

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****PIPELINE FLEX AVEC
SHIELD TECHNOLOGY**

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

Renouvellement d'inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 22 octobre 2024

Faisant suite à l'examen du 8 octobre 2024, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 22 octobre 2024.

Demandeur : MEDTRONIC FRANCE S.A.S

Fabricant : MICRO THERAPEUTIC, INC (États-Unis)

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

L'essentiel

Indication retenue	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 rendu (SR)	Suffisant
Comparateurs retenus	Autres stents intracrâniens auto-expansibles à largage contrôlé (dit flow-diverter) inscrits sur la LPPR
Amélioration du Service rendu (ASR)	ASR de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque sur la LPPR

Durée d'inscription	5 ans
Données analysées	Par rapport à l'avis de la Commission du 16/07/2019, les données suivantes ont été analysées : Données non spécifiques : – Deux méta-analyses non comparatives évaluant l'efficacité et la sécurité des flow-diverters dans les anévrismes intracrâniens ; – Le protocole et rapport final de l'analyse de la cohorte française évaluant l'efficacité et la sécurité des dispositifs PIPELINE FLEX et PIPELINE FLEX avec Shield Technology en vie réelle en France. Un total de 221 patients ont été inclus et suivi pendant 1 an. Données spécifiques : – La publication de Chia <i>et al.</i> (2022) portant sur l'étude multicentrique rétrospective SCOPE-AUS, qui a pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité du flow diverter PIPELINE FLEX avec Shield Technology dans le traitement des anévrismes non rompus chez 238 patients suivis 1 an. – La publication de Garcia-Nunez <i>et al.</i> (2024) portant sur une étude monocentrique rétrospective de patients présentant un anévrisme intracrânien non rompu et traité avec, soit un flow diverter PIPELINE FLEX avec Shield Technology (96 patients), soit un flow diverter sans surface modifiée (59 patients). Les patients ont été suivis pendant 1 an.
Éléments conditionnant le Service rendu (SR) – 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 PIPELINE FLEX avec Shield Technology est IRM compatible sous conditions, décrites au chapitre 5.2.
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	En l'absence de données épidémiologiques spécifiques à l'indication retenue, la population cible du flow-diverter PIPELINE FLEX avec Shield Technology ne peut être estimée. A titre d'information, la population de patients traités par flow-diverters augmente depuis 2019 et est, au maximum, de 1 500 patients en 2023.

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	6
1.4	Revendications du demandeur	6
2.	Historique du remboursement	7
3.	Caractéristiques du produit	7
3.1	Marquage CE	7
3.2	Description	8
3.3	Fonctions assurées	8
3.4	Actes associés	8
4.	Service rendu (SR)	9
4.1	Intérêt du produit	9
4.2	Intérêt de santé publique	23
4.3	Conclusion sur le Service rendu (SR)	24
5.	Éléments conditionnant le Service rendu (SR)	24
5.1	Spécifications techniques minimales	24
5.2	Modalités de prescription et d'utilisation	25
6.	Amélioration du Service rendu (ASR)	26
6.1	Comparateurs retenus	26
6.2	Niveau d'ASR	26
7.	Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	26
8.	Durée d'inscription proposée	26
9.	Population cible	26

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 – octobre 2024

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande de renouvellement 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

Toutes les références comportent 48 fils.

Référence	Diamètre (mm)	Longueur (mm)
PED2-250-10	2,5	10
PED2-250-12		12
PED2-250-14		14
PED2-250-16		16
PED2-250-18		18
PED2-250-20		20
PED2-275-10	2,75	10
PED2-275-12		12
PED2-275-14		14
PED2-275-16		16
PED2-275-18		18
PED2-275-20		20
PED2-300-10	3	10
PED2-300-12		12
PED2-300-14		14
PED2-300-16		16
PED2-300-18		18
PED2-300-20		20
PED2-300-25		25
PED2-300-30		30
PED2-300-35		35
PED2-325-10	3,25	10
PED2-325-12		12
PED2-325-14		14
PED2-325-16		16
PED2-325-18		18
PED2-325-20		20
PED2-325-25		25
PED2-325-30		30
PED2-325-35		35

Référence	Diamètre (mm)	Longueur (mm)
PED2-350-10	3,5	10
PED2-350-12		12
PED2-350-14		14
PED2-350-16		16
PED2-350-18		18
PED2-350-20		20
PED2-350-25		25
PED2-350-30		30
PED2-350-35		35
PED2-375-10	3,75	10
PED2-375-12		12
PED2-375-14		14
PED2-375-16		16
PED2-375-18		18
PED2-375-20		20
PED2-375-25		25
PED2-375-30		30
PED2-375-35		35
PED2-400-10	4	10
PED2-400-12		12
PED2-400-14		14
PED2-400-16		16
PED2-400-18		18
PED2-400-20		20
PED2-400-25		25
PED2-400-30		30
PED2-400-35		35
PED2-425-10	4,25	10
PED2-425-12		12
PED2-425-14		14
PED2-425-16		16
PED2-425-18		18
PED2-425-20		20
PED2-425-25		25
PED2-425-30		30
PED2-425-35		35
PED2-450-10	4,5	10
PED2-450-12		12

Référence	Diamètre (mm)	Longueur (mm)
PED2-450-14		14
PED2-450-16		16
PED2-450-18		18
PED2-450-20		20
PED2-450-25		25
PED2-450-30		30
PED2-450-35		35
PED2-475-10	4,75	10
PED2-475-12		12
PED2-475-14		14
PED2-475-16		16
PED2-475-18		18
PED2-475-20		20
PED2-475-25		25
PED2-475-30		30
PED2-475-35		35
PED2-500-10	5	10
PED2-500-12		12
PED2-500-14		14
PED2-500-16		16
PED2-500-18		18
PED2-500-20		20
PED2-500-25		25
PED2-500-30		30
PED2-500-35		35

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile

Le torqueur (accessoire de pose enfilé sur la gaine d'introduction pour améliorer la navigation lors de l'implantation et le déploiement du dispositif) est fourni dans le conditionnement.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande de renouvellement 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, la localisation de l'anévrisme ».

Indication du marquage CE : « Le dispositif d'embolisation Pipeline Flex doté de la technologie Shield Technology est destiné à l'embolisation endovasculaire des anévrismes cérébraux. ».

1.4.2 Comparateurs revendiqués

Le demandeur revendique comme comparateurs « les autres flow diverters de la gamme PIPELINE inscrits sur la LPPR dans l'indication revendiquée ».

1.4.3 ASR revendiquée

Le demandeur revendique une absence d'amélioration du service rendu (ASR de niveau V) par rapport aux autres flow diverters de la gamme PIPELINE inscrits sur la LPPR dans l'indication revendiquée.

