

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****SQUIDPERI**

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

Indication retenue	Embolisation des malformations artérioveineuses périphériques
Service attendu (SA)	– Suffisant dans l'indication d'embolisation des malformations artérioveineuses périphériques. – Insuffisant dans les autres indications revendiquées, à savoir : – « Embolisation des hémoptysies massives et/ou récidivantes, lorsque l'embolisation ne peut pas être réalisée à l'aide de particules non résorbables » – « Embolisation des endofuites de type II (notamment en cas de croissance du sac anévrisimal) après traitement endovasculaire des anévrismes de l'aorte abdominale. »
Comparateur retenu	ONYX LES
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA de niveau V, dans l'indication d'embolisation des malformations artérioveineuses périphériques
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées**Données spécifiques :**

- La publication de Brill *et al.* (2021) portant sur une étude observationnelle, prospective, monocentrique à collecte prospective des données, analysant chez 21 patients la faisabilité, la sécurité et l'efficacité de

	SQUIDPERI dans le traitement des MAV périphériques (MAVp). La durée de suivi moyenne était de 190 jours ; – La publication de Venturini <i>et al.</i> (2019), portant sur une étude observationnelle monocentrique, à collecte prospective des données, dont l'objectif est de rapporter la sécurité et l'efficacité de l'embolisation transcathéter utilisant SQUID18 ou SQUID12 chez 30 patients souffrant de diverses pathologies abdominales.
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. La décision d'utilisation doit se faire dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire. IRM compatibilité Aucun document attestant de la compatibilité IRM de SQUIDPERI 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	À défaut de données épidémiologiques spécifiques, la population cible ne peut être estimée. À titre informatif, la population susceptible de bénéficier de SQUIDPERI dans le traitement par embolisation des MAVp est estimée à environ 1 000 patients par an.

Avis 1 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	6
3.4 Actes associés	6
4. Service attendu (SA)	7
4.1 Intérêt du produit	7
4.2 Intérêt de santé publique	14
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	16
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	16
5.1 Spécifications techniques minimales	16
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	17
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	17
6.1 Comparateur retenu	17
6.2 Niveau d'ASA	17
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	17
8. Durée d'inscription proposée	17
9. Population cible	17

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
SQUIDPERI12	12 cps	1.5 ml	4% p/p	30% p/p
SQUIDPERI12_3	12 cps	3 ml	4% p/p	30% p/p
SQUIDPERI12LD	12 cps	1.5 ml	4% p/p	20% p/p
SQUIDPERI12LD_3	12 cps	3 ml	4% p/p	20% p/p
SQUIDPERI18	18 cps	1.5 ml	5.3% p/p	30% p/p
SQUIDPERI18_3	18 cps	3 ml	5.3% p/p	30% p/p
SQUIDPERI18LD	18 cps	1.5 ml	5.3% p/p	20% p/p
SQUIDPERI18LD_3	18 cps	3 ml	5.3% p/p	20% p/p
SQUIDPERI34	34 cps	1.5 ml	7% p/p	30% p/p
SQUIDPERI34_3	34 cps	3 ml	7% p/p	30% p/p
SQUIDPERI34LD	34 cps	1.5 ml	7% p/p	20% p/p
SQUIDPERI34LD_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 SQUIDPERI en 1,5 ou 3 ml,
- Un flacon de DMSO en 1,5 ou 3 ml,
- Deux seringues d'injection de SQUIDPERI, 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 SQUIDPERI,
- 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 hémoptysies massives et/ou récidivantes, lorsque l'embolisation ne peut pas être réalisée à l'aide de particules non résorbables.
- Embolisation des malformations artérioveineuses périphériques.
- Embolisation des endofuites de type II (notamment en cas de croissance du sac anévrismal) après traitement endovasculaire des anévrismes de l'aorte abdominale. »

Indication du marquage CE :

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

Contre-indications du marquage CE : « Le SQUIDPERI 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
Hémoptysies massives et/ou récidivantes	Absence d'alternative thérapeutique, si les particules non résorbables ne peuvent pas être utilisées ou après échec de leur utilisation	ASA IV
Malformations artérioveineuses périphériques (MAVp)	Colles à base de cyanoacrylate	ASA IV
Endofuites de type II	Colles à base de cyanoacrylate, chez les patients ayant une endofuite de type II et <i>non éligibles à la chirurgie</i>	ASA IV
	Colles à base de cyanoacrylate, chez les patients ayant une endofuite de type II et <i>éligibles à la chirurgie</i>	ASA IV

