à la procédure chez 22 patients (20,2%), selon la répartition suivante :

- 17 hémorragies crâniennes chez 22 patients (20,2%),
- 2 déficits neurologiques chez 2 patients (1,8%),
- 2 évènements ischémiques chez 2 patients (1,8%),
- 1 œdème chez 1 patient (0,9%),
- 1 évènement thromboembolique chez 1 patient (0,9%),
- 1 placement de stent en prévention d'AVC chez 1 patient (0,9%).

• Utilisation de SQUID

Le volume moyen injecté était de 3,4ml (3,2ml pour le groupe embolisation seule et 4,5ml dans le groupe « embolisation + autre traitement »).

Des anticoagulants ont été administrés chez 48 des 49 patients ayant reçu une prémédication.

Le comité de revue des événements et le laboratoire central étaient indépendants. A 3-6 mois, le taux de patients ayant eu une détérioration du score mRS est de 14,7% et le taux de morbidité liée à SQUID et/ou à la procédure est de 11%. Outre le caractère observationnel de l'étude, les résultats sont intermédiaires et les résultats à 12 mois post traitement endovasculaire ne portent que sur les patients français. De plus, les résultats individualisés propres à l'utilisation de SQUID seul ne sont pas disponibles dans ce rapport.

Étude START – Protocole et rapport d'étude fournis – NCT02602990

Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective, multicentrique, post-commercialisation, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de SQUID dans le traitement des MAVc.

Méthode

Les critères d'inclusion étaient les suivants : MAVc non traitée ou déjà traitée par voie endovasculaire pour laquelle un traitement endovasculaire est indiqué, âge ≥ 18 ans. Les patients étaient exclus s'ils présentaient un état de grossesse ou une insuffisance rénale (taux de filtration glomérulaire $< 45\text{ml/min/1,73m}^2$).

Il a été prévu d'inclure 50 patients et la durée de suivi prévue était de 6 mois après la fin du traitement.

Le critère de jugement principal était la sécurité évaluée au travers du nombre de complications liées à la procédure, incluant la mortalité, survenues pendant la phase de traitement endovasculaire et jusqu'à 30 jours après la dernière séance d'embolisation.

Les critères de jugement secondaires étaient les suivants :

- caractéristiques des patients à l'inclusion et la description de la phase de traitement endovasculaire,
- complications hémorragiques et ischémiques avec une détérioration neurologique survenant dans les 6 mois après la dernière embolisation,
- mortalité à 6 mois,
- efficacité mesurée au travers des critères suivants : l'occlusion non intentionnelle du microcathéter durant l'injection avec une attente $< 1\text{min}$ entre les injections, le degré d'occlusion évalué à la fin et à 6 ± 1 mois après la fin de la phase de traitement endovasculaire, le changement du score mRS à 6 ± 1 mois après la fin de la phase de traitement endovasculaire par rapport à l'inclusion.

Résultats

Cinquante patients ont été inclus dans l'étude entre fin octobre 2015 et mi-janvier 2017. Sur 7 centres prévus, 6 ont inclus des patients (5 en Belgique et 1 en Allemagne). L'âge moyen des patients était de $41,6 \pm 14,5$ ans, avec 24% de femmes et 76% d'hommes.

Les symptômes cliniques liés à la pathologie étaient les suivants : 52% des patients présentaient une hémorragie cérébrale, 40% avaient des maux de tête, 36% présentaient des signes neurologiques, 24% avaient des crises d'épilepsie, 22% avaient des troubles visuels et 12 % rencontraient une difficulté à parler.

Les caractéristiques de la MAVc sont répertoriées dans le Tableau 13 ci-dessous.

Tableau 13 : Caractéristiques de la MAVc à l'inclusion

		Patients (N = 50)
Localisation	Frontale	10 (20%)
	Occipitale	12 (24%)
	Pariétale	13 (26%)
	Temporale	6 (12%)

	Région infratentoriale	11 (22%)
	Noyaux profonds	2 (4%)
Type de MAVc	Profonde	37 (74%)
	Superficielle	13 (26%)
Taille du nidus	Grand > 6cm	3 (6%)
	Moyen 3-6cm	11 (22%)
	Petit < 3cm	36 (72%)
Éloquence du cerveau adjacent	Éloquent	28 (56%)
	Non-éloquent	22 (44%)
Drainage veineux	Profond	21 (42%)
	Superficiel seulement	29 (58%)
MAVc résécable chirurgicalement		22 (44%)
Score de Spetzler-Martin moyen		2,7 ± 1,5

Jusqu'à 8 séances d'embolisation ont eu lieu chez un même patient, la moyenne étant de 2,4±1,7, avec une médiane de 2 séances. Au total, 118 séances ont été réalisées au cours de l'étude avec un taux de succès de 100%. La durée moyenne d'une séance était de 183,2±76,9min.

