

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****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 14 janvier 2025

Faisant suite à l'examen du 17 décembre 2024, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 14 janvier 2025.

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	Autres stents intracrâniens auto-expansibles à largage contrôlé (dit flow diverters) inscrits sur la LPPR
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA 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 16/01/2024, les données suivantes ont été analysées : Données non spécifiques : L'étude post-inscription FRED-EPI (protocole et rapport final) spécifique de FRED et FRED JR chez 135 patients inclus dans 13 centres de neuroradiologie interventionnelle en France suivi en moyenne 16 mois.
Éléments conditionnant le Service attendu (SA) – Spécifications techniques – Modalités de prescription et d'utilisation	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. 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	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 FRED X 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	5
1.4 Revendications du demandeur	5
2. Historique du remboursement	6
3. Caractéristiques du produit	6
3.1 Marquage CE	6
3.2 Description	6
3.3 Fonctions assurées	7
3.4 Actes associés	7
4. Service attendu (SA)	7
4.1 Intérêt du produit	7
4.2 Intérêt de santé publique	18
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	19
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	19
5.1 Spécifications techniques minimales	19
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	19
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	20
6.1 Comparateurs retenus	20
6.2 Niveau d'ASR	21
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	21
8. Durée d'inscription proposée	21
9. Population cible	21

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 – janvier 2025

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

Modèles	Descriptif des produits	Références
FRED X Système 21 (36 fils internes)	diam 2,50	XFRED2508 XFRED2509 XFRED2510 XFRED2511 XFRED2512 XFRED2513 XFRED2514 XFRED2515 XFRED2516 XFRED2517 XFRED2518 XFRED2519 XFRED2520 XFRED2521 XFRED2522 XFRED2523 XFRED2524 XFRED2525 XFRED2526
FRED X Système 21 (36 fils internes)	diam 3,00	XFRED3009 XFRED3010 XFRED3011 XFRED3012 XFRED3013 XFRED3014 XFRED3015 XFRED3016 XFRED3017 XFRED3018 XFRED3019 XFRED3020 XFRED3021 XFRED3022 XFRED3023 XFRED3024 XFRED3025 XFRED3026 XFRED3027
FRED X Système 27 (48 fils internes)	diam 3,50	XFRED3507 XFRED3509 XFRED3511 XFRED3513 XFRED3516 XFRED3524 XFRED3536
FRED X Système 27 (48 fils internes)	diam 4,00	XFRED4007 XFRED4009 XFRED4012 XFRED4014 XFRED4017

		XFRED4026 XFRED4038
FRED X Système 27 (48 fils internes)	diam 4,50	XFRED4508 XFRED4511 XFRED4513 XFRED4518 XFRED4524 XFRED4528 XFRED4539
FRED X Système 27 (48 fils internes)	diam 5,00	XFRED5009 XFRED5011 XFRED5014 XFRED5019 XFRED5026 XFRED5029
FRED X Système 27 (48 fils internes)	diam 5,50	XFRED5514 XFRED5519 XFRED5526

Les 2 premiers chiffres de chaque référence correspondent au diamètre et les 2 derniers à la longueur utile du stent.

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande d'inscription concerne les indications retenues par la CNEDiMTS dans son avis du 16 janvier 2024 relatif à FRED X :

« *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. »

1.4.2 Comparateurs revendiqués

Le demandeur revendique « *les autres flow diverters actuellement pris en charge sur la LPPR* ».

1.4.3 ASA revendiquée

Le demandeur revendique « *une ASA de niveau V par rapport aux autres flow diverters actuellement pris en charge sur la LPPR* ».

2. Historique du remboursement

Dans son avis du 16 mars 2021¹, la Commission s’est prononcée pour un service attendu (SA) insuffisant de FRED X en l’absence de données cliniques spécifiques. Dans son avis du 16 janvier 2024², la Commission s’est prononcée pour un service attendu (SA) suffisant de FRED X. Le dispositif FRED X n’est à ce jour pas inscrit sur la LPP.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe III, Marquage CE obtenu selon les modalités de la directive 93/42/CE ou directive 90/385/CEE (notification par organisme DQS Medizinprodukte GmbH (n°0297)) dont l’échéance initiale était le 26/05/2024. Marquage CE prorogé selon les dispositions transitoires prévues au règlement (EU) 2017/745 modifié, sous réserve de respecter les conditions de l’article 120.3 quater du règlement (EU) 2017/745.