2. Historique du remboursement

Le dispositif PIPELINE FLEX avec Shield Technology a été évalué pour la première fois par la Commission en 2019. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté¹ du 20/09/2019 (Journal officiel du 24/09/2019).

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

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

Marquage CE obtenu selon les modalités de la directive 93/42/CE (notification par DQS medizinprodukte GmbH (n°0297), Allemagne) dont l'échéance initiale était le 26/05/2024.

Marquage CE prorogé selon les dispositions transitoires prévues à l'amendement (EU) 2023/607 au règlement (EU) 2017/745, sous réserve de respecter les conditions de l'article 120.3 quater du règlement (EU) 2017/745.

¹ Arrêté du 20/09/2019 portant à l'inscription du stent flow diverter PIPELINE FLEX avec SHIELD Technology de la société MEDTONIC France au chapitre I du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 24/09/2019. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 10/09/2024]

3.2 Description

Le stent intracrânien (stent flow diverter) PIPELINE FLEX avec Shield Technology est composé d'un stent tressé, comportant 48 fils, autoexpansible associé à un système de mise en place basé sur un fil guide. Il est composé des éléments suivants :

- Le stent PIPELINE FLEX avec Shield Technology est composé d'un cylindre tressé en maillage composé d'alliages multiples, avec des fils en alliage de platine/tungstène et de cobalt/chrome/nickel. Les fils entremêlés du dispositif offrent une couverture métallique de la surface de la paroi artérielle d'environ 30%. Le diamètre du dispositif déployé ou non contraint mesure 0,25 mm de plus que le diamètre indiqué. Cet implant est recouvert d'un revêtement sans action pharmacologique, appelé Shield Technology. Ce revêtement est un traitement de modification de surface qui n'est pas d'origine animale ou humaine.
- Le système de mise en place est composé de plusieurs éléments :
 - D'une spirale de tête composée d'un alliage platine-tungstène, située à l'extrémité distale et permettant la visualisation radioscopique du dispositif ;
 - D'une butée proximale, située à l'extrémité proximale de cette spirale et composée d'un alliage platine-iridium et dont les joints de soudure proximaux sont composés d'un alliage étain-argent ;
 - De manchons protecteurs conçus pour protéger la portion distale du tressage lorsque le dispositif progresse dans le microcathéter. La butée proximale et le tampon de regainage permettent à l'utilisateur de faire sortir le dispositif PIPELINE FLEX avec Shield Technology en le poussant hors du microcathéter, une fois le système de mise en place engagé. Le tampon de regainage permet également de faire rentrer PIPELINE FLEX avec Shield Technology de nouveau dans le microcathéter ;
 - Un fil guide de mise en place en acier inoxydable (environ 200 cm de long) permettant à l'utilisateur de faire avancer PIPELINE FLEX avec Shield Technology dans le microcathéter. Ce dernier dispose d'un marqueur en platine (repère de regainage) permettant une visualisation radioscopique de la position de l'extrémité proximale du dispositif. Avant sa mise en place dans le microcathéter, le stent monté sur le fil guide est comprimé à l'intérieur d'une gaine d'introduction.

Le flow diverter PIPELINE FLEX avec Shield Technology est conçu pour être mis en place à l'aide d'un microcathéter compatible de 0,69 mm (0,027 pouce) de diamètre intérieur et de 135 cm ou plus de longueur.

Le flow diverter PIPELINE FLEX avec Shield Technology est une évolution de gamme par rapport à PIPELINE et PIPELINE FLEX. Il correspond en tout point au dispositif PIPELINE FLEX, auquel est ajoutée la technologie SHIELD, revêtement sans action pharmacologique.

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 75), 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 aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée.
EASF011	Oblitération d'un anévrisme sacculaire artériel intracrânien en dehors d'une période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée.

4. Service rendu (SR)

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 de l'avis précédemment émis par la commission

Dans son avis du 16/07/2019², la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau IV par rapport à l'abstention thérapeutique, sur la base des éléments suivants :

- 11 études non spécifiques (spécifiques à PIPELINE / PIPELINE FLEX) : l'analyse du sous-groupe relatif à PIPELINE du registre DIVERSION prospectif multicentrique observationnel, les résultats à 5 ans de l'étude PUFs prospective, multicentrique non comparative, 4 études rétrospectives.
- L'étude spécifique prospective multicentrique PFLEX sur 50 patients, avec un suivi moyen de 12 mois.

La Commission avait subordonné le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats d'une étude observationnelle prospective exhaustive ayant pour objectif principal d'évaluer la morbi-mortalité à 1 an. Elle souhaitait par ailleurs connaître les caractéristiques des anévrismes traités et disposer d'un suivi neurologique à 1 an.

4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

Les éléments de preuve reposent sur :

- La revue systématique et méta-analyse de Shehata *et al.* (2023)³, qui fournit une analyse quantitative sur l'efficacité et la sécurité à long terme (> 1 an) des flow diverters dans le traitement des anévrismes ;
- La revue systématique et méta-analyse Vivanco-Suarez *et al.* (2023)⁴ dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la sécurité des flow diverters dans le traitement des anévrismes des artères communicantes postérieures ;

² Avis de la Commission du 16/07/2019 portant sur PIPELINE FLEX avec Shield Technology, stent intracrânien autoexpansible avec largage contrôlé (dit flow-diverter) ; HAS 2019 [\[lien\]](#)

³ Shehata MA, Ibrahim MK, Ghazy S, Bilgin C, Shobhi Jabal M, Kadirvel R, et al. Long-term outcomes of flow diversion for unruptured intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis. J Neurointerv Surg. 2023;15(9):898-902.

⁴ Vivanco-Suarez J, Rodriguez-Calienes A, Kan PT, Wakhloo KA, Pereira VM, Hanel R, et al. Flow Diverter Performance in Aneurysms Arising From the Posterior Communicating Artery: A Systematic Review and Meta-Analysis. Neurosurgery. 2023;93(4):764-772.

- La publication de Naylor *et al.* (2023)⁵ portant sur une étude monocentrique rétrospective étudiant l'efficacité et la sécurité à long terme (5 ans) du flow diverter PIPELINE chez 135 patients consécutifs traités pour un anévrisme non rompu. Au vu de son caractère rétrospectif, monocentrique, ainsi que des autres données disponibles, cette publication n'a pas été retenue ;
- Le protocole et rapport final de l'analyse de cohorte française du registre international post-commercialisation INSPIRE, pour donner suite à la demande de la Commission d'une étude post inscription dans son avis du 16/07/2019².

Méta-analyse de Shehata *et al.* (2023)³

Il s'agit d'une revue systématique de la littérature associée à une méta-analyse ayant pour objectif d'évaluer les résultats de sécurité et d'efficacité > 1 an chez les patients présentant un anévrisme intracrânien non rompu et traité à l'aide d'un flow diverter.