Le volume moyen de SQUID injecté était de 1,5±1,2ml. SQUID12 a été utilisé dans 20,9% des cas (36/172 injections), SQUID18 dans 73,3% des cas et SQUID18 LD dans 5,8% des cas. La technique d'embolisation dite « de la cocotte-minute » (pressure cooker technique) a été utilisée dans 63,6% des injections.

L'utilisation de microspires lors de séance a été rapportée dans 78,4% des cas (58/74), un autre agent embolique a également été injecté lors de 45 séances (48,9% ONYX et 51,1% cyanoacrylate) et **SQUID seul a été utilisé chez 24 patients.**

L'occlusion complète a été rapportée à la fin de 14 séances d'embolisation (11,9%, 14/118) tandis qu'une malformation résiduelle était observée à la fin de 88,1% des séances (104/118). Pour ces 104 séances, un taux d'occlusion < 50% était observé après 60,6% des séances, et pour 39,4% des séances, le taux d'occlusion était ≥ 50%.

- ➔ Critère de jugement principal : sécurité jusqu'à 30 jours après la dernière séance d'embolisation
- Complications liées à la procédure survenant pendant la phase de traitement endovasculaire jusqu'à 30 jours après la dernière séance d'embolisation

Au total, seize patients (32%) ont eu au moins 1 évènement indésirable non grave et 10 (20%) un évènement indésirable grave*.

Dans les 30 jours après la dernière séance d'embolisation, au moins une complication liée à la procédure a été signalée chez 16 patients (**32%**, IC95% [19,5 ; 46,7%]). Ces complications sont répertoriées dans le Tableau 14.

Tableau 14 : Complications liées à la procédure jusqu'à 30 jours après la dernière séance d'embolisation

	SQUID seul N = 24	SQUID avec un autre agent liquide N = 26
Patient présentant au moins évènement indésirable non grave	7 (29,2%)	9 (34,6%)
Patient présentant au moins une complication liée à la procédure	7 (29,2%) [12,6 – 52,0%] — 2 (8,3%)	9 (34,6%) [17,2 – 55,7%] — 3 (11,5%)

– Complication technique – Évènement ischémique – Évènement hémorragique – Déficit neurologique permanent – Mortalité à 30 jours	– 1 (4,2%) – 4 (16,7%) – 2 (8,3%) – 2 (8,3%)	– 0 – 3 (11,5%) – 1 (3,8%) – 0
Patient présentant au moins un évènement indésirable grave*	5 (20,8%)	5 (19,2%)
Complications graves liées à la procédure	3 (12,5%) [2,7-32,4%]	4 (15,4%) [4,4 – 34,9%]
– Complications techniques – Évènement ischémique – Évènement hémorragique – Déficit neurologique permanent – Mortalité à 30 jours	– 0 – 0 – 3 (12,4%) – 1 (4,2%) – 2 (8,3%)	– 0 – 0 – 2 (7,7%) – 1 (3,8%) – 0

*EI grave : Fatal/potentiellement mortel, nécessitant une intervention, hospitalisation

Parmi les complications techniques, 2 perforations de vaisseaux ont eu lieu chez 2 patients, une rupture de microcathéter durant le retrait et laissé en place chez un patient et 3 occlusions de vaisseaux non ciblés chez 2 patients.

Parmi les complications graves, 6 ont été définies comme « définitivement reliées à la procédure », 1 « probablement reliée » et 3 non reliées à la procédure.

Aucun évènement lié au dispositif n'a été rapporté. Tous les EI ont été classés comme non liés ou probablement non liés à SQUID. La cause des 2 décès est l'hémorragie intracrânienne, liée à la procédure.

Le taux de mortalité à 30 jours est de 4,0% (2/50) pour cause d'hémorragie intracrânienne, jugée comme liée à la procédure.

➔ Critères secondaires

– Sécurité

Les résultats sont disponibles pour 49 patients.

