

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MÉDICAUX****FRED X**

Stent intracrânien auto-expansible à largage contrôlé (dit stent flow-diverter)

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 16 janvier 2024

Faisant suite à l'examen du 19 décembre 2023, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 16 janvier 2024.

Demandeur / Fabricant : MicroVention Europe (France)

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

Indications retenues	Prise en charge des anévrismes intracrâniens non rompus avec un risque de rupture spontanée supérieur au risque de la procédure et inaccessibles aux thérapeutiques actuelles (traitement endovasculaire par confinement de microspires associé ou non à une technique d'aide à la mise en place (stents intracrâniens ou utilisation d'un ballon temporaire) ou traitement chirurgical). Ces éléments (risque de rupture par rapport au risque de la procédure et inaccessibilité aux thérapeutiques) sont évalués dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire incluant un neuroradiologue interventionnel, un neurochirurgien et un neurologue. Le risque de rupture de l'anévrisme sera estimé notamment sur la base des facteurs de risques vasculaires (tabagisme, alcoolisme, hypertension artérielle, sexe féminin, âge), des antécédents familiaux, de la taille, la forme et la localisation de l'anévrisme.
Service attendu (SA)	Suffisant
Comparateurs retenus	Les flow diverters des gammes antérieures FRED et FRED Jr
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	Assujettie à la date de fin de prise en charge de FRED et FRED Jr (01/08/2024)
Données analysées	Par rapport à l'avis de la Commission du 16/03/2021, les données spécifiques suivantes ont été transmises :

	– Etude rétrospective non comparative FRESH (Vollherbst et al., 2023), ayant observé avec un recul moyen de 7 mois l'évolution de 164 anévrismes non rompus traités avec FRED X (143 patients). – Résultats intermédiaires à 6 mois de l'étude FRITS (non publiée), prospective non contrôlée, ayant inclus 55 patients traités avec FRED X et 101 patients traités avec FRED/FRED Jr.
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. Celles mentionnées au chapitre 5.2. IRM compatibilité Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable FRED X est IRM compatible sous conditions, décrites au chapitre 5.2.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Dans son avis du 04/06/2019, la CNEDiMTS avait subordonné le renouvellement d'inscription des flow diverters FRED et FRED Jr (gammes antérieures) à la transmission de résultats d'une étude observationnelle avec collecte prospective des données exhaustive ayant pour objectif principal d'évaluer la morbi-mortalité à 1 an. La CNEDiMTS souhaitait par ailleurs connaître les caractéristiques des anévrismes traités et disposer d'un suivi neurologique à 1 an. Pour cette évolution de gamme, la CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription du flow diverter FRED X à la transmission des résultats de l'étude observationnelle relative à FRED et FRED Jr.
Population cible	En l'absence de données épidémiologiques spécifiques à l'indication retenue, la population cible du flow diverter FRED X ne peut être estimée. A titre d'information, la population de patients traités par flow diverters augmente depuis 2018 et est, au maximum, de 1200 patients en 2022.

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	5
2.	Historique du remboursement	5
3.	Caractéristiques du produit	6
3.1	Marquage CE	6
3.2	Description	6
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	12
4.3	Conclusion sur le Service attendu (SA)	13
5.	Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	13
5.1	Spécifications techniques minimales	13
5.2	Modalités de prescription et d'utilisation	13
6.	Amélioration du Service attendu (ASA)	14
6.1	Comparateurs retenus	14
6.2	Niveau d'ASA	14
7.	Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	15
8.	Durée d'inscription proposée	15
9.	Population cible	15