2. Historique du remboursement

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

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

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

3.2 Description

SQUIDPERI 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 SQUIDPERI 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 les suivants :

Code	Libellé de l'acte
EDSF003	Embolisation sélective ou hypersélective de l'artère rénale, par voie artérielle transcutanée
EDSF008	Embolisation suprasélective de l'artère rénale, par voie artérielle transcutanée
EDSF004	Embolisation suprasélective de branche de l'artère iliaque interne ou de branche extradigestive de l'aorte abdominale, par voie artérielle transcutanée
EDSF014	Embolisation sélective et/ou hypersélective de plusieurs branches de l'artère iliaque interne ou de plusieurs branches extradigestives de l'aorte abdominale, par voie artérielle transcutanée
EDSF016	Embolisation sélective ou hypersélective de l'artère iliaque interne ou d'une branche extradigestive de l'aorte abdominale, par voie artérielle transcutanée
ECSF002	Embolisation suprasélective d'une artère du membre supérieur, par voie artérielle transcutanée
ECSF008	Embolisation sélective ou hypersélective d'une artère du membre supérieur, par voie artérielle transcutanée
ECSF004	Embolisation sélective ou hypersélective d'artère à destination bronchique ou pleuropulmonaire, par voie artérielle transcutanée
ECSF006	ECSF006 Embolisation suprasélective d'artère à destination bronchique ou pleuropulmonaire, par voie artérielle transcutanée
ECNH001	Sclérose d'une tumeur ou d'une malformation vasculaire du membre supérieur, par injection transcutanée intralésionnelle d'agent pharmacologique avec guidage radiologique
EMNH001	Sclérose d'une tumeur ou d'une malformation vasculaire du membre inférieur, par injection transcutanée intralésionnelle d'agent pharmacologique avec guidage radiologique
EBNH001	Sclérose d'une malformation vasculaire cervicale et/ou faciale, par injection transcutanée intralésionnelle d'agent pharmacologique avec guidage radiologique
EESF004	Embolisation hypersélective de plusieurs artères du membre inférieur, par voie artérielle transcutanée
EESF006	Embolisation suprasélective d'une artère du membre inférieur, par voie artérielle transcutanée

4. Service attendu (SA)

4.1 Intérêt du produit

4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

4.1.1.1 Comparatif SQUIDPERI / ONYX LES

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 d'ONYX LES et SQUIDPERI.

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 SQUIDPERI et ONYX LES

Le demandeur fournit également un tableau des références disponibles pour SQUIDPERI et ONYX LES (Tableau 1). Selon le demandeur, la gamme SQUID présentent des avantages 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 ». Il s'agirait donc « d'une évolution incrémentale du dispositif ONYX LES (société Medtronic) ».

Tableau 1 : Références disponibles pour SQUIDPERI et ONYX LES

Viscosité*	Agent d'embolisation	Références	Volume	Radio-opacité
12 cps	SQUIDPERI	SQUIDPERI12	1,5 mL	Standard
		SQUIDPERI12_3	3 mL	
		SQUIDPERI12L	1,5 mL	Faible
		SQUIDPERI12LD_3	3 mL	
	ONYX LES	Non disponible	Non applicable	Non applicable
18 cps	SQUIDPERI	SQUIDPERI18	1,5 mL	Standard
		SQUIDPERI18_3	3 mL	
		SQUIDPERI18LD	1,5 mL	Faible

34 cps		SQUIDPERI18LD_3	3 mL	
	ONYX LES	ONYX LES 18	1,5 mL	Standard
	SQUIDPERI	SQUIDPERI34	1,5 mL	Standard
		SQUIDPERI34_3	3 mL	
		SQUIDPERI34LD	1,5 mL	Faible
		SQUIDPERI34LD_3	3 mL	
	ONYX LES	ONYX LES 34	1,5 mL	Standard
		ONYX LES 34L	6 mL	Faible

cps : centipoise ; suffixe LD : radio-opacité faible

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

Les éléments de preuve non spécifiques reposent sur 2 publications fournies par le demandeur :