- Complications dans les 6 mois après la dernière séance d'embolisation

Dix-sept patients (34,7%) ont présenté au moins 1 EI non grave, 11 patients ont eu au moins 1 EI grave. Six mois après la dernière séance d'embolisation, le taux de complications liées à la procédure est de 32,7% (N = 16). Ces complications sont détaillées dans le Tableau 15.

Tableau 15 : Complications liées à la procédure survenues dans les 6 mois après la dernière séance d'embolisation

	SQUID seul N = 23	SQUID avec un autre agent liquide N = 26
Patient présentant au moins évènement indésirable non grave	8 (34,8%)	9 (34,6%)
Patient présentant au moins une complication liée à la procédure	7 (30,4%) [13,2 – 53,0%]	9 (34,6%) [17,2 – 55,7%]
– Complication technique – Évènement ischémique – Évènement hémorragique – Déficit neurologique permanent – Mortalité	– 2 (8,7%) – 1 (4,2%) – 4 (17,4%) – 2 (8,7%) – 2 (8,7%)	– 3 (11,5%) – 0 – 3 (11,5%) – 1 (3,8%) – 1 (3,8%)
Patient présentant au moins évènement indésirable grave*	6 (26,1%)	5 (19,2%)

Patient présentant au moins une complication grave liée à la procédure	3 (13,0%) [2,8-33,6%]	4 (15,4%) [4,4 – 34,9%]
– Complication technique	– 0	– 0
– Évènement ischémique	– 0	– 0
– Évènement hémorragique	– 3 (13,0%)	– 2 (7,7%)
– Déficit neurologique permanent	– 1 (4,3%)	– 1 (3,8%)
– Mortalité	– 2 (8,7%)	– 0

Le taux de mortalité à 6 mois est de 4,1% (2/49).

– Score mRS

Les scores mRS à l'inclusion et durant le suivi sont disponibles dans le Tableau 16.

Tableau 16 : Score mRS à l'inclusion, à la fin du traitement endovasculaire et 6 mois après la fin du traitement

	À l'inclusion N = 50	Fin de la phase de traitement N = 41	6 mois après la fin du traitement N = 40
mRS 0	24 (48%)	19 (46,3%)	19 (47,5%)
mRS 1	19 (38%)	17 (41,5%)	18 (45%)
mRS 2	1 (2%)	2 (4,9%)	1 (2,5%)
mRS 3	1 (2%)	NR	NR
mRS 4	4 (8%)	1 (2,4%)	0
mRS 5	1 (2%)	2 (4,9%)	0
mRS 6		0	2 (5%)

A 6 mois de suivi post traitement endovasculaire, le score mRS était amélioré pour 14 patients, stable pour 23 patients et 3 ont vu leur score se détériorer (incluant les 2 décès).

– Efficacité

• Degré d'occlusion

Le degré d'occlusion de la MAVc, selon la poursuite du traitement ou non par un traitement complémentaire est détaillé dans le Tableau 17.

Tableau 17 : Degré d'occlusion à la fin du traitement et 6 mois après la fin du traitement

	Fin de la phase de traitement N = 50	6 mois après la fin du traitement N = 28
Occlusion complète souhaitée en une ou plusieurs séances		
Oblitération complète	25/35 (71,4%)	16/22 (72,7%)
Malformation résiduelle	10/35 (28,6%)	6/22 (27,3%)
Embolisation suivie d'un traitement complémentaire (neurochirurgie ou radiothérapie)		
Oblitération complète	5/15 (33,3%)	4/6 (66,7%)
Malformation résiduelle	10/15 (66,7%)	2/6 (33,3%)

A 6 mois post traitement endovasculaire, 9 patients ont une chirurgie ou une radiochirurgie après le traitement par embolisation.

Le comité de revue des événements et le laboratoire central étaient indépendants. Outre son caractère observationnel, l'étude comporte comme limites méthodologiques l'absence de justification statistique du nombre de patients inclus, ainsi que le nombre important d'imageries manquantes lors du suivi. SQUID seul a été utilisé chez un faible nombre de patients (24 patients).

Fistules artérioveineuses dures intracrâniennes (FAVd)

Publication de Vollherbst et al. (2023)⁷ – Étude LIQUID – NCT03524976

Il s'agit d'une étude multicentrique, observationnelle, à collecte prospective des données, ayant pour objectif d'évaluer la sécurité, l'efficacité et les résultats à court terme du traitement de FAVd de haut grade (type III, IV ou V selon la classification de Cognard¹⁷).