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

	FRED X Système 21		FRED X Système 27				
N fils	36 fils internes		48 fils internes				
Microcathéter compatible	Headway 21		Headway 27				
Diamètre de l'implant de l'endoprothèse (sans contrainte)	2,5 mm	3,0 mm	3,5 mm	4,0 mm	4,5 mm	5,0 mm	5,5 mm
Longueur utile	8 à 26 mm	9 à 27 mm	7 à 36 mm	7 à 38 mm	8 à 39 mm	9 à 29 mm	14 à 26 mm
Références correspondantes	XFRED2508	XFRED3009	XFRED3507	XFRED4007	XFRED4508	XFRED5009	XFRED5514
	XFRED2509	XFRED3010	XFRED3509	XFRED4009	XFRED4511	XFRED5011	XFRED5519
	XFRED2510	XFRED3011	XFRED3511	XFRED4012	XFRED4513	XFRED5014	XFRED5526
	XFRED2511	XFRED3012	XFRED3513	XFRED4014	XFRED4518	XFRED5019	
	XFRED2512	XFRED3013	XFRED3516	XFRED4017	XFRED4524	XFRED5026	
	XFRED2513	XFRED3014	XFRED3524	XFRED4026	XFRED4528	XFRED5029	
	XFRED2514	XFRED3015	XFRED3536	XFRED4038	XFRED4539		
	XFRED2515	XFRED3016					
	XFRED2516	XFRED3017					
	XFRED2517	XFRED3018					
	XFRED2518	XFRED3019					
	XFRED2519	XFRED3020					
	XFRED2520	XFRED3021					
	XFRED2521	XFRED3022					
	XFRED2522	XFRED3023					
	XFRED2523	XFRED3024					
	XFRED2524	XFRED3025					
	XFRED2525	XFRED3026					
	XFRED2526	XFRED3027					

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

1.3 Conditionnement

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

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication(s) revendiquée(s)

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

Prise en charge des anévrismes intracrâniens non rompus avec un risque de rupture spontanée supérieur au risque de la procédure et inaccessibles aux thérapeutiques actuelles (traitement endovasculaire par confinement de microspires associé ou non à une technique d'aide à la mise en place (stents intracrâniens ou utilisation d'un ballon temporaire) ou traitement chirurgical).

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

Le risque de rupture de l'anévrisme sera estimé notamment sur la base des facteurs de risques vasculaires (tabagisme, alcoolisme, hypertension artérielle, sexe féminin, âge), des antécédents familiaux, de la taille, la forme et la localisation de l'anévrisme.

Mise en perspective avec les indications du marquage CE :

- Le système FRED X est destiné à l'embolisation endovasculaire des anévrismes neurovasculaires intracrâniens.
- Le système FRED X peut également être utilisé avec des spirales d'embolisation pour le traitement des lésions neurovasculaires intracrâniennes.

1.4.2 Comparateurs revendiqués

Les comparateurs revendiqués sont constitués par les gammes FRED et FRED Jr, dont dérive la gamme FRED X.

1.4.3 ASA revendiquée

Une Amélioration du Service Attendu de niveau V (ASA V, absence d'amélioration) est revendiquée.

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la deuxième demande d'inscription sur la LPPR pour le système FRED X.

Dans son avis du 16 mars 2021¹, la Commission s'est prononcée pour un service attendu (SA) insuffisant de FRED X. En effet, en l'absence de données cliniques spécifiques, son intérêt n'avait pas pu être établi.

Les dispositifs FRED et FRED Jr (de génération antérieure dans la gamme du fabricant) sont inscrits par arrêté du 22 juillet 2019² au chapitre 1^{er}, titre III de la LPP.

¹ FRED X. Avis de la CNEDIMTS du 16/03/2021 https://www.has-sante.fr/jcms/p_3260484/fr/fred-x

² Arrêté du 22/07/2019, JORF du 24/07/2019 <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000038808796>

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

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

3.2 Description

FRED X est un stent intracrânien dit *flow-diverter*, auto-expansible, tressé en nitinol (alliage de nickel et de titane) à cellules fermées ; il est monté sur un cathéter dit de largage.

FRED X constitue une évolution par rapport aux gammes FRED et FRED Jr., par l'ajout d'un traitement de surface avec un copolymère PMEA-co(APMA)³, visant à diminuer la thrombogénicité en surface du dispositif.