3.2 Description

Le flow diverter FRED X est un stent intracrânien auto-expansible constitué des éléments suivants :

- Une endoprothèse auto-expansible tressé en nitinol à cellules fermées, traitée en surface avec le copolymère PMEA-co (APMA), et montés sur un cathéter dit « de largage » ;
- 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. 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, dont l’objectif technique serait d’améliorer la navigation dans les vaisseaux grâce à son pouvoir lubrifiant.

La répartition des tailles des mailles des dispositifs dans l’ensemble des gammes FRED/FRED JR/FRED X 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	

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

² FRED X. Avis de la CNEDiMTS du 16/01/2024 https://www.has-sante.fr/jcms/p_3498449/fr/fred-x

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

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 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 de l'avis précédemment émis par la commission

Dans son avis du 16/03/2021 relatif à FRED X, la Commission s'était prononcée pour un service attendu insuffisant en l'absence de données cliniques spécifiques. Dans son avis du 16/01/2024, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant sur la base des éléments suivants :

- Etude FRESH (Vollherbst et al., 2023), spécifique de FRED X, multicentrique rétrospective non comparative ayant observé avec un recul moyen de 7 mois l'évolution de 164 anévrismes non rompus traités avec FRED X chez 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.

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

4.1.1.2 Données non spécifiques

Étude post-inscription FRED-EPI (protocole V1.0 du 25/11/2019, plan d'analyse statistique V1 du 04/10/2022, rapport final V1 du 29/02/2024 fournis) spécifique à FRED et FRED JR

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective multicentrique.

L'objectif principal de cette étude est de déterminer le taux cumulé de morbi-mortalité post-procédure et à 1 an, défini comme le pourcentage de patients présentant un décès neurologique ou un accident vasculaire cérébral ipsilatéral majeur dans la prise en charge en vie réelle des anévrismes intracrâniens en France.

Les patients inclus consécutivement dans l'étude présentent un ou plusieurs anévrismes intracrâniens, nécessitant l'utilisation d'un ou plusieurs stents intracrâniens et traités par le dispositif FRED ou FRED JR.

Le critère de jugement principal est le taux cumulé de morbi-mortalité (TCMM) observé jusqu'à 1 an après la procédure, défini comme le pourcentage de patients présentant un décès neurologique ou un accident vasculaire cérébral (ischémique ou hémorragique) ipsilatéral majeur jusqu'à un an après la fin de la procédure, évalué par un neuroradiologue indépendant. Un AVC majeur est défini comme un AVC toujours présent cliniquement après 7 jours, et correspondant à une augmentation du score NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scales*) supérieure ou égale à 4. Le score NIHSS a été évalué par le médecin investigateur ou un neurologue chez tous les patients à l'inclusion et à la suite d'un accident vasculaire cérébral (AVC).

Une analyse de sensibilité utilisant une procédure d'imputation des données manquantes par la méthode LOCF « *Last Observation Carry Forward* » devait être réalisée si plus de 10% des données étaient manquantes pour un des critères principaux.

Les critères de jugement secondaires sont les suivants : l'évolution du score de Rankin modifié, jusqu'à 1 an après la procédure (taux de patients ayant un score mRS >2, s'il était ≤ 2 avant traitement ; taux de patients ayant un score mRS augmentant de 1 ou plus, s'il était >2 avant traitement ; taux de patients ayant une occlusion complète selon la classification de Raymond-Roy, 1 an après la procédure) ; taux et type de retraitement de l'anévrisme, 1 an après la procédure ; description de la population rejointe.

Tous les événements rapportés par les centres participant devaient être évalués par un neuroradiologue indépendant.

L'étude a été proposée à tous les centres ayant référencé le dispositif FRED/FRED JR. Une liste des centres refusant de participer à l'étude mais ayant utilisé le dispositif FRED/FRED JR pendant la période d'inclusion a été mise en place décrivant le motif de non-participation.

Le calcul du nombre de sujets nécessaires est calculé avec un taux cumulé de morbi-mortalité (critère principal) attendu de 8%, avec un taux de perdus de vue estimé à 10%, un risque de première espèce à 5% et un intervalle de confiance à 95%. Ainsi, le protocole a prévu d'inclure N = 138 patients. Le nombre de patients maximum par centre est limité à 25. Lorsque le nombre de patients nécessaire est atteint, les centres ne devaient plus inclure de patients (registre de non-inclusion). Tout patient pour lequel un dispositif FRED/FRED JR avait été inséré au point de ponction dans l'intention de traiter devait être inclus dans l'analyse du critère principal. Une sous-population pour laquelle au moins un dispositif FRED/FRED JR a été implanté au cours de la procédure devait être également analysée. Un patient pour lequel un FRED/FRED JR avait été inséré au point de ponction mais finalement non implanté, devait être suivi pour une raison d'évaluation de la tolérance, jusqu'à sa sortie d'hôpital, et inclus dans l'analyse principale.