Méthode

Les critères d'inclusion étaient les suivants : FAVd de haut grade (type III, IV ou V selon la classification de Cognard), intention de traiter par SQUID comme agent embolique exclusif, âge > 18 ans.

Les critères d'exclusion étaient les suivants : FAVd de bas grade (type I ou II selon la classification de Cognard), intention de traiter par un agent embolique autre que SQUID, FAVd avec un autre prétraitement endovasculaire, grossesse.

Les critères de jugement principaux étaient la morbidité évaluée par le score mRS par des praticiens indépendants, la mortalité ainsi que le taux d'occlusion 90 à 180 jours post traitement.

La qualité de vie, mesurée par l'EQ-5D, pré et post intervention a été étudiée.

Les critères secondaires étaient l'occlusion immédiate de la FAVd après la 1ère procédure d'embolisation, l'incidence des déficiences ou dysfonctionnements de SQUID (visibilité insuffisante, survenue d'événements indésirables).

Les résultats d'imagerie ont été analysés par un laboratoire central indépendant.

Résultats

Au total, 53 patients, traités en janvier 2017 et septembre 2019, âgés en moyenne de 59,8 ans, majoritairement de sexe masculin (77,4%), ont été inclus dans l'étude. Les comorbidités étaient l'hypertension artérielle (50,9%), le diabète (15,1%), 11,3% des patients avaient un antécédent d'AVC et 9,4% avaient une maladie coronarienne associée.

Les caractéristiques des patients et celles de la FAVd à l'inclusion sont répertoriées dans les Tableau 18 et Tableau 19 ci-dessous.

Seuls les pourcentages sont disponibles.

Tableau 18 : Caractéristiques des patients à l'inclusion

		Patients (N = 53)
Symptômes cliniques	Maux de tête	32,1%
	Crise épileptique	26,4%
	Acouphène	13,2%
	Vertiges	13,2%
	Neuropsychiatriques	13,2%
	Parésie	7,6%
	Paresthésie	5,7%
	Asymptomatique	17,0%
Cause suspectée de la FAVd	Inconnue	92,5%

	Traumatisme	3,8%
	Thrombose du sinus	1,9%
	Coagulopathie	1,9%
Score mRS	0	17,0%
	1	45,3%
	2	18,9%
	3	3,8%
	4	9,4%
	5	5,7%

Tableau 19 : Caractéristiques de la FAVd à l'inclusion

		Patients (N = 53)
Hémorragie		18,9%
Localisation	Sinus sagittal supérieur	24,5%
	Sinus transverse	20,8%
	Confluent des sinus	15,1%
	Tentorium	15,1%
	Os temporal	5,7%
	Petite aile de l'os sphénoïde	5,7%
	Sinus sigmoïde	5,7%
	Autre	7,6%
Classification de Cognard	III	56,6%
	IV	41,5%
	V	1,9%

Cinquante-cinq séances ont été réalisées (2 patients ayant eu 2 séances). SQUID 8 a été injecté dans 83,6% des cas, SQUID12 a été injecté dans 32,7% des cas et SQUID18 LD a été utilisé dans 1,8% des procédures. Le volume moyen de SQUID utilisé par embolisation était de $1,3 \pm 1,2$ ml et la durée de la procédure était de 125 ± 51 min.

➔ Critères de jugement principaux

Les résultats sur la morbidité et la mortalité sont détaillés dans le Tableau 20 et sont disponibles pour 43 patients.

Tableau 20 : Score mRS durant le suivi et morbidité

		Patients (n = 43)
Score mRS durant le suivi	0	55,8%
	1	20,9%
	2	9,3%
	3	4,7%
	4	2,3%
	5	2,3%
Morbidité entre 90 et 180 jours	Taux global de diminution du score	7%
	Baisse du score mRS liée à l'intervention	2,3%

Après le suivi moyen de 5,3 mois, le score mRS était stable ou amélioré pour 93,0% des patients (n = 43).

– Efficacité

Les taux d'occlusion de la FAVd entre 90 et 180 jours après traitement sont dans le Tableau 21. Les résultats d'imagerie ne sont disponibles que pour 44 patients.

Tableau 21 : Taux d'occlusion entre 90 et 180 jours post traitement

	FAVd (N = 53)
Occlusion complète	93,2%
Occlusion quasi-complète >90%	2,3%
Occlusion partielle 50-90%	2,3%
Occlusion partielle <50 %	2,3%

➔ Critères de jugement secondaires

– Sécurité

Les événements indésirables sont détaillés dans le Tableau 22.