Le système FRED X est ainsi constitué des éléments suivants :

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

Les implants FRED X de 2,5 à 3,0 mm de diamètre (36 fils) sont compatibles avec le microcathéter Headway 21 et les implants FRED X de 3,5 à 5,5 mm (48 fils) avec le microcathéter Headway 27. La répartition des tailles des mailles des dispositifs dans l'ensemble des gammes FRED est représentée dans le tableau ci-après :

	FRED	FRED X / système 27	FRED Jr	FRED X / système 21
Taille minimale	0,0431 à 0,0743 mm ² /pore		0,0549 à 0,0707 mm ² /pore	
Taille maximale	0,0554 à 0,1171 mm ² /pore		0,0599 à 0,0827 mm ² /pore	

3.3 Fonctions assurées

Redirection du flux sanguin au niveau du vaisseau porteur de l'anévrisme, induisant la stagnation et la thrombose du sang dans l'anévrisme. Ce dispositif peut être utilisé seul ou en association avec des microspires.

3.4 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 73.10, 14/09/2023), les actes associés au traitement des anévrismes intracrâniens sont référencés sous le chapitre 1er, section 1, sous-section 2, paragraphe 7 :

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

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

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 Rappel des avis précédemment émis par la commission

Dans son avis du 16/03/2021⁴, la Commission s'est prononcée pour un service attendu insuffisant de FRED X, en l'absence de données cliniques spécifiques. Dans son avis du 04/06/2019⁵ relatif aux gammes FRED et FRED Jr dont dérive FRED X, la commission s'était prononcée pour un service attendu suffisant et une ASA de niveau IV par rapport à l'abstention thérapeutique, dans les indications revendiquées. Cet avis subordonne le renouvellement d'inscription de FRED et FRED Jr à la transmission des résultats d'une étude observationnelle prospective exhaustive ayant pour objectif principal d'évaluer la morbi-mortalité à 1 an ; la CNEDIMTS a également émis le souhait de connaître les caractéristiques des anévrismes traités et de disposer d'un suivi neurologique à 1 an.

Les stents flow-diverters FRED et FRED Jr ont été inscrits à la LPP par l'arrêté du 22 juillet 2019⁶.

4.1.1.2 Données non spécifiques

Aucune nouvelle étude non-spécifique n'a été fournie.

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

Les éléments de preuve s'appuient sur une étude rétrospective publiée et sur le rapport intermédiaire à 6 mois d'une étude prospective. Compte tenu de leur niveau de preuve très faible, ces études ne sont retenues qu'à titre d'information.

Étude FRESH : Vollherbst et al., 2023⁷

Il s'agit d'une étude observationnelle multicentrique (9 centres européens), avec collecte et analyse rétrospective des données, non comparative, ayant pour objectif d'étudier la sécurité et l'efficacité à court terme (terme non défini avec précision) des stents *flow-diverters* FRED X dans le traitement des anévrismes intracrâniens rompus et non rompus.

Les critères de jugement n'étaient pas hiérarchisés et aucun calcul du nombre de sujets nécessaires n'est indiqué. Les critères ayant trait à la sécurité du traitement étaient les suivants :

- Les événements indésirables péri-post-procédures ;
- La sévérité des événements indésirables ;
- Le degré de sténose de stent.

L'efficacité était notamment appréciée au travers du degré d'occlusion de l'anévrisme.

L'étude a inclus 161 patients consécutifs et 184 anévrismes traités par FRED X entre janvier 2020 et mars 2022, avec un suivi moyen de 7 +/- 4,3 mois (non rompus : 143 patients et 164 anévrismes ;

⁴ FRED X. Avis de la CNEDiMTS du 16/03/2021 https://www.has-sante.fr/jcms/p_3260484/fr/fred-x

⁵ FRED et FRED Jr. Avis de la CNEDiMTS du 04/06/2019 https://www.has-sante.fr/jcms/p_3098918/fr/fred-et-fred-jr

⁶ Arrêté du 22/07/2019, JORF du 24/07/2019 <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000038808796>

⁷ Vollherbst D.F. et al. The FRESH Study: Treatment of Intracranial Aneurysms with the New FRED X Flow Diverter with Antithrombotic Surface Treatment Technology-First Multicenter Experience in 161 Patients. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2023 ; 44(4) : 474-80

rompus : 18 patients et 20 anévrismes). La plupart des anévrismes étaient situés dans la circulation antérieure (77%), le plus souvent au niveau de l'artère carotide interne (72,7%). La taille moyenne des anévrismes était de 7,8 mm (extrêmes : 1 mm à 46 mm de diamètre). La plupart des anévrismes avaient un collet large (90,1%), une forme sacculaire (81,4%) et étaient latéraux (84,5%).