- La publication d'Albuquerque *et al.* (2021)¹ portant sur une étude observationnelle, multicentrique, avec recueil rétrospectif des données, dont l'objectif était d'évaluer la faisabilité et la sécurité de l'embolisation des malformations artérioveineuses périphériques (MAVp) avec des agents non adhésifs liquides (ONYX, SQUID, PHIL) injectés par ballon double lumière chez 14 patients, dans 3 centres brésiliens entre janvier 2017 et juin 2019. ONYX a été utilisé chez 11 patients, SQUID pour 2 patients (1 patient ayant bénéficié de SQUID et d'ONYX) et PHIL a été injecté chez un patient. La durée de suivi était de 12 mois (8-36 mois).
- La publication de Schmidt *et al.* (2022)², sur une étude observationnelle, multicentrique (3 centres), à collecte rétrospectives des données, portant sur 15 patients consécutifs (35 embolisations) présentant des malformations artérioveineuses périphériques (MAVp) de la main. L'objectif était d'évaluer la sécurité et les résultats de l'embolisation guidée par imagerie utilisant des agents liquides emboliques. Les MAV étaient classées selon la classification de Schobinger³. La durée médiane de suivi était de 18 mois après la dernière embolisation. ONYX18 a été injecté dans 65.7% (n=23) des séances, SQUID18 dans 22.9% (n=8) des cas et SQUID12 dans 11,4% (n=4) des cas.

Ces deux études non spécifiques n'ont pas été retenues, du fait du faible effectif de patients inclus, ainsi que du faible nombre de patients ayant reçu SQUID.

4.1.1.3 Données spécifiques

Les éléments de preuves fournis par le demandeur reposent sur :

- La publication de Brill *et al.* (2021)⁴ portant sur une étude observationnelle, prospective, monocentrique à collecte prospective des données, analysant la faisabilité, la sécurité et l'efficacité de SQUIDPERI dans le traitement des MAV périphériques (MAVp) ;

¹ Albuquerque TVC, Stamoulis DNJ, Monsignore LM, et al. The use of dual-lumen balloon for embolization of peripheral arteriovenous malformations. *Diagn Interv Radiol.* 2021;27(2):225-231.

² Schmidt VF, Masthoff M, Goldann C, Ehrl D, Deniz S, Öcal O, et al. Image-guided embolization of arteriovenous malformations of the hand using Ethylene-vinyl Alcohol Copolymer. *Diagn Interv Radiol.* 2022 ;28(5):486-494.

³ Classification de Schobinger : classification des MAVp en 4 stades selon les signes cliniques. Stade 1 : quiescence (lésion chaude rose, shunt à au doppler) à 4 décompensation (insuffisance cardiaque).

⁴ Brill M., Guntau M., Wildgruber M., Brill E., Stangl F., Taute BM. "Safety and Effectiveness of Ethylene Vinyl Alcohol Copolymer Embolization of Peripheral High-Flow Arteriovenous Malformations : Results of a Prospective Study." *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR* vol. 32,12 (2021)

- La publication de Venturini *et al.* (2019)⁵, portant sur une étude observationnelle monocentrique, à collecte prospective des données, dont l'objectif est de rapporter la sécurité et l'efficacité de l'embolisation transcathéter utilisant SQUID18 ou SQUID12 chez 30 patients souffrant de diverses pathologies abdominales.

Malformations artérioveineuses périphériques (MAVp)

Étude de Brill *et al.* (2021)⁴

Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective, monocentrique (centre allemand), à collecte prospective des données, qui évalue la faisabilité, la sécurité et l'efficacité de SQUIDPERI dans le traitement des MAVp.

Méthode

Les critères d'inclusion étaient les suivants : patients d'âge ≥ 14 ans présentant une MAVp symptomatique, éligibles à l'embolisation programmée. Les patients ayant eu précédemment un autre traitement (embolisation, résection chirurgicale) pouvaient également être inclus.

Les patients ayant reçu une microspire durant la séance d'embolisation avec l'agent étaient exclus de l'étude, ainsi que ceux présentant un état de grossesse ou allaitant, ou ayant une infection bactérienne aiguë liée à l'ulcération de la MAVp.

Les dispositifs SQUIDPERI34, SQUIDPERI18 ou SQUIDPERI12 ont été utilisés.

Le suivi était prévu jusqu'à 6 mois après la séance d'embolisation.