Tableau 22 : Évènements indésirables

		Nombre d'évènement / Nombre de séance (n=55)
Total des événements indésirables		10 (18,2%)
Évènements indésirables intra procédure	Dissection	1 (1,8%)
	Rupture du microcathéter	1 (1,8%)
Évènements indésirables post procédure	Hématome au site de ponction	2 (3,6%)
	Crise épileptique	2 (3,6%)
	Hémorragie intracrânienne	1 (1,8%)
	Embolie pulmonaire	1 (1,8%)
	Pneumonie	1 (1,8%)
	Trouble de la vue	1 (1,8%)
Sévérité des événements indésirables	Léger	(5,5%)
	Modéré	(7,3%)
	Sévère	(1,8%)
	Potentiellement léthal	(3,6%)
Relation de survenue de l'évènement avec SQUID, la procédure ou la FAVd	Non lié à SQUID	12,7%
	Probablement lié à SQUID	0
	Certainement lié à SQUID	5,5%
	Non lié à la procédure	5,5%
	Probablement lié à la procédure	1,8%
	Certainement lié à la procédure	10,9%
	Non lié à la FAVd	7,3%
	Probablement lié à la FAVd	1,8%
	Certainement lié à la FAVd	9,1%
Résultat des événements indésirables	Rétabli sans séquelle	7 (2,7%)
	Rétabli avec séquelle	1 (1,8%)
	Pas encore rétabli	1 (1,8%)
	Décès	1 (1,8%)

Les événements indésirables liés à la procédure ayant une morbidité permanente ont été observés dans 3,6 % des cas (1 hémorragie post interventionnelle de la FAVd et 1 trouble visuel), de même que pour ceux liés à SQUID. Le taux d'évènements indésirables post procédure est de 14,6%.

La cause du décès, survenu 4 jours après le traitement, est une embolie pulmonaire non liée à la procédure.

Les résultats portant sur la qualité de vie, disponibles pour 37 patients (69,8%) en pré et post traitement, montraient une détérioration dans 2,7% des cas sur les activités quotidiennes, pour 10,5% sur la douleur/inconfort, pour 5,4% sur l'anxiété et pour 8,1% des patients sur l'échelle visuelle analogique de la douleur.

– Efficacité

Le degré d'occlusion immédiate est décrit dans le Tableau 23.

Tableau 23 : Taux d'occlusion immédiate

		FAVd (N = 53)
Taux d'occlusion immédiate	Occlusion complète	50 (94,3%)
	Occlusion quasi-complète >90%	2 (3,8%)
	Occlusion partielle 50-90%	1 (1,9%)
	Occlusion partielle <50 %	0
Taux d'occlusion immédiate après utilisation de SQUID seul*	Occlusion complète	49 (92,5%)
	Occlusion quasi-complète >90%	2 (3,8%)
	Occlusion partielle 50-90%	1 (1,9%)
	Occlusion partielle <50 %	1 (1,9%)

– *Utilisation d'une microspire transveineuse dans un cas pour compléter l'occlusion.

Cette étude a pour limite principale d'être observationnelle non comparative. Les critères de jugement principaux ne sont pas hiérarchisés. Les résultats de 10 patients n'étaient pas disponibles à la fin du suivi.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables survenus dans les études CHOICE, START, LIQUID et de Brill et al. sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf, supra).

Matéiovigilance

Les données issues de la matéiovigilance transmises par le demandeur rapportent entre 2018 et fin novembre 2022 :

- En France, une incidence cumulée de 0,29% d'évènements a été rapportée avec des événements liés à la procédure et des complications post procédure (paralysie du nerf VI droit, saignement pendant le retrait du cathéter, hématome, hémorragie, échec du détachement du micro-cathéter, ischémie cérébelleuse, hémiparésie) ;
- En Europe : une incidence cumulée de 0,02% d'évènements a été rapportée avec uniquement des événements liés à la procédure (hématome cérébral, hémorragie intra procédurale sévère, hématome hémiparésie, hémorragie ataxie) ;

- Dans le monde : aucun évènement n'a été rapporté.