Les flow-diverters étaient associés à des microspires ou à une angioplastie par ballonnet à l'intérieur du stent pour améliorer l'apposition à la paroi du vaisseau dans respectivement 30% et 2,5% des cas.

En tout, 5/161 patients ont présenté des événements indésirables majeurs, comprenant 2 accidents vasculaires cérébraux ischémiques, 1 hémorragie intracérébrale, 1 effet de masse de l'anévrisme, et 1 cas de vasospasme. Ces événements ont entraîné une morbidité neurologique chez 3 patients (soit 1,9%) et conduit au décès de 2 patients (1,2%).

Des événements thrombotiques sont survenus chez 7 patients (4,3%), dont 4 thromboses intra-stents per-procédurales et 4 post-procédurales. Un seul de ces patients a présenté une thrombose péri- et post-procédurale. Deux événements thrombotiques ont conduit à des événements indésirables majeurs (accidents vasculaires cérébraux ischémiques).

Dans le sous-groupe des patients traités pour un ou des anévrismes non rompus (143 patients) :

- Le taux d'occlusion complète après un suivi moyen de 7 mois était de 68,2%. Le taux d'occlusion adéquate de l'anévrisme (occlusion complète ou collet résiduel ROC I et II), était de 83,1%.
- Au total 4 événements indésirables majeurs, 2 cas de morbidité neurologique et un cas de mortalité post-interventionnelles ont été observés. La détérioration du score mRS a été observée chez 11 patients, dont 4 en lien avec l'intervention ou à la maladie sous-jacente.

Dans le sous-groupe des anévrismes rompus (18 patients), l'occlusion adéquate a été rapportée pour 9/18 patients, ainsi que 1 événement indésirable majeur, 1 cas de morbidité neurologique et 1 décès.

Au total, il s'agit d'une étude de très faible niveau de preuve en raison notamment de son caractère rétrospectif et de l'absence de groupe contrôle. Compte tenu du risque procédural (cf. place dans la stratégie thérapeutique), les événements indésirables graves identifiés dans cette étude ne constituent pas un signal d'alerte. L'étude a enfin inclus plus de 10% de patients ayant des anévrismes rompus, soit hors indication revendiquée.

Étude FRITS : rapport intermédiaire à 6 mois (non publié)⁸

Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective et multicentrique (9 centres en Autriche et en Allemagne), à simple bras, ayant pour objectif d'évaluer le profil de sécurité et d'efficacité de FRED, FRED Jr ou FRED X dans l'indication des anévrismes intracrâniens non rompus ou recanalisés (150 prévus). Son critère de jugement principal d'efficacité est le taux d'occlusion complète de l'anévrisme sans sténose associée de l'artère mère (> 50%) à 12 mois (indisponible dans le rapport intermédiaire).

Le critère de jugement principal de sécurité est le taux de morbi-mortalité dans les 6 mois suivant le traitement (la morbidité est définie par un mRS >2). Les critères de jugement secondaires évalués disponibles sont notamment les suivants :

- Le taux de retraitement à 6 mois ;
- Le taux de mortalité à 6 mois ;
- Le taux de morbidité à la sortie d'hospitalisation et à 6 mois ;
- Les complications per- et post-procédure évaluées par un comité indépendant.