Pour évaluer la douleur, l'échelle de Likert⁶ a été utilisée à travers un questionnaire, administré 4 semaines avant la 1ère séance et 6 mois après la dernière séance (de 1 à 6 avec 1 : pas de douleur et 6 : douleur sévère).

Ont été mesurés : le succès technique et le succès clinique (résultats angiographiques), ainsi que les événements indésirables (qui ont été classés comme graves ou mineurs selon la classification de la Société de radiologie interventionnelle⁷).

Résultats

Parmi les 30 patients ayant eu une embolisation d'une MAVp entre avril 2018 et octobre 2019 dans le centre, 24 respectaient les critères d'inclusion, 3 ont été perdus de vue. Finalement, 21 patients ont été inclus pour analyse per protocole.

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

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

Caractéristiques	Patient (N = 21)
Age	34,7 $\pm$ 15,6 ans
Femmes	18 (85.7%)
Localisation de la MAV	
Membre inférieur	11 (52%)

⁵ Venturini M, Lanza C, Marra P, Colarieti A, Panzeri M, Augello L, et al. Transcatheter embolization with Squid, combined with other embolic agents or alone, in different abdominal diseases: a single-center experience in 30 patients. *CVIR Endovasc.* 2019;2(1):8

⁶ Échelle de Likert : outil psychométrique permettant de mesurer une attitude chez des individus. Peut contenir un ou plusieurs items, gradué chacun en 5 ou 7 choix de réponses.

⁷ Khalilzadeh O, Baerlocher MO, Shyn PB, et al. Proposal of a new adverse event classification by the Society of Interventional Radiology Standards of Practice Committee. *J Vasc Interv Radiol* 2017; 28:1432–1437.e3.

Membre supérieur	5 (24%)
Bassin	2 (9%)
Poumons	1 (5%)
Tronc	1 (5%)
Dos	1 (5%)
Système de classification Cho⁸ de la MAVp	
I	0
II	3 (14%)
IIIa	2 (10%)
IIIb	16 (76%)
Symptômes pour lesquels le traitement est indiqué	
Douleur	20 (95%)
Saignement	3 (14%)
Ulcération	3 (14%)
Insuffisance cardiaque avec un débit élevé	1 (4,8%)
Traitement interventionnel antérieur	
Pas de traitement	9
1 traitement	7
– Embolisation avec EVOH	3
– Microspire	1
– Embolisation avec d'autres agents	3
2 traitements (embolisation avec EVOH)	3
≥ 3 traitements	2

Au total, 36 séances d'embolisations ont été réalisées, 10 patients ont eu une séance, 8 patients ont eu 2 séances, 2 patients ont eu 3 séances et 1 patient a eu 4 séances.

Les volumes totaux utilisés pour chaque patient de SQUIDPERI34, SQUIDPERI18 ou SQUIDPERI12 étaient de 5,8 mL, 10,6 mL, 7,9 mL respectivement, tandis que les volumes moyens utilisés par séance étaient de 3,4 mL, 6,2 mL et 4,6 mL respectivement.

Lors de 3 séances, un plug a été inséré.

Le taux de succès technique est de 100% (n = 36), avec le nidus atteint lors de toutes les séances, sans interruption.

La durée moyenne de suivi après la fin des séances était de 190 jours [90-538 jours]. Les résultats angiographiques et ceux concernant la douleur sont rapportés dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Résultats angiographiques et résultats concernant la douleur

	Patients (N = 21)
Angiographie à la fin de la dernière session	
Dévascularisation complète	18 (85,7%)

⁸ Cho SK, Do YS, Shin SW, et al. Arteriovenous Malformations of the Body and Extremities: Analysis of Therapeutic Outcomes and Approaches According to a Modified Angiographic Classification. Journal of Endovascular Therapy. 2006;13(4):527-538

Amélioration > 75%	2 (9,5%)
Amélioration ≥ 50%	1 (4,8%)
Amélioration < 50%	0
Suivi par IRM, en moyenne 190 jours après la dernière session	
État persistant de dévascularisation par rapport à l'angiographie post-interventionnelle	19 (90,5%)
Récidive de la perfusion	2 (9,5%)
– Récidive de la même fistule	1
– Nouvelle localisation	1
Réduction de la douleur	
Aucune douleur résiduelle	10 (47,6%)
Réduction partielle de la douleur	7 (33,3%)
Pas de changement dans le niveau de la douleur	4 (19,0%)

Un événement indésirable grave est survenu chez 1 patient (4,8%) et consistait à l'extrusion de l'agent embolique 4 semaines après embolisation avec une fistule de la peau. Deux patients ont eu 2 événements mineurs (nécroses de la peau, guéries sans intervention chirurgicale).