4.1.1.5 Bilan des données

Au total, en plus d'un comparatif fourni par le demandeur entre SQUID et ONYX (concernant la référence 18 uniquement), 3 études spécifiques à SQUID, observationnelles, multicentriques, ont été analysées :

- Dans le traitement des MAVc, 2 études observationnelles ont été analysées. Ces études ont inclus un total de 159 patients, présentant majoritairement des nidus < 3 cm et un score mRS de 0/1. A 1 mois, le taux de patients avec au moins un EI grave varie de 20 à 29,5% dans les 2 études et entre 11,4% et 22,4% à 3-6 mois/jusqu'à 6 mois, respectivement. Avec SQUID seul, ce taux est de 20,8% à 1 mois et de 13% jusqu'à 6 mois après la procédure (étude START). Les évènements indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études sont les évènements hémorragiques. La variation du score mRS montre une détérioration de ce score à 3-6 mois de 14,7%, et donc une amélioration ou stabilité pour 85,3% des patients (étude CHOICE).

Seule l'étude START rapporte des résultats individualisés propres à l'utilisation de SQUID. Cependant, le caractère observationnel de cette étude, ainsi que le nombre important d'images manquantes à la fin du suivi, sont des limites à l'interprétation des résultats qui restent exploratoires.

- Dans les FAVd, l'étude LIQUID multicentrique, observationnelle, étudiait uniquement les FAVd de haut grade (classification de Cognard III ou plus) chez 53 patients ayant reçu exclusivement SQUID comme agent embolique. Un total de 18,2% d'évènements indésirables est survenu, dont 1 dissection et 1 rupture du microcathéter durant la procédure. La plupart des EI sont survenus en post procédure (hématomes au site de ponction, des crises épileptiques) avec 5% des évènements liés à SQUID. Le score mRS a diminué pour 7% des patients, avec une stabilité/amélioration chez 93% des patients. Une occlusion complète a été rapportée pour 93,2% des patients ayant effectué le suivi entre 90 et 180 jours, soit 40 patients. Cette étude est non représentative de toutes les FAVd et les résultats sont exploratoires.

Aucune étude comparative à un autre produit (autre agent liquide d'embolisation par exemple, ou colles...), à une stratégie thérapeutique ou même à un critère de performance n'est disponible.

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,
- Radiochirurgie stéréotaxique.

En fonction des situations cliniques rencontrées, ces quatre options peuvent être utilisées seules ou combinées entre elles^{10,11}.

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^{12,13}, 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.) ;
- de l'espérance de vie du patient.

Les emboles liquides sont les implants de référence dans le traitement par embolisation des MAVcs¹³. Il en existe 2 grands types :

- les agents d'embolisation liquide agissant par précipitation (ONYX et SQUID),
- 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 symptomatique¹⁴.

La décision thérapeutique dépendra du statut clinique du patient¹³.

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

¹⁰ Ogilvy CS. et al. Recommendations for the management of intracranial arteriovenous malformations: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Stroke Association. Stroke 2001 ; 32 : 1458-1471

¹¹ 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)

¹² 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

¹³ 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)

¹⁴ Houdart E ; et al. Les fistules artérioveineuses dures intracrâniennes, La lettre du neurologue, 2003 vols 7, n°10 : 335 – 339.

(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,
- les liquides polymérisables (colles à base de n-butyl-cyanoacrylate).

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à l'agent embolique liquide SQUID.

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 ans¹⁵. 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 asymptomatique¹⁶.

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

¹⁵ Evaluation clinique et économique de la radiochirurgie intra-cranienne en conditions stéréotaxiques. ANAES - mai 2000

¹⁶ 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

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 al¹⁷. Elle est fonction du drainage veineux de la malformation. On distingue :

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

¹⁷ 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

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 habitants¹⁸.

- L'incidence des MAVc est comprise entre 1,1 et 1,3 pour 100 000 patients par an^{19,20}. L'incidence des MAVcs estimée dans l'étude de cohorte rétrospective menée en Ecosse²¹ 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 Study²² était de 1,34 / 100 000 habitants/an.

Les taux d'incidences des autres symptômes associés à des MAVcs non rompues sont inconnus²³.

Fistules artérioveineuses dures intracrâniennes :

Elles représentent environ 10 à 15 % de toutes les anomalies artérioveineuses intracrâniennes²⁴.

4.2.3 Impact

Un autre agent embolique est inscrit sur la LPPR dans les indications revendiquées. Ainsi, l'agent embolique liquide SQUID répond à un besoin déjà couvert.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la gravité des MAVc et FAVd dans la population française et de l'amélioration clinique apportée par les agents emboliques liquides, SQUID a un intérêt de santé publique.