Résultats

Seize centres sur 37 centres français de neuroradiologie ont accepté de participer à l'étude FRED EPI. Vingt centres ont référencé le dispositif FRED/FRED JR. Parmi les centres ayant refusé de participer à l'étude, 4 centres ont posé des dispositifs FRED ou FRED JR (8 dispositifs pour l'un d'entre eux, et 2 dispositifs dans chacun des autres centres). Sur les seize centres ayant participé à l'étude, 2 centres n'ont finalement posé aucun dispositif FRED et FRED JR sur la période d'inclusion et un centre a utilisé deux dispositifs FRED et FRED JR mais n'a pas pu inclure les patients dans l'étude car ces patients n'ont pas été traités pendant la période d'activation du centre. Treize (13) centres ont donc participé à l'étude sur les 20 centres ayant référencé FRED et FRED JR parmi 37 centres français de neuroradiologie.

La représentativité des centres de l'étude FRED-EPI par rapport à l'ensemble des centres de neuro-radiologie interventionnelle est décrite dans le rapport d'étude en termes de répartition entre les établissements privés à but lucratif/privés à but non lucratif/public, universitaire/non-universitaire. En revanche, des différences sont observées en termes de localisation des centres inclus par rapport à l'ensemble des centres de neuroradiologie interventionnelle.

Les patients de l'étude FRED-EPI ont été inclus sur une période allant de juin 2020 à janvier 2022. Au total, 135 patients ont été inclus dans 13 centres de neuroradiologie interventionnelle en France. 4 (3%) patients perdus de vue sont sortis prématurément de l'étude et 4 (3%) sont décédés. Le suivi moyen est de $15,3 \pm 4,9$ mois [0,1 ; 32,0] après la procédure. La visite à long terme a été réalisée en moyenne à 16 mois.

Sur les 230 patients sélectionnés pour être traités par FRED ou FRED JR, 95 patients (soit 41,3%) n'ont pas été inclus dans l'étude et ont été inscrits dans le registre de non-inclusion : patients traités après que le nombre maximum de patients dans l'étude était atteint (40%), patients non informés de l'étude (29%), patients auxquels le médecin n'a pas souhaité proposer l'étude (11%), patients ayant eu un dispositif en extra-crânien, un stent non implanté ou une procédure d'urgence (7%), et une raison inconnue (13%).

L'âge moyen des patients était de $53,9 \pm 12,2$ ans avec une médiane à 54,0 ans. 81,5% des patients étaient des femmes ; 31,1% des patients présentaient un antécédent d'hypertension, 30,4% des patients présentaient un antécédent de tabagisme et 17,0% avaient eu des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients selon le rapport FRED-EPI

Caractéristiques	Valeurs/Effectifs	Pourcentage
Age moyen en années	53,9 $\pm$ 12,2	
Genre		
Femme	110	81,5%
Homme	25	18,5%
Antécédents médicaux		
Hypertension	42	31,1%
Tabagisme	41	30,4%
Accidents vasculaires hémorragiques	23	17,0%
Antécédents familiaux d'anévrisme	14	10,4%
Diabète	8	5,9%
Accidents vasculaires ischémiques	7	5,2%
Accidents ischémiques transitoires (AIT)	5	3,7%
Polykystose rénale	3	2,2%
Score mRS		
0 – aucun symptôme	108	80,0%
1 – pas d'incapacité en dehors des symptômes : activité et autonomie conservées	19	14,1%
2 – handicap faible : incapable d'assurer les activités habituelles mais autonome	6	4,4%
3 – handicap modéré : besoin d'aide mais marche possible sans assistance	1	0,7%

4 – handicap modérément sévère : marche et gestes quotidiens impossibles sans aide	1	0,7%
Score NIHSS		
Considéré à 0	129	95,6%
0	1	0,7%
1	1	0,7%
2	2	1,5%
3	1	0,7%
Donnée manquante	1	

L'évaluation neurologique à l'inclusion montrait un score mRS de 0 chez 80% des patients, et un score NIHSS considéré à 0 dans 95,6% des cas.