⁸ MicroVention. FRED/ FRED Jr/ FRED X Intracranial Aneurysm Treatment Study (FRITS) - Rapport intermédiaire d'étude. 2023

L'étude a inclus 156 patients (156 anévrismes), dont 55 ont été traités avec FRED X et 101 avec FRED/FRED Jr. Les sous-groupes étaient homogènes à l'exception du tabagisme actif et des antécédents familiaux d'anévrismes intracrâniens (dans les deux cas, en défaveur du sous-groupe FRED X). À noter : une partie des patients (chiffre non précisé) étaient également inclus dans l'étude FRESH.

Parmi les 156 anévrismes, 148 étaient de type sacculaire, 150 n'avaient jamais été rompus, 5 avaient été rompus et 11 avaient reçu un traitement par microspires. Les anévrismes de grande taille ou géants (≥ 10 mm) représentaient 21,8% de l'échantillon. Parmi les anévrismes traités, 63 avaient une largeur maximale du collet ≥ 4 mm (moyenne : 4,1 mm). La majorité des anévrismes (68,4%) avaient un rapport entre dôme / collet < 2 . La plupart se trouvaient dans l'artère carotide interne, principalement dans le segment supra-clinoïde (67,9%) et le segment caverneux (26,3%).

Les résultats intermédiaires à 6 mois ne révèlent pas de différence statistiquement significative entre les deux sous-groupes (traités avec les dispositifs FRED/FRED Jr et FRED X) en termes :

- D'occlusion complète⁹ : 99/133 patients (40/52 avec FRED X et 59/81 avec FRED/FRED Jr).
- De score mRS, inchangé chez 114 patients à 6 mois (15 patients ont vu leur état s'améliorer et 7 patients ont vu leur état s'aggraver ; 2 patients avaient un score mRS > 2 au bout de 6 mois).
- De complications (thromboemboliques, hémorragiques, au point de ponction ou autres).

Seize complications thromboemboliques étaient observées chez 15 patients (asymptomatiques dans 5 cas et symptomatiques résolues sans séquelles dans 8 cas) ; 3 complications thromboemboliques avaient une signification clinique (1 patient avec un mRS de 3 ; 2 patients avec un mRS de 1). Un patient traité avec FRED X avait un score mRS de 3 lors du suivi, en raison d'une thrombose intra-stent ayant entraîné un accident vasculaire cérébral ischémique 10 jours après l'intervention.

Au total, il s'agit des résultats intermédiaires à 6 mois d'une étude observationnelle non comparative, apportant uniquement des éléments d'information sur la sécurité à court terme.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables survenus dans les études FRESH et FRITS sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra).

Matéiovigilance

Les données issues de la matéiovigilance de FRED X (en nombre d'événements rapportés au nombre d'unités et leur mise en perspective avec les données de FRED et FRED Jr), telles que transmises par le demandeur sont synthétisées dans le tableau suivant :

	2020	2021	2022	2023 ^{10*}
FRED X système 27 (48 fils)				
Monde (Europe exclue)	0,00%	0,00%	1,48%	0,62%
Europe (hors France – non commercialisé)	0,00%	0,55%	0,22%	0,74%
FRED (48 fils)				
Monde (Europe exclue)	1,77%	2,71%	1,14%	0,66%

⁹ Évaluée par RMN (71%), angiographie (27%) ou angio-scanner (2%)

¹⁰ Requêtes réalisées entre le 14 et le 20 septembre 2023

Europe (France incluse)	0,31%	0,82%	0,21%	0,35%
France	0,22%	0,43%	0,26%	0
FRED X système 21 (36 fils)				
Monde (Europe exclue)	0%	0%	2,15%	1,16%
Europe (hors France – non commercialisé)	1,85%	0,77%	0,55%	0,49%
FRED Jr (36 fils)				
Monde (Europe exclue)	2,39%	3,22%	0,49%	1,24%
Europe (France incluse)	0,19%	1,28%	0,45%	0,75%
France	0,59%	1,81%	0	0

Les types d'évènements rapportés pour la gamme FRED X comprennent notamment des cas d'expansion incomplète du stent après implantation, de fil de pose pris dans le stent lors de la rétraction, d'impossibilité de recapturer le stent dans le micro-cathéter et divers évènements sans dysfonctionnement du dispositif. Un cas d'AVC ischémique et deux cas de parésies de membres (dont un accompagné d'aphasie et un autre d'hémi-parésie faciale) sont également rapportés.