Cette étude comporte comme principales limites le caractère monocentrique observationnel ainsi que le faible effectif de patients.

Publication de Venturini et al. (2019)⁵

Il s'agit d'une étude observationnelle monocentrique (Italie), à collecte prospective des données, dont l'objectif est de rapporter la sécurité et l'efficacité de l'embolisation transcathéter utilisant SQUID18 ou SQUID12 chez des patients souffrant de diverses pathologies abdominales.

Méthode

Les critères de sélection des patients étaient basés sur des données cliniques et d'imagerie, et traités selon les recommandations spécifiques de chaque pathologie abdominale.

Les critères de jugement étaient : le succès technique⁹, les complications péri-procédurales, le succès clinique¹⁰ à 30 jours et les complications post procédure.

Résultats

Trente patients, âgés en moyenne de 59 ans, ont eu une embolisation avec SQUID18 (n=15) ou SQUID12 (n=8), ou les deux (n=7). Les affections traitées étaient les suivantes : 10 cas d'embolisation per opératoire de la veine portale, 6 cas d'anévrismes artériels viscéraux, 5 cas de MAV, 4 cas d'endofuites de type 2, 3 cas d'embolisation artérielle pré chirurgie, 1 cas de varicocèle, 1 cas d'urgence hémorragique artérielle suivant une biopsie de moelle osseuse.

SQUID a été utilisé seul chez les 4 endofuites de type 2, les 26 cas restants ayant bénéficié de SQUID en association avec un ou plusieurs agents emboliques (particules polyvinyl alcool, coils et plugs). Cinq cas d'embolisations ont été réalisés en urgence. Huit patients étaient symptomatiques.

Le taux de succès technique était de 90% (n=27/30), 3 patients ayant bénéficié d'une réintervention. Le succès clinique à 30 jours était de 93,3% (n=28/30).

⁹ Occlusion complète immédiate du vaisseau ciblé

¹⁰ Amélioration clinique et imagerie

Aucune complication péri-procédurale majeure¹¹ n'a été enregistrée. Quatre complications mineures (13,3%) sont survenues (2 cas d'élévation légère du taux d'amylase sans signe de pancréatite, ischémie distale, hématome local).

Outre le caractère monocentrique et observationnel de l'étude, les résultats par pathologie ne sont pas disponibles, avec de faibles effectifs dans les indications revendiquées. La publication mentionne SQUID et non SQUIDPERI. De plus, les résultats relatifs à SQUID seul ne sont pas disponibles. Par ailleurs, la durée de suivi est courte.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

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

Matériorivigilance

Sur le total des unités vendues entre 2018 et fin novembre 2022, les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur ne rapportent aucun événement indésirable, en France ou à l'international.

4.1.1.5 Bilan des données

Au total, un comparatif SQUIDPERI et ONYX LES est fourni par le demandeur (dont un rapport de laboratoire comparant 1 référence de chaque produit sur leur nature chimique), et 2 études spécifiques ont été analysées. Les études cliniques sont de faible niveau de preuve, monocentriques, avec un faible nombre de patients.

- Dans le traitement des MAVp, un état persistant de dévascularisation est rapporté pour 90,5% des patients à 190 jours.
- Aucun résultat n'est disponible ou exploitable dans les indications des hémoptysies et des endofuites de type II.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Hémoptysies massives et/ou récidivantes

La prise en charge d'une hémoptysie dépend de sa gravité et de son origine (artérielle systémique ou pulmonaire). Celle-ci est évaluée soit par l'importance de la déperdition sanguine et soit par l'importance de la détresse respiratoire associée¹².

¹¹ Complication majeure : nécessitant un traitement et une hospitalisation mineure (< 48 h) ; nécessitant une thérapie importante, une augmentation non planifiée du niveau de soins, une hospitalisation prolongée ; nécessitant une thérapie importante, une augmentation du niveau de soins, une hospitalisation prolongée (> 48 h) ; entraînant des séquelles importantes ; entraînant le décès.