Le nombre d'anévrismes traités était de 154 car 121 (89,6%) patients avaient un seul anévrisme cible, 9 (6,7%) avaient 2 anévrismes cibles, 4 (3%) avaient 3 anévrismes cibles et 1 (0,7%) avait 4 anévrismes cibles.

Les anévrismes étaient sacculaires dans 126 (81,8%) cas. La taille moyenne de l'anévrisme était d'environ 6 mm en hauteur et 6 mm en largeur. La taille moyenne du collet était égale à 4,4 mm et le ratio sac/collet est inférieur à 2 dans 134 (87,6%) cas. Les anévrismes ont été précédemment traités dans 27 (17,5%) cas (coiling pour 70,4%, dispositif intra-sacculaire pour 18,5%, stent + coiling ou flow diverter pour 11,1%). Les anévrismes étaient précédemment rompus dans 22 (14,3%) cas, dont 4 (2,6%) rompus récemment (moins de 2 semaines avant la procédure). 2,6% des anévrismes étaient pris en charge en phase aigüe (dont 2/4 étaient rompus). Les anévrismes étaient principalement localisés dans la circulation antérieure (134/154 ; 87,0%).

Tableau 2 : Caractéristiques des anévrismes selon le rapport final FRED-EPI

Caractéristiques	Valeurs/Effectifs	Pourcentage	Min	Max
Type d'anévrisme				
Sacculaire	126	81,8%	NA.	NA.
Fusiforme	9	5,8%	NA.	NA.
Disséquant	6	3,9	NA.	NA.
Blister-like	1	0,6	NA.	NA.
Autre	12	7,8%	NA.	NA.
Taille de l'anévrisme				
Hauteur, (mm) (moyenne ± e.t.)	6,1 ± 4,2	NA.	1,5	24,0
Largeur, (mm) (moyenne ± e.t.)	6,0 ± 4,3	NA.	1,0	27,0
Collet, (mm) (moyenne ± e.t.)	4,4 ± 2,0	NA.	1,0	12,0
Ratio sac/collet calculé				
Ratio < 2	134	87,6%	NA.	NA.
Ratio ≥ 2	19	12,4%	NA.	NA.
Données manquantes	1	NA.	NA.	NA.
Petit anévrisme (< 10 mm)	135	87,7%	NA.	NA.
Anévrisme large [10 et 25 mm]	17	11,0%	NA.	NA.

Anévrisme géant (≥ 25 mm)	2	1,3%	NA.	NA.
Artère parente				
Diamètre distal, (mm) (moyenne $\pm$ e.t.)	3,1 $\pm$ 0,8	NA.	1,1	5,1
Diamètre proximal, (mm) (moyenne $\pm$ e.t.)	3,7 $\pm$ 0,9	NA.	1,3	5,4
Retraitement d'un anévrisme précédemment traité	27	17,5%	NA.	NA.
Coiling	19	70,4%	NA.	NA.
Flow-disrupteur intrasacculaire	5	18,5%	NA.	NA.
Autre (stent + coil ou flow diverter)	3	11,1%	NA.	NA.
Anévrisme précédemment rompu	22	14,3%	NA.	NA.
Anévrisme rompu en phase aiguë	4	2,6%	NA.	NA.
Localisation de l'anévrisme				
Circulation antérieure	134	87,0%	NA.	NA.
Artère cérébrale antérieure	10	6,5%	NA.	NA.
Artère communicante antérieure	9	5,8%	NA.	NA.
Artère cérébrale moyenne	7	4,5%	NA.	NA.
Bifurcation carotidienne	6	3,9%	NA.	NA.
Artère carotide interne supraclinoïde	77	50,0%	NA.	NA.
Artère carotide interne caverneuse	20	13,0%	NA.	NA.
Artère carotide interne pétreuse	5	3,2%	NA.	NA.
Circulation postérieure	20	13,0%	NA.	NA.
Terminaison basilaire	1	0,6%	NA.	NA.
Tronc basilaire	2	1,3%	NA.	NA.
Artère cérébrale postérieure	3	1,9%	NA.	NA.
Artère cérébelleuse postéro-inférieure	6	3,9%	NA.	NA.
Artère cérébelleuse supérieure	1	0,6%	NA.	NA.
Artère vertébrale	7	4,5%	NA.	NA.