Plusieurs bases de données ont été consultées le 24 février 2022 (Web of Science, Pubmed, Scopus et Embase), la méthode PRISMA a été utilisée, les études étaient incluses si elles présentaient des résultats obtenus avec des flow diverters pour la prise en charge des anévrismes non rompus de l'artère carotide interne avec un suivi > 1 an. Les critères de jugement comprenaient l'occlusion complète, la sténose intra-stent, les AVC retardés, la rupture, le retraitement et la récurrence. Le risque de biais a été évalué par l'outil ROBINS-I et la qualité des études a été évaluée par 2 auteurs indépendants.

Cette méta-analyse a inclus 11 études, soit 2 009 patients, avec 1 186 patients répondant aux critères pour analyse. Quatre études portaient sur des cohortes prospectives, 7 étaient des cohortes rétrospectives. Selon l'outil ROBINS, 9 études avaient un risque modéré de biais et 4 avaient un faible risque de biais.

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

	Taux poolés – [IC _{95%}]	Nombre d'études
Occlusion complète		
1 an	77,1% - [74,6 ; 79,5]	7
1-2 ans	87,4% - [78,6 ; 92,9]	3
2 ans	84,5% - [80,8 ; 87,6]	3
3 ans	89,4% - [83,2 ; 93,5]	5
5 ans	96% - [92,5 ; 97,9]	2
Complications > 1 an		
Rupture d'anévrisme retardée	0	5
AVC ischémique retardé	1 cas	6
Sténose intra-stent	4,8% - [3 ; 7,7]	7
Récurrence et retraitement		
Récurrence	1% - [0,4- ; 2,6]	5
Retraitement	5% - [4 ; 6,2]	5

Le taux d'hétérogénéité était significatif pour le critère du taux d'occlusion complète à partir de 3 ans ($I^2 > 50$).

⁵ Naylor RM, Abbasi M, Brinjikji W, Cloft HJ, Kallmes DF, Lanzino G. Long-term outcomes following pipeline embolization of unruptured aneurysms. *Acta Neurochir (Wien)*. 2023 Jul;165(7):1891-1897. doi: 10.1007/s00701-023-05619-1

Les analyses de sensibilité ne prenant en compte que les études prospectives montrent des résultats en cohérence avec les résultats obtenus précédemment sur les critères suivants : taux d'occlusion complète de 83,5% (IC_{95%}[78,9 ; 87,3]) à 1 an de suivi et de 85,2% (IC_{95%}[80,4 ; 89]) à 3 ans de suivi, les complications à 1 an (1 cas d'AVC ischémique, 5,4% (IC_{95%}[3,3 ; 8,9]) de sténose intra-stent) et récurrence (1,6% (IC_{95%}[0,6 ; 4,1])).

Cette méta-analyse rapporte un taux d'occlusion complète à 5 ans de 96%, principalement des cas de sténoses intra-stent, un taux de récurrence de 1% et de retraitement de 5%. Cette étude comporte plusieurs limites : absence de renseignement du taux d'hétérogénéité pour tous les critères, absence de bras contrôle, exclusion sur la langue, absence de données sur la nature des flow diverters implantés.

Méta-analyse de Vivanco-Suarez et al (2023)⁴

Il s'agit d'une revue systématique et méta-analyse dont l'objectif est d'évaluer la sécurité et l'efficacité des flow diverters dans le traitement des anévrismes de l'artère communicante postérieure.

La méthode PRISMA a été utilisée, 5 bases ont été consultées jusqu'en juin 2022 (Scopus, Embase, MEDLINE, Web of Science, Cochrane central register of controlled trials). Les critères d'inclusion des études étaient les suivants : études contrôlées randomisées, études non randomisées, cohortes observationnelles et séries de cas > 5 patients d'âge ≥ 18 ans avec un anévrisme de l'artère communicante postérieure, implantation d'un flow diverter avec ou sans ajout de coil et/ou de stent, publication en langue anglaise ou espagnole, avec des résultats sur au moins un des critères de jugement. L'extraction des données a été réalisée par 2 auteurs indépendants. Le risque de biais a été évalué avec l'outil ROBINS-I, la méthode GRADE a été utilisée pour évaluer la qualité des données. La liste des études exclues est disponible.

Les critères de jugement étaient les suivants :

- Efficacité :
 - Critère principal d'efficacité : proportion d'occlusion complète de l'anévrisme lors du dernier suivi ;
 - Critère secondaire d'efficacité : taux de retraitement.
- Sécurité :
 - Critères principaux de sécurité :
 - Critère composite composé de la proportion d'événements ischémiques/hémorragiques liés au traitement entraînant une morbidité lors du suivi ;
- Mortalité
- Critère secondaire de sécurité : taux de perméabilité de l'artère communicante postérieure après l'implantation du flow diverter.

La méta-analyse a inclus 13 études, dont 12 rétrospectives et parmi elles 7 étaient monocentriques et 5 multicentriques. Une seule étude était multicentrique prospective. Le risque de biais global était fort. Un total de 397 patients avec 403 anévrismes ont été inclus, âgés entre 20 et 82 ans, 78,5% étaient des femmes. La taille de l'anévrisme variait entre 1,4 et 22,7mm, 68% des anévrismes étaient non rompus. Un précédent traitement par coil a été réalisé pour 25% des anévrismes et pour 10% un clipping a été effectué. Un total de 453 flow diverters ont été implantés (1,12 par anévrisme) dont 85% étaient des dispositifs PIPELINE, 13% des dispositifs SURPASS STREAMLINE (Stryker), 2% de dispositifs SILK et 0,4% étaient des dispositifs endoluminaux de redirection du flux. Un coil a été ajouté dans 9,9% des anévrismes.

La durée du suivi angiographique était comprise entre 3 et 36 mois.

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

	Taux poolés – [IC _{95%}]	I ²
Occlusion complète au dernier suivi	73% – [66 ; 79]	49%
Taux de retraitement	2% - [0 ; 9]	0%
Critère composite de sécurité*	4% - [3 ; 7]	0%
Mortalité	1% - [0 ; 2]	0%
Perméabilité	76% - [57 ; 89]	81%

*9 évènements ischémiques dont 1 thrombose intra procédurale avec séquelles, 1 infarctus causé par un mauvais placement du flow diverter, 1 infarctus causé par une occlusion du flow diverter, 2 cas d'hémiplégies causés par un AVC

6 évènements hémorragiques dont 1 rupture d'anévrisme durant la procédure causée par un guide distal cassé, 1 perforation de vaisseau, 1 hématome aigu sous-dural, 1 hémorragie ipsilatérale cause de décès, 1 évènement hémorragique causant une baisse de l'acuité visuelle, 1 cas d'hémorragie dû à la perforation d'un guide entraînant le décès du patient

Deux analyses de sensibilité ont été réalisées, dont les résultats sont cohérents avec ceux de l'analyse principale :

- Occlusion complète au dernier suivi chez les patients traités avec un flow diverter PIPELINE et PIPELINE FLEX : 71% (IC_{95%}[62 ; 79]) ;
- Occlusion complète au dernier suivi chez les patients traités avec un flow diverter et un coil : 85% (IC_{95%}[68 ; 94]).