Les évènements décrits pour les gammes FRED et FRED Jr comprennent des incidents techniques des mêmes types ainsi que des cas de migration du stent après déploiement et des cas de torsion/déformation du stent après pose. Aucune complication clinique n'est rapportée avec ces gammes.

4.1.1.5 Bilan des données

Au total, deux études spécifiques de faible niveau de preuve (dont un rapport intermédiaire d'étude), ayant pour but d'évaluer la sécurité et l'efficacité du flow diverter FRED X dans le traitement des anévrismes non rompus ont été fournies. Compte tenu de leurs nombreuses limites méthodologiques ces études ont été retenues uniquement à titre d'information.

Les données de matériovigilance transmises par le demandeur rapportent un taux d'évènements rapportés au nombre d'unités vendues comparable entre les gammes FRED / FRED Jr et FRED X, entre 2020 et 2023.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

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

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

Les flow diverters s'adressent aux patients ayant un anévrisme non rompu justifiant d'un traitement. Les recommandations de l'European Stroke Organisation¹¹ recommandent, compte tenu du risque (risque procédural (5 – 50 %) versus risque de rupture spontanée (0 - 10 %)) et du bénéfice (espérance

¹¹ Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. Int J Stroke. 2014 Oct;9(7):840-55

de vie avec ou sans déficit mineur), que la décision de traiter ou non le patient soit prise en prenant compte les facteurs liés au patient (tabagisme, âge, rupture d'un autre anévrisme), les facteurs liés à l'anévrisme (taille, localisation) et le risque lié à l'intervention ; la décision de traiter un patient, doit être fondée dans le cadre d'une discussion multidisciplinaire (classe III, niveau C). Ces recommandations se fondent notamment sur les résultats de l'étude ISUIA qui mettent en évidence des taux de rupture des anévrismes intracrâniens compris entre 0 % et 10 % par an, en fonction de la taille de l'anévrisme et de sa localisation. La mise à jour en 2022 de ces recommandations¹² souligne le faible niveau de preuve des études disponibles et propose de réserver l'occlusion préventive d'un anévrisme aux situations dans lesquelles le risque de rupture estimé à 5 ans excède les risques liés à l'intervention ; de plus, l'ESO suggère, pour un anévrisme non rompu, de réserver les stents flow-diverters aux situations dans lesquelles il n'y a pas d'autre option thérapeutique à faible risque.

Les recommandations américaines¹³ confirment la place des déviateurs de flux ou flow diverters dans la prise en charge des anévrismes non rompus mais soulignent la nécessité d'une utilisation avec précaution dans certains cas choisis. Les effets à long terme de ces dispositifs ne sont pas connus.

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

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

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

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

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

Conclusion sur l'intérêt du produit

La Commission regrette l'absence de données cliniques de bonne qualité méthodologique relatives à l'efficacité et à la sécurité du flow diverter FRED X. Néanmoins, de nouvelles données cliniques et des données de matériovigilance spécifiques à FRED X ont été fournies.

FRED X étant une évolution de gamme par rapport aux dispositifs FRED et FRED Jr., la Commission considère que les conclusions relatives à FRED et FRED Jr sont applicables à FRED X, en termes d'intérêt thérapeutique dans l'indication suivante : prise en charge des anévrismes intracrâniens non rompus avec un risque de rupture supérieur au risque de la procédure et inaccessibles aux thérapies actuelles (traitement endovasculaire par confinement de microspires associé ou non à une technique d'aide à la mise en place (stents intracrâniens ou utilisation d'un ballon temporaire) ou traitement chirurgical).

¹² Etminan, N., de Sousa, D. A., Tiseo, C., Bourcier, R., Desal, H., Lindgren, A., ... & Rinkel, G. J. (2022). European Stroke Organisation (ESO) guidelines on management of unruptured intracranial aneurysms. *European Stroke Journal*, 7(3), LXXXI-CVI.