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 suffisant pour l'inscription de SQUID sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes :

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

¹⁸ 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.

¹⁹ Van Rooij WJ, Sluzewski M, Beute GN. Brain AVM embolization with Onyx. AJNR. 2007 ;28 :172-7

²⁰ 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 ;

²¹ Al-Shahi, Stapf C, The prognosis and treatment of arteriovenous malformations of the brain. Practical Neurology, 2005, 5, 194 – 205 ;

²² 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.

²³ Stapf C. The neurology of cerebral arteriovenous malformations. Rev Neurol 2006 ; 162 : 12, 1189 – 1203.

²⁴ Ng PP, Higashida RT, Cullen S., Malek R., Halbach VV et al. Endovascular strategies for carotid cavernous and intracerebral dural arteriovenous fistulas. Neurosurg Focus 2003 15 (4)

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

Pour l'activité de soins mentionnée au 13° de l'article R. 6122-25 du code de la santé publique, « activité interventionnelle sous imagerie médicale en neuroradiologie », les conditions d'implantation et les conditions techniques de fonctionnement sont précisées respectivement aux articles R. 6123-104 à R. 6123-110 et aux articles D. 6124-147 à D. 6124-152 du code de la santé publique.

Ces conditions ont été révisées dans le cadre de la réforme des autorisations via les décrets suivants :

- décret n°2022-21 du 10 janvier 2022 relatif aux conditions d'implantation de l'activité interventionnelle sous imagerie médicale en neuroradiologie modifiant le code de la santé publique,
- décret n°2022-22 du 10 janvier 2022 relatif aux conditions techniques de fonctionnement de l'activité interventionnelle sous imagerie médicale en neuroradiologie.

Conformément au décret n° 2022-21 du 10 janvier 2022, l'embolisation doit être entreprise par un spécialiste justifiant d'une expérience et d'une formation dans la pratique d'actes interventionnels en neuroradiologie dans un centre certifié.

L'arrêté du 10 janvier 2022 prévoit que, par site, le titulaire de l'autorisation de pratiquer l'activité interventionnelle sous imagerie médicale en neuroradiologie doit réaliser 140 actes par an.

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.

SQUID doit être utilisé exclusivement par des médecins ayant reçu une formation appropriée à son emploi.

IRM compatibilité

Aucun document attestant de la compatibilité IRM de SQUID n'est disponible.

La Commission recommande la mise en conformité des informations données au patient selon la réglementation en vigueur pour les dispositifs médicaux implantables (règlement européen 2017/745, articles R.1112-1-2, R.5212-38 et R.5212-40 du code de la santé publique)²⁵.

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateur retenu

Comparateur : ONYX.

6.2 Niveau d'ASA

Les données cliniques disponibles ne permettent pas de recommander l'utilisation préférentielle de SQUID par rapport à ONYX.

²⁵ Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDIMTS. HAS. 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264825/fr/evaluation-de-la-compatibilite-irm-des-dispositifs-medicaux-implantables-par-la-cneditms

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service attendu (ASAV) de SQUID par rapport à ONYX.

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

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

8. Durée d'inscription proposée

5 ans

9. Population cible

La population cible est celle des patients présentant au moins une MAVc ou une FAVd et susceptibles de bénéficier de l'agent embolique liquide SQUID.

Son estimation est habituellement réalisée en prenant en compte d'une part, les données épidémiologiques relatives aux pathologies visées par l'emploi de ces dispositifs et d'autre part, leur place dans la stratégie thérapeutique.

Les données épidémiologiques ne sont pas suffisamment précises pour estimer la population cible.

Les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI)²⁶ sont utilisées pour estimer le nombre de patients traités pour une MAVc ou FAVd par embolisation. Les séjours incluant un acte d'embolisation d'une MAVc ou FAVd, réalisés dans les établissements publics et privés, ont été sélectionnés.

	2018	2019	2020	2021	2022
MAVc : EASF004, EASF014, EASF012	971	942	681	847	752
FAVd : EASF005, EASF006, EASF009, EASF015	513	598	599	674	698
TOTAL	1 484	1 540	2 820	1 521	1 450

Les données épidémiologiques ne sont pas suffisamment précises pour estimer la population cible. À titre informatif, le nombre d'actes d'embolisation d'une MAVc ou d'une FAVd réalisés en 2022 est estimé à 1 450.

²⁶ <https://www.scansante.fr/>