Cette méta-analyse rapporte un taux d'occlusion complète de 73% au dernier suivi, un taux d'évènements ischémiques/hémorragiques ayant entraîné une morbidité de 4% et un taux de mortalité de 1%. Les flow diverters principalement utilisés sont ceux de la gamme PIPELINE mais sans revêtement (technologie Shield). Les études incluses ne comprennent pas d'étude contrôlée randomisées et sont à fort risque de biais. Par ailleurs, les études incluses ne sont pas spécifiques aux anévrismes non rompus uniquement.

Étude INSPIRE - NCT02988128 – Protocole et rapport d'étude - 2024

Il s'agit d'une analyse du registre de surveillance multicentrique international post commercialisation simple bras INSPIRE. L'objectif de cette analyse était d'évaluer la sécurité et l'efficacité des flow diverters PIPELINE FLEX et PIPELINE FLEX avec Shield Technology en vie réelle en France. Cette analyse a pour but de répondre à la demande d'étude post-inscription de la Commission formulée dans l'avis du 16/09/2019¹.

Méthode

Tous les patients traités avec l'un ou l'autre des dispositifs concernés et ayant donné leur consentement ont été inclus dans les centres français participants à l'étude INSPIRE.

Plusieurs critères ont été évalués : évènements indésirables (EI) liés au dispositif et à la procédure et évènements neurologiques d'intérêt⁶ à 180 jours et 1 an post-procédure, taux d'occlusion⁷ et de retraitement à 180 jours et 1 an, taux de récurrence de l'anévrisme à 1 an et score mRS évalué à 1 an.

⁶ Comprenant : mortalité neurologique, AVC, infarctus cérébral, hémorragie intracrânienne, AIT, déficit neurologique, recanalisation de l'anévrisme, retraitement, rupture

⁷ Selon la classification de Raymond & Roy. La classification des occlusions de Raymond-Roy est une classification angiographique permettant d'évaluer l'occlusion des anévrismes intracrâniens traités par voie endovasculaire. Classe I : occlusion complète, classe II : collet résiduel, classe III : anévrisme résiduel. La classification modifiée de Raymond-Roy sépare la classe III en 2 (Classe IIIa : opacification de contraste dans les interstices d'un anévrisme résiduel ; classe IIIb : opacification de contraste le long de la paroi de l'anévrisme résiduel).

Les évènements indésirables ont été analysés par un comité d'évènements cliniques indépendant.

Résultats

Entre janvier 2017 et octobre 2023, 221 patients ont été inclus dans 12 centres français répartis sur le territoire (3 centres de grande taille, 4 centres de taille moyenne, 3 centres de petite taille, 1 centre de très petite taille, selon les ventes trimestrielles). Parmi ces patients, 213 ont eu une tentative d'implantation d'un dispositif PIPELINE FLEX (avec ou sans Shield Technology). Un patient a été considéré en échec d'implantation.

Un total de 219 procédures a été réalisé pour le traitement de 246 anévrismes ; 163 anévrismes ont été traités avec PIPELINE FLEX, 51 avec PIPELINE FLEX avec Shield Technology (2 patients ont reçu les 2 types de flow diverter).

Une seule procédure a été effectuée chez 207 patients (232 anévrismes) tandis que 6 patients ont eu plusieurs procédures pour traiter de multiples anévrismes. Les résultats portent sur les 207 patients ayant eu une seule procédure.

A 1 an, le suivi clinique a été complété pour 205 patients (156 avec PIPELINE FLEX, 51 avec PIPELINE FLEX avec Shield Technology) ; le suivi par imagerie a été complété par 153 patients, soit 173 anévrismes (112 patients avec PIPELINE FLEX, 43 avec PIPELINE FLEX avec Shield Technology).

L'âge moyen de la cohorte de patients était de 53,4 ans, 89,4% étaient des femmes. Sur les 207 patients, 19 avaient un antécédent familial d'AVC. Pour près de 39% des patients, aucun symptôme lié à l'anévrisme n'a été rapporté, 19,3% souffraient de migraines, 18,4% de maux de tête localisés, 11,1% de vertiges. Parmi les facteurs de risque, 9,2% des patients avaient un antécédent d'AVC/AIT, 46,9% étaient fumeurs (29% actuellement fumeurs), 28,5% avaient de l'hypertension (pour 2,4%, celle-ci n'était pas contrôlée).

Sur les 232 anévrismes pris en charge, 72,8% (169/232) n'avaient pas été traités auparavant, tandis que 27,2% avaient déjà été traités, par coil principalement. Parmi les 232 anévrismes, 15,1% avaient précédemment rompu. Les autres principales caractéristiques des anévrismes sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Caractéristiques	Tous les anévrismes
Nombre d'anévrisme	232
Hémisphère atteint par l'anévrisme	
Droit	48,0% (107/223)
Gauche	48,9% (109/223)
Milieu	3,1% (7/223)
Localisation de l'artère parente	
Artère carotide interne (ACI)	67,3% (150/223)
C2 (segment pétreuse)	5,3% (8/150)
C3 (segment déchiré (lacerum))	2,0% (3/150)
C4 (segment caverneux)	6,0% (9/150)
C5 (segment clinoidien)	10,0% (15/150)
C6 (segment ophtalmique (supraclinoidien))	47,3% (71/150)
C7 (segment communicant (terminal))	28,7% (43/150)
Inconnue	0,7% (1/150)
Artère basilaire	0,9% (2/223)
Artère communicante antérieure	2,7% (6/223)

Caractéristiques	Tous les anévrismes
Artère cérébrale moyenne	9,0% (20/223)
Artère vertébrale	2,2% (5/223)
Artère communicante postérieure	9,4% (21/223)
Artère cérébrale antérieure	1,8% (4/223)
Artère cérébrale postérieure	0,9% (2/223)
Autres	5,8% (13/223)
Morphologie de l'anévrisme	
Sacculaire	93,3% (208/223)
Fusiforme	4,5% (10/223)
Pseudo anévrisme	0,0% (0/223)
Autre	1,8% (4/223)
Inconnu	0,4% (1/223)
Hauteur moyenne du dôme de l'anévrisme	5,8 ± 4,9mm (194)
Largeur moyenne du dôme de l'anévrisme	5,8 ± 4,5mm(185)
Taille moyenne du collet de l'anévrisme	4,3 ± 1,9mm (197)
Ratio largeur du dôme/collet	1,3 ± 0,5mm (178)
Taille de l'anévrisme	
Petit (<7 mm)	65,9% (147/223)
Moyen (7-12 mm)	13,0% (29/223)
Grand (13-24 mm)	3,1% (7/223)
Géant (>24 mm)	0,9% (2/223)
Manquant	17,0% (38/223)
Taille de l'anévrisme	
Petit (<10 mm)	76,2% (170/223)
Grand (10-25 mm)	5,8% (13/223)
Géant (>25 mm)	0,9% (2/223)
Manquant	17,0% (38/223)

Parmi les dispositifs ancillaires et complémentaires utilisés (à la discrétion du praticien), les coils sont principalement retrouvés (17,4%), suivis des ballons (15,5%).