¹² Société française d'imagerie cardiaque et vasculaire diagnostique et interventionnelle, Rousseau H. Recommandations pour la pratique interventionnelle par la SFICV 2007. <<http://www.sficv.com/images/files/SFICV%202007%20Marseille.pdf>>

1. Quelle que soit l'origine de l'hémoptysie, l'embolisation est le traitement de première intention. La chirurgie est exceptionnelle soit en cas d'échec de l'embolisation, soit si la cause de l'hémoptysie est chirurgicale¹³.
2. L'embolisation des artères bronchiques ou systémiques des patients symptomatiques est effectuée dans deux situations : en cas de saignement chronique ou récidivant, ou en cas d'hémoptysies sévères en raison de l'importance du saignement (supérieur à 200 ml en 24 heures), soit en fonction du retentissement clinique¹².

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

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

Les particules sont utilisées pour éviter les occlusions trop distales et le passage à travers les anastomoses broncho-pulmonaires¹⁴.

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

Malformations artérioveineuses périphériques (MAVp)

L'objectif du traitement est de prévenir le risque hémorragique et de guérir les symptômes. La décision de traitement va dépendre également de l'évolutivité en séparant les MAV quiescentes qui ne seront pas traitées et les MAV évolutives pour lesquelles on envisagera une stratégie thérapeutique agressive et, si possible, complète (ablation du ou des nidus)¹⁵.

Les options thérapeutiques disponibles sont le traitement médical par compression et approche médicamenteuse, la prise en charge chirurgicale d'exérèse ou par voie endovasculaire pour l'embolisation. Le traitement par embolisation est une décision multidisciplinaire¹⁶.

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

Les implants d'embolisation disponibles pour l'embolisation des MAV périphériques sont : l'alcool, les implants d'embolisation liquides (colles à base de cyanoacrylates, agents emboliques liquides) ainsi que les microspires (poussées ou à détachement mécanique). Les implants d'embolisation liquides peuvent être utilisés en association avec les microspires. Dans quelques cas, le déploiement de plug vasculaire peut être utilisé en complément d'une embolisation rétrograde du nidus¹⁶.

¹³ Rapport implant d'embolisation artérielle (indications en dehors de la topographie craniocéphalique). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/rapport_embolisation_hors_indications_craniocéphaliques_vd_2012_2012-01-19_11-19-37_67.pdf.

¹⁴ Embolisation. Chabrot P, Boyer L. Collection de la Société française d'imagerie cardiaque et vasculaire. Edition Juin 2012

¹⁵ Vidal V, Jacquier A, Le Corroller T, Moulin G, Bartoli JM. Traitement radiologique des malformations artérioveineuses périphériques. Ann Chir Plast Esth 2006 ; 51 :447-455

¹⁶ Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) – Les malformations artério-veineuses superficielles - Centre Constitutif des malformations artério veineuses superficielles de l'enfant et de l'adulte – Centre de référence Maladies vasculaires rares ; Novembre 2021 [<https://has-sante.fr>] [consulté le 12/05/2023]

Endofuites de type II

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

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

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

La Commission constate l'absence de données disponibles sur l'efficacité et la sécurité de SQUIDPERI dans le traitement par embolisation des hémoptysies massives et/ou récidivantes et des endofuites de type II.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à l'agent embolique liquide SQUIDPERI dans le traitement des MAVp.

Compte tenu de l'absence de données disponibles sur l'efficacité et la sécurité de SQUIDPERI dans le traitement par embolisation des hémoptysies massives et/ou récidivantes et des endofuites de type II, l'intérêt de ce dispositif ne peut être estimé dans ces indications.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

Hémoptysies massives et/ou récidivantes

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

L'hémoptysie est un saignement provenant :

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

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

De plus, la gravité de l'hémoptyisie dépend d'une part du volume de sang émis, et d'autre part du terrain sur lequel elle survient.

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

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

Malformations artérioveineuses périphériques

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

Elles sont classifiées selon le débit et le type de vaisseau impliqué (classification de Mulliken)¹⁷.

Les MAV à haut débit ont un potentiel évolutif pouvant conduire à des complications hémorragiques ou ischémiques voire une insuffisance cardiaque.

Endofuites de type II

La persistance d'un flux sanguin dans le sac anévrisimal constitue l'une des principales complications du traitement endovasculaire des anévrysmes de l'aorte abdominale. Selon la classification de White^{18,19} et al les endofuites de type II sont définies par la persistance d'un flux sanguin provenant d'une branche de l'aorte, le plus souvent lombaire ou mésentérique inférieure à l'étage abdominal et sous clavière ou intercostale à l'étage thoracique.