¹³ Thompson GB, MD, . Brown Jr RD, Sepideh Amin-Hanjani, Cockroft KM. et al. Guidelines for the Management of Patients With Unruptured Intracranial Aneurysms: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association *Stroke*. 2015;46:2368-2400.

Ces éléments (risque de rupture par rapport au risque de la procédure et inaccessibilité aux thérapeutiques) sont évalués dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire incluant un neuroradiologue interventionnel, un neurochirurgien et un neurologue. La décision finale est une décision partagée avec le patient.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

Le caractère de gravité des anévrismes artériels intracrâniens est fonction de leurs caractéristiques. Les anévrismes intracrâniens non rompus peuvent être symptomatiques ou asymptomatiques et ne constituent pas une urgence chirurgicale. Le risque de rupture augmente avec la taille de l'anévrisme. Les taux de ruptures à 5 ans rapportés dans l'étude observationnelle multicentrique ISUIA¹⁴ (*International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms*) sont décrits dans le tableau suivant.

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

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

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

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

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

La prévalence mondiale des anévrismes non rompus est habituellement estimée à 3,2 % (IC 95% [1,9 – 5,2])¹⁵. Ce chiffre tend à augmenter avec l'âge, en cas de prédisposition familiale ou en cas d'athérosclérose. Une étude récente a estimé à 3,8% (IC 95% [3.0% - 4.8%]) la prévalence des anévrismes intraduraux de 3 mm ou plus¹⁶.

L'incidence mondiale des hémorragies sous-arachnoïdiennes est de 9,1 cas (IC 95 % [8,8-9,5]) pour 100 000 personnes par an (excluant le Japon et la Finlande) ; plus de 90 % des anévrismes ont un diamètre < 10 mm et 90 % sont localisés dans la circulation antérieure¹⁷.

¹⁴ Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, Meissner I, Brown RD Jr, Piepgras DG et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*. 2003 Jul 12;362(9378):103-10.

¹⁵ Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2011 Jul;10(7):626-36.

¹⁶ Johnsen L, Herder M, Vangberg T, et al. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms: impact of different definitions – the Tromsø Study *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2022;93:902-907.

¹⁷ Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke*. 2014 Oct;9(7):840-55

4.2.3 Impact

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

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

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

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

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 FRED X 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 : Prise en charge des anévrismes intracrâniens non rompus avec un risque de rupture spontané supérieur au risque de la procédure et inaccessibles aux thérapeutiques actuelles (traitement endovasculaire par confinement de microspires associé ou non à une technique d'aide à la mise en place (stents intracrâniens ou utilisation d'un ballon temporaire) ou traitement chirurgical).

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

5.1 Spécifications techniques minimales

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par 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 techniques de fonctionnement et les conditions d'implantation sont précisées respectivement aux articles D. 6124-147 à D. 6124-152 et aux articles R. 6123-104 à R. 6123-110 du code de la santé publique.

Les conditions techniques de fonctionnement et les conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale en neuroradiologie sont précisées dans 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.

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

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

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable FRED X est IRM compatible sous conditions. Les conditions de sécurité émises par le fabricant sont les suivantes :

« Un patient équipé de ce dispositif peut subir un examen en toute sécurité dans un système de résonance magnétique dans les conditions suivantes :

- Champ magnétique statique de 1,5 Tesla et 3 Tesla, uniquement
- Gradient spatial maximal dans un champ magnétique de 2 500 Gauss/cm (25 T/m)
- Système de résonance magnétique maximal signalé, débit d'absorption spécifique moyenné (DAS) de 2 W/kg pendant 15 minutes de balayage (c.-à-d., par séquence d'impulsions) en mode de fonctionnement normal.

Dans les conditions de balayage définies, le système FRED X devrait générer une augmentation maximale de la température de 2,8 °C à 1,5 Tesla ou de 3,6 °C à 3 Tesla après 15 minutes de balayage continu (c.-à-d., par séquence d'impulsions).