Avant la procédure, 81% des patients étaient sous double ou triple anti-agrégation plaquettaire et 19% avaient un seul antiagrégant. Après la procédure, 98,1% avaient une double ou triple anti-agrégation plaquettaire.

Les patients sont restés en moyenne 3,2 jours à l'hôpital après la procédure.

— Sécurité

Un total de 25 évènements neurologiques d'intérêt a été rapporté chez 21 patients à 1 an de suivi. Ces évènements sont répertoriés dans le tableau ci-dessous et ne sont pas différenciés selon le dispositif.

Évènement neurologique d'intérêt à 1 an de suivi	Nombre de patients N=207
Décès	5/207 (2,4%)
— Neurologique	— 2/207 (1,0%)
— Non neurologique	— 3/207 (1,4%)
Tous les AVC	11/207 (5,3%)
<i>Causes</i>	
Ischémique	9/207 (4,3%)
Hémorragique	1/207 (0,5%)
Ischémique avec une transformation en hémorragique	1/207 (0,5%)
Indéterminée	0/207 (0,0%)
<i>Statut d'invalidité de l'AVC</i>	
Invalidant	4/207 (1,9%)
Non-invalidant	7/207 (3,4%)
<i>Sévérité de l'AVC</i>	
Majeur	6/207 (2,9%)
Mineur	5/207 (2,4%)
<i>Localisation de l'AVC</i>	
Zone vasculaire traitée	7/207 (3,4%)
Zone vasculaire non traitée	4/207 (1,9%)
Infarctus cérébral	3/207 (1,4%)
— Asymptomatique	— 3/207 (1,4%)
— Symptomatique	— 0/207 (0,0%)
Hémorragie intracrânienne	1/207 (0,5%)
— Intra-parenchymateuse	— 1/207 (0,5%)
— Intra-ventriculaire	— 0/207 (0,0%)
— Sous-arachnoïdienne	— 0/207 (0,0%)
— Sous-durale	— 0/207 (0,0%)
— Épidurale	— 0/207 (0,0%)
Accident ischémique transitoire (AIT)	5/207 (2,4%)
Déficit neurologique*	2/207 (1,0%)
Retraitement	3/207 (1,4%)

*1 patient a eu au moins 2 évènements

Les 25 évènements indésirables neurologiques d'intérêt liés au dispositif/procédure à 1 an de suivi sont rapportés dans le tableau ci-dessous. Parmi les 5 décès survenus, 2 sont d'origine neurologique. Au total, 14 évènements neurologiques d'intérêt ont été jugés liés/possiblement liés au dispositif et 14 ont été jugés liés/possiblement liés à la procédure, 6 ont entraîné le décès du patient mais aucun n'a été jugé en lien avec le dispositif.

Évènement rapportés par patient à 1 an de suivi	Imputabilité du dispositif	Imputabilité de la procédure	Évènement grave	Décès du patient
Infarctus cérébral asymptomatique	Possible	Lié	Non	Non

Évènement rapportés par patient à 1 an de suivi	Imputabilité du dispositif	Imputabilité de la procédure	Évènement grave	Décès du patient
Décès neurologique, AVC hémorragique invalidant majeur au niveau de la zone vasculaire non traitée, Hémorragie intra-cérébrale	Non lié	Possible	Oui	Oui
AIT	Possible	Lié	Non	Non
Infarctus cérébral asymptomatique	Possible	Non lié	Non	Non
AIT	Non lié	Non lié	Non	Non
AVC ischémique non invalidant majeur au niveau de la zone vasculaire non traitée	Non lié	Lié	Oui	Non
AVC ischémique non invalidant mineur au niveau de la zone vasculaire non traitée	Non lié	Lié	Non	Non
AIT	Possible	Lié	Non	Non
AVC ischémique non invalidant majeur au niveau de la zone vasculaire traitée	Possible	Non lié	Oui	Non
AIT	Possible	Lié	Non	Non
Infarctus cérébral asymptomatique	Lié	Possible	Non	Non
AVC ischémique avec transformation hémorragique invalidant majeur au niveau de la zone vasculaire traitée	Possible	Lié	Oui	Non
Déficit neurologique transitoire controlatéral	Possible	Lié	Non	Non
Déficit neurologique transitoire ipsilatéral	Non lié	Non lié	Non	Non
AVC ischémique non invalidant mineur au niveau de la zone vasculaire traitée	Possible	Lié	Oui	Non
Déficit neurologique transitoire controlatéral	Non lié	Lié	Oui	Oui
Décès non neurologique	Non lié	Non lié	Oui	Oui
AVC ischémique non invalidant mineur au niveau de la zone vasculaire traitée	Lié	Possible	Oui	Non
AVC ischémique non invalidant mineur au niveau de la zone vasculaire traitée	Possible	Non lié	Non	Non
AIT	Non lié	Non lié	Oui	Non
Décès neurologique, AVC ischémique invalidant majeur au niveau de la zone vasculaire non traitée	Non lié	Non lié	Oui	Oui
Décès non neurologique	Non lié	Non lié	Oui	Oui
AVC ischémique invalidant majeur au niveau de la zone vasculaire traitée	Lié	Non lié	Oui	Non
Décès non neurologique	Non lié	Non lié	Oui	Oui
AVC ischémique non invalidant mineur au niveau de la zone vasculaire traitée	Possible	Lié	Oui	Non

Parmi ces évènements, 15 ont été résolus mais 3 évènements ont laissé des séquelles.

— Efficacité

Occlusion de l'anévrisme

L'occlusion complète a été observée directement après le déploiement du dispositif pour 29,7% (69/232) des anévrismes. A 1 an, l'occlusion était complète pour 75,1% (130/173) des anévrismes,

pour 13,3% (23/173) un collet résiduel persistait et pour 11% (19/173), il était rapporté un anévrisme résiduel.

Retraitement de l'anévrisme

Trois anévrismes ont dû être retraités pour cause d'anévrisme résiduel.

Score mRS à 1 an

A 1 an, le score mRS était disponible pour 140 patients ; il était ≤ 2 pour 96,4% (n=135) des patients et > 2 pour 3,6% (n=5) des patients.