La persistance d'une pression systémique au sein du sac anévrisimal augmente son risque de rupture.

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

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

Hémoptyisies massives et/ou récidivantes

La fréquence des hémoptyisies est comprise entre 13 et 18 % pour les hémoptyisies graves²⁰.

Malformations artérioveineuses périphériques

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

¹⁷ Embolisation. Chabrot P, Boyer L. Collection de la Société française d'imagerie cardiaque et vasculaire. Edition Juin 2012

¹⁸ White GH, Yu W, May J, Chaufour X, Stephen MS. Endo-leak as a complication of endoluminal grafting of abdominal aortic aneurysms: classification, incidence, diagnosis, and management. J Endovasc Surg 1997;4:152–68.

¹⁹ White GH, May J, Waugh RC, Chaufour X, Yu W. Type III and type IV endoleak: toward a complete definition of blood flow in the sac after endoluminal AAA repair. J Endovasc Surg 1998;5:305–9

²⁰ Carette MF, Khalil A, Parrot A. Hémoptyisies : principales étiologies et conduite à tenir. Encycl Méd Chir Pneumologie 2004;6-090-A-10

Endofuites de type II

En 2020, dans son rapport²¹ relatif aux endoprothèses aortiques abdominales, le nombre de patients ayant une endofuite de type II et rapporté dans les études EVAR 1, DREAM, OVER et ACE était de 325/2 783 (12 %)²² (425 endofuites dont 99 avaient nécessité une réintervention).

4.2.3 Impact

Un autre agent embolique de même type est actuellement inscrit sur la LPPR dans les indications revendiquées. L'agent embolique liquide SQUIDPERI répond à un besoin déjà couvert.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

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

Cependant, l'intérêt thérapeutique de SQUIDPERI ne pouvant être établi dans les hémoptysies massives et/ou récidivantes et dans les endofuites de type II, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé dans ces indications.

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 SQUIDPERI 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 l'indication suivante : Embolisation des malformations artérioveineuses périphériques.

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 SQUIDPERI sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale, dans les indications suivantes :

- Embolisation des hémoptysies massives et/ou récidivantes, lorsque l'embolisation ne peut pas être réalisée à l'aide des particules non résorbables ;
- Embolisation des endofuites de type II (notamment en cas de croissance du sac anévris-mal) après traitement endovasculaire des anévrismes de l'aorte abdominale.

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

²¹ Evaluation des endoprothèses aortiques abdominales utilisées pour le traitement des anévrismes de l'aorte abdominale sous-rénale non rompus ; HAS 2020 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/rapport_endoprothese_aortique_abdominale_dm-eval_235.pdf

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

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

La décision d'utilisation doit se faire dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire.

IRM compatibilité

Aucun document attestant de la compatibilité IRM de SQUIDPERI 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)²³.

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateur retenu

Comparateur : ONYX LES.

6.2 Niveau d'ASA

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

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service attendu (ASA V) de SQUIDPERI par rapport à ONYX LES.

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 une MAVp et susceptibles de bénéficier de l'agent embolique liquide SQUIDPERI.

²³ 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

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.

Dans le cas de ces dispositifs, il n'existe pas de donnée épidémiologique relative aux MAVp, ne permettant pas d'estimer la population cible.

Les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI)²⁴ ont été utilisées pour estimer le nombre de patients traités par embolisation pour une MAVp.

Les séjours au cours desquels un diagnostic d'une MAVp a été posé (Code CIM10 Q273) ont été sélectionnés.

Code CIM10	2018	2019	2020	2021	2022
Q273	954	1032	882	1078	1067

Il conviendrait de soustraire les séjours correspondant à des actes diagnostiques et les actes de résection chirurgicale aux **1 067 séjours**.

Depuis 2018, le nombre de séjours au cours desquels un diagnostic d'une MAVp a été posé est en augmentation. Compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID-19, les données portant sur l'année 2020 sont à prendre avec précaution.

À défaut de données épidémiologiques spécifiques, la population cible ne peut être estimée. À titre informatif, la population susceptible de bénéficier de SQUIDPERI dans le traitement par embolisation des MAVp est estimée à environ 1 000 patients par an.

²⁴ <https://www.scansante.fr/>