Dans les essais non cliniques, l'artefact d'image engendré par le dispositif s'étend à environ 4 mm du système FRED X lorsque l'imagerie est réalisée avec une séquence d'impulsions d'écho de gradient et un système RM de 3 Tesla. »

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)¹⁸.

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateurs retenus

FRED X est une évolution de la gamme FRED / FRED Jr, qui est par conséquent le comparateur choisi par la CNEDiMTS.

Comparateur : Les flow diverters des gammes antérieures FRED et FRED Jr.

6.2 Niveau d'ASA

Les données cliniques disponibles ne permettent pas la comparaison entre FRED X et les autres flow diverters.

¹⁸ Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDiMTS. HAS 2023 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-03/evaluation_de_la_compatibilite_irm_des_dispositifs_medicaux_implantables_guide.pdf (www.has-sante.fr)

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

Dans son avis du 04/06/2019, la CNEDiMTS avait subordonné le renouvellement d'inscription des flow diverters FRED et FRED Jr (gammes antérieures) à la transmission de résultats d'une étude observationnelle avec collecte prospective des données exhaustive ayant pour objectif principal d'évaluer la morbi-mortalité à 1 an. La CNEDiMTS souhaitait par ailleurs connaître les caractéristiques des anévrismes traités et disposer d'un suivi neurologique à 1 an.

Pour cette évolution de gamme, la CNEDiMTS subordonne le renouvellement d'inscription du flow diverter FRED X à la transmission des résultats de l'étude observationnelle relative à FRED et FRED Jr.

8. Durée d'inscription proposée

Assujettie à la date de fin de prise en charge de FRED et FRED Jr (01/08/2024).

9. Population cible

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

En l'absence de données épidémiologiques spécifiques à l'indication retenue, la population cible du flow diverter FRED X ne peut être estimée. La population cible peut être approchée à partir des données correspondant aux patients traités par des flow diverters pris en charge dans les mêmes indications.

Selon les données agrégées du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) le nombre de flow diverters (tous flow diverters confondus¹⁹) posés entre 2018 et 2022 est décrit dans le tableau suivant.

¹⁹ Uniquement les flow-diverters pris en charge par l'Assurance Maladie entre 2018 et 2022, à savoir ceux des gammes PIPELINE, SURPASS, SILK, FRED et PHENOX (codes LPPR 3102391 - 3103410 - 3106466 - 3107744 - 3110723 - 3115241 - 3123200 - 3123329 - 3124381 - 3124412 - 3125759 - 3133434 - 3134847 - 3138940 - 3150289 - 3150533 - 3152970 - 3153980 - 3158084 - 3159600 - 3163576 - 3164601 - 3164802 - 3167901 - 3169248 - 3176350 - 3183277 - 3183685 - 3186212 - 3187269 - 3187950 - 3188139 - 3188837 - 3190538 - 3191740 - 3194418 - 3101470 - 3102273 - 3106006 - 3114879 - 3127244 - 3135321 - 3138897 - 3144975 - 3146431 - 3151018 - 3152911 - 3153000 - 3160224 - 3162039 - 3164096 - 3171618 - 3179560 - 3183395 - 3183930 - 3190366 - 3114520 - 3121939 - 3123737 - 3124702 - 3125742 - 3133204 - 3185106 - 3141698 - 3148772 - 3164788 - 3149004 - 3156837 - 3171624 - 3177555 - 3185359 - 3195263 - 3199019)

	2018	2019	2020	2021	2022
Nombre total de flow diverters implantés	556	676	1 001	1 289	1 175

Ainsi, depuis 2018, le nombre de flow diverters implantés a augmenté et plus fortement depuis 2019. Ces données surestiment le nombre de patients pouvant bénéficier d'un flow diverter puisque dans certains cas, plusieurs flow diverters peuvent être implantés chez un même patient (cas de reprises ou de plusieurs anévrismes).

En l'absence de données épidémiologiques spécifiques à l'indication retenue, la population cible du flow diverter FRED X ne peut être estimée. A titre d'information, la population de patients traités par flow diverters augmente depuis 2018 et est, au maximum, de 1 200 patients en 2022.