Il s'agit d'une analyse descriptive des patients français issus d'un registre international de surveillance post commercialisation. Les patients étaient âgés de 53 ans en moyenne, et présentant un anévrisme principalement de forme sacculaire, de petite taille et localisés dans l'artère carotide interne. Près de 39% des patients étaient asymptomatiques. Chez les patients n'ayant eu qu'une seule procédure, 10,1% ont eu un événement neurologique d'intérêt avec 5,3% d'AVC et 2,4% de décès à 1 an de suivi. L'occlusion complète de l'anévrisme a été observée dans 75,1% des cas à 1 an, le score mRS était ≤ 2 pour 95% des patients évalués pour ce critère (135/140). Cette étude comporte certaines limites : elle n'est pas exhaustive de l'ensemble des patients français implantés avec un dispositif PIPELINE FLEX (seuls les patients des centres participants à l'étude ont été analysés) et les résultats spécifiques à PIPELINE FLEX avec Shield Technology n'ont pas été individualisés. Les résultats de la cohorte globale de l'étude INSPIRE portant sur le flow diverter PIPELINE FLEX avec Shield Technology ne sont pas disponibles.

4.1.1.3 Données spécifiques

Les éléments de preuve s'appuient sur :

- La publication de Chia et al. (2022)⁸ portant sur l'étude multicentrique rétrospective SCOPE-AUS, qui a pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité du flow diverter PIPELINE FLEX avec Shield Technology dans le traitement des anévrismes non rompus ;
- La publication de Garcia-Nunez et al. (2024)⁹ portant sur une étude monocentrique rétrospective de patients présentant un anévrisme intracrânien non rompu et traité avec, soit un flow diverter PIPELINE FLEX avec Shield Technology, soit un flow diverter sans surface modifiée.

Publication de Chia et al. (2022)⁸ – Étude SCOPE-AUS

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique (3 centres australiens à haut volume d'activité) dont l'objectif est d'évaluer la sécurité et l'efficacité à long terme du dispositif PIPELINE FLEX avec Shield Technology chez les patients présentant un anévrisme intracrânien non rompu.

Méthode

⁸ Chia GS, De Villiers L, Carraro do Nascimento V, Rapier CL, Owusu MA, Lau FS, et al. Safety and clinical effectiveness of Pipeline Shield Device for intracranial aneurysms in an Australian Cohort. Stroke Vasc Interv Neurol. 2022; 2e000292

⁹ García-Núñez J, D Vera D, Ortiz AF, Rodríguez A, Lara JJ, Gomez, MJ, et al. A Study on the Efficacy and Safety of Pipeline Shield Stents and Nonmodified Surface Flow-Diverting Stents in Patients with Intracranial Aneurysms. World Neurosurg. 2024;183:e781-e786.

Les patients ont été inclus consécutivement entre mai 2015 et juin 2018. Ils étaient sous double anti-agrégation plaquettaire avant et après la procédure.

Le critère de jugement principal était le décès neurologique ou la survenue d'un évènement indésirable (EI) neurologique¹⁰ à 1 an de suivi. Le critère secondaire était l'occlusion complète de l'anévrisme jusqu'à 18 mois, évalué par un neuroradiologue indépendant. Ont également été évalués la morbidité neurologique (causant un déficit clinique résiduel ou persistant) et les complications intra ou per procédurales non neurologiques telles que la dissection vasculaire, le pseudo-anévrisme au point d'accès et l'hématome rétropéritonéal.

Résultats

Un total de 278 anévrismes a été traité chez 238 patients durant 247 procédures. L'âge moyen était de 55,8 ans et 73,1% étaient des femmes. Près de 40% des patients (89/238) présentaient 2 anévrismes ou plus et 29% (63/238) avaient un antécédent de rupture d'anévrisme. Soixante-huit patients étaient fumeurs, 52,3% présentaient une hypertension artérielle, 51,3% consommaient de l'alcool.

La majorité des anévrismes étaient localisés dans la circulation antérieure (91,8%, 255/278) et présentaient une forme sacculaire (93,9%, 261/278). Les anévrismes de la paroi latérale de l'artère carotide interne (ACI) constituaient 65,8% (183/278) des anévrismes et 15,8% (44/278) étaient des anévrismes de bifurcation distale. Un total de 58,6% (160/278) des anévrismes était de petite taille (< 7mm), 28,2% (77/278) étaient de taille moyenne (7- < 13mm), 12,5% (34/278) étaient larges (≥ 10mm) et 0,7% (2/278) étaient géants (≥ 25mm). Le diamètre moyen du collet était de 4,2mm et le diamètre moyen du sac anévrysmal était de 7,3mm. Quarante-six (16,5%) anévrismes avaient précédemment été traités.

Un total de 293 flow diverters PIPELINE FLEX avec Shield Technology ont été implantés pour 278 anévrismes, avec une moyenne de 1,05 dispositif par anévrisme et 1,23 dispositif par patient.

Le succès technique était de 97,3% (285/293), avec 8 dispositifs ayant eu des problèmes de déploiement. Ces dispositifs ont été retirés et remplacés par un nouveau flow diverter PIPELINE. Un coil a été ajouté dans près de 26% des anévrismes. Trois évènements indésirables intra procéduraux ont été rapportés sans séquelle neurologique à long terme : 2 dissections cervicales de l'ACI et 1 occlusion thromboembolique en M2/3.

– Sécurité

Sur 1 an de suivi, 14,7% (35/238) évènements neurologiques ont été rapportés, dont 23 (65,7%) complètement résolus et sans séquelle. Parmi les 12 (5%) patients présentant une morbidité neurologique permanente et une mortalité neurologique, 4 (1,7%) cas résultaient d'un infarctus cérébral dans le territoire traité et 6 (2,4 %) résultaient d'une hémorragie intracrânienne.

Évènements indésirables neurologiques survenus dans les 12 mois de suivi	Résolus N = 23/238	Morbidité neurologique N = 9/238	Décès neurologiques N= 3/238
Hémorragie cérébrale			
- Rupture d'anévrisme tardive	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,4%)
- Hémorragie intra parenchymateuse	0 (0%)	2 (0,8%)	2 (0,8%)
- Nouvelle hémorragie sous-arachnoïdienne	1 (0,4%)	1 (0,4%)	0 (0%)
Infarctus cérébral	4 (1,7%)	4 (1,7%)	0 (0,0%)
Déficit neurologique	9 (3,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

¹⁰ évènement indésirable neurologique : décès neurologique, AVC ischémique, hémorragie intracrânienne, AIT, déficit visuel, neuropathie intracrânienne et crise d'épilepsie.

Évènements indésirables neurologiques survenus dans les 12 mois de suivi	Résolus N = 23/238	Morbidité neurologique N = 9/238	Décès neurologiques N= 3/238
Accident ischémique transitoire	5 (2,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Déficit visuel	2 (0,8%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
Perturbation/scintillation visuelle	2 (0,8%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)

Un décès non neurologique a été rapporté, élevant la mortalité globale toute cause à 1,7% (n=4).

Des lésions ischémiques dans le territoire artériel traité étaient présentes chez 17 patients dont 10 étaient symptomatiques. Quatre patients ont développé des pseudo-anévrismes au niveau du site d'accès et 1 patient a présenté une hémorragie rétropéritonéale.

– Efficacité

Les données d'imagerie étaient disponibles pour 90,6% (n=252) des anévrismes. Les résultats concernant les critères d'efficacité sont présentés dans le tableau ci-dessous.

	6 mois	12 mois	18 mois / dernier suivi
Total des anévrismes suivis par imagerie	246	224	252
Taux d'occlusion complète	193 (78,5%)	207 (92,4%)	233 (92,5%)
Total des anévrismes de l'ACI suivis par imagerie	155	142	159
Nombre d'anévrismes de l'ACI avec occlusion complète	117 (75,5%)	129 (90,8%)	147 (92,5%)
Collet résiduel*	-	-	8 (3,2%)
Anévrisme restant*	-	-	11 (4,4%)
Sténose intra-stent / hyperplasie intimale <50% *	-	-	3 (1,2%)

*Données non disponibles

Deux anévrismes ont nécessité un retraitement avec un 2ème flow diverter PIPELINE FLEX avec Shield Technology.

Cette étude rétrospective simple bras rapporte à 1 an de suivi un taux de morbidité neurologique de 3,8% et de mortalité de 1,3%. Le taux d'occlusion complète à 1 an est de 92,5%. Eu égard à sa qualité méthodologiques les résultats de cette étude sont considérés par la Commission comme uniquement informatifs.

Publication de Garcia-Nunez et al. (2024)⁹

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique (Colombie) dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la sécurité des flow diverters PIPELINE FLEX avec Shield Technology et les flow diverters sans surface modifiée (anciennes générations de flow diverters), chez des patients diagnostiqués d'un anévrisme intracrânien non rompu.

Un protocole de double anti-agrégation plaquettaire était administré au patient 7 jours avant et 6 mois après la procédure.

Les critères analysés étaient les caractéristiques des patients et des anévrismes, le traitement endovasculaire, les complications associées au traitement à 6 mois et 1 an de suivi. L'occlusion de l'anévrisme

a été évaluée par l'échelle d'O'Kelly Marotta (OKM)¹¹ en post procédure et à 1 an par angiographie et à 6 mois par IRM.

Résultats

Un total de 147 patients a été inclus, avec 155 anévrismes non rompus (96 dans le groupe PIPELINE et 59 dans le groupe autres flow diverters). La moyenne d'âge des patients était de 60 ans [22-85 ans], la majorité était des femmes (81,9%) et l'hypertension artérielle était la plus fréquentes des comorbidités (47,1%). Les principales caractéristiques des patients étaient similaires, excepté sur l'hypertension artérielle.

Les caractéristiques des anévrismes étaient similaires, excepté pour la paroi de l'anévrisme.

– Taux d'occlusion

En péri-procédural, les taux d'occlusion complète de l'anévrisme était de 29,2% (28/96) pour les anévrismes traités avec PIPELINE FLEX Shield Technology et 33,9% (30/59) dans le groupe autre flow diverter. A 1 an, l'occlusion était complète pour 82,5% (66/80) des anévrismes du groupe PIPELINE FLEX avec Shield Technology et de 63% (29/46) dans le groupe autre flow diverter.

– Complications per opératoires

Complications per-opératoires	Pipeline FLEX avec Shield Technology	Autre flow diverter sans modification de surface
Complications hémorragiques	1 (1,0%)	1 (1,7%)
Complications thromboemboliques	0 (0%)	1 (1,7%)

– Complications à un an de suivi

A un an de suivi, 8 patients traités avec le dispositif PIPELINE FLEX avec Shield Technology et 5 traités avec un autre flow diverter ont eu une complication. Les principales complications étaient hémorragiques (3 dans chaque groupe).

Outre le caractère monocentrique rétrospectif, cette série comporte plusieurs autres limites : les critères de jugement ne sont pas hiérarchisés, il existe une incohérence dans les résultats fournis entre le nombre de patients et le nombre d'anévrismes, aucun calcul du nombre de sujets nécessaires n'est rapporté ne permettant pas la comparaison entre les groupes, les dénominateurs ne sont pas fournis. Par conséquent, ces résultats sont difficilement interprétables.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables survenus dans les publications de Shehata³, Vivanco-Suarez⁴, Chia⁸, Garcia-Nunez⁹ et le rapport d'étude INSPIRE sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra).

¹¹ Échelle d'O'Kelly Marotta : évalue l'occlusion de l'anévrisme intracrânien traité par dérivation endovasculaire du flux, selon le degré de remplissage angiographique (A : remplissage de l'anévrisme > 95%, B : remplissage partiel 5-95%, C : vestige d'entrée < 5%, D : aucun remplissage) et la stase de contraste (1 : pas de stase, 2 : stase modérée, 3 : stase significative).

Matériorigilance

Les données issues de la matériorigilance transmises par le demandeur rapportent entre 2019 et juin 2024 inclus :

- En France, une incidence de 4,46% d'incidents produits¹² et de 5,41% d'évènements, avec principalement des cas d'échec de l'ouverture distale ou ouverture distale incomplète (n=26) et des cas de résistance du cathéter/cathéter coincé (n=4) ;
- En Europe (hors France), une incidence de 1,93% d'incidents produits et de 3,06% d'évènements, avec principalement des cas d'échec de l'ouverture ou ouverture incomplète (ouverture distale et proximale, n=146), des cas d'absence d'ouverture ou ouverture incomplète au niveau de la section médiane (n=24) ;
- Dans le monde (hors Europe), une incidence de 2,32% d'incidents produits et de 3,65% d'évènements, avec principalement des cas d'échec de l'ouverture distale ou ouverture distale incomplète (n=765), des cas de résistance du cathéter/cathéter coincé (n=191) et des cas de complication post-implantation (n=194). Un total de 40 décès¹³ a été rapporté sur cette période.

Plusieurs informations de sécurité ont été transmises à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) par le demandeur, sur un retrait de lots concernant la gamme PIPELINE FLEX (y compris avec Shield Technology) :

- Un rappel de lots spécifiques a été émis en février 2020¹⁴. Un risque de fracture du dispositif au niveau de la partie distale pendant l'utilisation a été identifié ;
- Un rappel de lots spécifiques a été émis en juillet 2021¹⁵. Des fractures du fil de poussée au niveau de la partie distale du système de mise en place PIPELINE FLEX pendant l'utilisation ont été identifiés comme responsables de blessures graves et de décès.

4.1.1.5 Bilan des données

Par rapport à la précédente évaluation, les données suivantes ont été analysées :

- Deux méta-analyses non spécifiques rapportant des taux d'occlusion complète entre 73 et 77% environ selon la durée de suivi ;
- Le rapport final de l'analyse de la cohorte française du registre post commercialisation INSPIRE rapportant chez 207 patients 10,1% d'évènements neurologiques d'intérêt (mortalité neurologique, AVC, infarctus cérébral, hémorragie intracrânienne, AIT, déficit neurologique, recanalisation de l'anévrisme, retraitement, rupture). Le score mRS était ≤ 2 pour 95% des patients évalués pour ce critère (135/140). Cependant, cette analyse ne répond que partiellement à la demande d'étude post-inscription de la Commission formulée dans son avis du 16/07/2019, en l'absence de représentation exhaustive de tous les patients français implantés par PIPELINE FLEX. Par ailleurs, les résultats spécifiques à PIPELINE FLEX avec Shield Technology n'ont pas été individualisés.

¹² Selon Medtronic, les incidents produits sont les dispositifs pour lesquels un évènement de matériorigilance a été rapporté. Ce taux est celui remonté à l'ANSM. Toutefois, plusieurs évènements (ou conséquences techniques selon le demandeur) peuvent avoir lieu pour un même dispositif.

¹³ Les décès ont été retirés des évènements rapportés car sont la conséquence d'évènements

¹⁴ ANSM. Information de sécurité sur les stents intracrâniens (flow diverter) PIPELINE FLEX (y compris PIPELINE FLEX avec Shield technology) (R2002991) – Medtronic [\[lien\]](#) [consulté le 10/09/2024]

¹⁵ ANSM. Information de sécurité sur les stents intracrâniens (flow diverter) PIPELINE FLEX (y compris PIPELINE FLEX avec Shield technology) (R2114839) – Medtronic [\[lien\]](#) [consulté le 10/09/2024]

- Deux séries de cas spécifiques à PIPELINE FLEX avec Shield Technology observationnelles, rétrospectives dont l'une, multicentrique, rapporte 14,7% d'évènements neurologiques à 1 an de suivi et un taux d'occlusion complète de 92,4%. Les résultats de la 2ème publication sont difficilement interprétables au vu de sa faible qualité méthodologique.
- La matériovigilance ne relève aucun nouveau signal.

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 Organisation¹⁶ recommandent, compte tenu du risque (risque procédural (5 – 50 %) versus risque de rupture spontanée (0 - 10 %)) et du bénéfice (espérance de vie avec ou sans déficit mineur), que la décision de traiter ou non le patient soit prise en prenant compte les facteurs liés au patient (tabagisme, âge, rupture d'un autre anévrisme), les facteurs liés à l'anévrisme (taille, localisation) et le risque lié à l'intervention ; la décision de traiter un patient, doit être fondée dans le cadre d'une discussion multidisciplinaire (classe III, niveau C). Ces recommandations se fondent notamment sur les résultats de l'étude ISUIA qui mettent 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 recommandations¹⁷ 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 américaines¹⁸ 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

¹⁶ 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

¹⁷ 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.

¹⁸ 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

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

Au total, les données fournies montrent l'intérêt de PIPELINE FLEX avec Shield Technology dans le traitement des anévrismes intracrâniens non rompus.

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 ISUIA¹⁹ (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])²⁰. Ce chiffre tend à augmenter avec l'âge, en cas de prédisposition familiale ou en cas

¹⁹ 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.
²⁰ 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.

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 plus²¹.

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 antérieure²².

4.2.3 Impact

Le stent flow-diverter PIPELINE FLEX avec Shield Technology répond à un besoin déjà couvert chez les patients ayant un anévrisme non rompu pouvant être traités par des traitements endovasculaires ou par un traitement chirurgical, au vu de la présence d'autres stents flow-diverters inscrits sur la LPPR.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

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

4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service rendu (SR) est suffisant pour le renouvellement d'inscription de PIPELINE FLEX avec Shield Technology sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande le maintien d'une inscription sous nom de marque dans 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).

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.

5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

²¹ 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.

²² 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

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.

PIPELINE FLEX avec Shield Technology 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 PIPELINE FLEX avec Shield technology est IRM compatible sous conditions. Les conditions de sécurité émises par le fabricant sont les suivantes :

- Champ magnétique statique de 3 T ou moins,
- Champ de gradient spatial de 720 Gauss/cm ou moins,
- Taux d'absorption spécifique (TAS) maximum moyenné sur l'ensemble du corps de 4,0 W/kg pendant 15min de balayage.

Lors des tests non cliniques, le dispositif a produit une élévation de température inférieure à 0,6°C à un TAS maximum moyenné sur l'ensemble du corps de 4,0 W/kg évaluée par calorimétrie pendant 15 minutes d'examen par RM dans un scanner RM MR 750 GE Signa 20.0 de 3 T.

Selon les tests non cliniques du dispositif de 5,0mm à l'aide de vues standard, l'artefact maximum correspondant au scénario le plus défavorable était < à 4mm lors d'une exposition à 3 T.

La Commission souligne l'importance 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.

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-cnedimts [consulté le 22/10/2024]

6. Amélioration du Service rendu (ASR)

6.1 Comparateurs retenus

Les comparateurs retenus sont les autres stents intracrâniens auto-expansibles à largage contrôlé (dit flow-diverters) inscrits sur la LPPR.

6.2 Niveau d'ASR

Les données cliniques disponibles ne permettent pas la comparaison de PIPELINE FLEX avec Shield Technology avec les autres flow diverters.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du (ASR V) de PIPELINE FLEX avec Shield Technology par rapport aux autres stents intracrâniens auto-expansibles à largage contrôlé (dit flow-diverters) inscrits sur la LPPR.

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 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 PIPELINE FLEX avec Shield Technology 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 confondus) posés entre 2019 et 2023 est décrit dans le tableau ci-dessous.

	2019	2020	2021	2022	2023
Nombre total de flow-diverters	614 à 857	927 à 1152	1207 à 1531	1093 à 1444	1185 à 1554

Afin de préserver l'anonymat des informations diffusées, pour les codes pour lesquels moins de 11 unités ont été prises en charge par année, « 1 à 10 », et non une valeur exacte, a été indiqué. Ainsi, pour les codes concernés, une valeur minimum de 1 et une valeur maximum de 10 ont été ajoutées au total par année, donnant lieu à des fourchettes et non à une valeur exacte dans le tableau ci-dessus.

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 (en cas de reprise ou en présence de plusieurs anévrismes).

En l'absence de données épidémiologiques spécifiques à l'indication retenue, la population cible du flow-diverter PIPELINE FLEX avec Shield Technology ne peut être estimée. A titre d'information, la population de patients traités par flow-diverters augmente depuis 2019 et est, au maximum, de 1 500 patients en 2023.