Cent-quarante-huit (148) stents ont été utilisés, dont 9 n'ont pas été implantés dont 2 ne se sont pas déployés. Cent-trente-neuf (139) stents ont été implantés pour traiter les 154 anévrismes dont 105 FRED (75,5%) et 34 FRED JR (24,5%).

Sept stents ne se sont pas déployés spontanément mais se sont déployés correctement après angioplastie seule (1 ; 14,3%), après une angioplastie et une thrombo-aspiration (2 ; 28,6%), après utilisation d'un microcathéter ou du cathéter guide pour ouvrir le stent (4 ; 57,1%). Dans 135 procédures (97,8%), l'accès fémoral a été privilégié. Certains anévrismes (39/154 ; 25,3%) ont été traités avec d'autres dispositifs : dans 38 cas (97,4%) avec des coils et dans 1 cas (2,6%) avec un stent additionnel.

Durant la procédure, la majorité des patients (123/138 procédures ; 89,1%) ont reçu au moins un traitement antiplaquettaire ou anticoagulant : de l'héparine pour 120 procédures (87,0%) et/ou de l'aspirine par voie intraveineuse ou intra-artérielle pour 102 procédures (73,9%). Les traitements concomitants ont également été décrits (entre autres : presque 50% des patients ont reçu un traitement contre la douleur, 31% contre l'hypertension, 18,5% contre hyperlipidémie).

52/154 anévrismes (33,8%) étaient occlus complètement à la fin de la procédure, et 87/154 étaient toujours résiduels (56,5%).

Tableau 3 : caractéristiques des procédures selon le rapport final FRED-EPI

Caractéristiques	Valeurs/Effectifs n=135	Pourcentage
Nombre d'anévrismes traités avec au moins un FRED	154/154	100,0%
Nombre de stents utilisés	148	
Nombre de stents implantés	139/148	93,9%
Nombre de stents non implantés	9/148	6,1%
Raisons de non-pose de certains stents :		
Mauvais choix de taille de stent	4/148	2,7%
Echec de déploiement lors de la pose	2/148	1,4%
Procédure stoppée avant la fin	1/148	0,7%
Cause inconnue	2/148	1,4%
Modèle de stent implanté :		
FRED	105/139	75,5%
FRED JR	34/139	24,5%
Autre dispositif implanté	39/154	25,3%
Coils	38	97,4%
Autre stent	1	2,6%
Traitement antiagrégant ou antiplaquettaire pendant la procédure (N=138 procédures)	123	89,1%
Degré d'occlusion en fin de procédure (N=154 anévrismes)		
Occlusion complète (Raymond I)	52	33,8%
Collet résiduel (Raymond II)	15	9,7%
Anévrisme résiduel (Raymond III)	87	56,5%
Perméabilité de l'artère parente à la fin de la procédure		
Aucune sténose	152	98,7%
Sténose mineure (<50%)	2	1,3%

Critère de jugement principal

Le taux cumulé de morbi-mortalité, défini comme le pourcentage de patients présentant un décès neurologique ou un accident vasculaire cérébral (ischémique ou hémorragique) ipsilatéral majeur jusqu'à un an après la fin de la procédure (suivi moyen de 16 ± 4 mois), est de 4,4% (6/135).

Six patients répondant au critère de jugement principal ont présenté un évènement de type AVC ischémique ou hémorragique majeur :

- 3 patients en sont décédés
- 3 patients ont présenté un évènement grave (infirmité permanente) dont
- 1 évènement lié à la procédure, au dispositif FRED et à la pathologie de l'étude

- 1 évènement lié à la procédure, au dispositif FRED, à la pathologie de l'étude et au traitement concomitant (double anti-agrégation plaquettaire)
- 1 évènement lié à la pathologie de l'étude et au retraitement de l'anévrisme cible.

Critère de jugement secondaires

Le score mRS a été évalué à chaque suivi des patients sur toute la population incluant les patients décédés considérés comme ayant un score mRS de 6 (135 patients en post-procédure et 131 patients au suivi moyen de 16 mois). Les données manquantes n'ont pas été remplacées. Au suivi de 16,0 mois en moyenne après la procédure, 5,3% (IC95% : [2,17 -10,70]) des patients (7/131) présentaient une évolution défavorable du score mRS (4 patients avaient un score mRS de 0 en pré-procédure et sont décédés au cours de l'étude, 1 patient avait un score mRS de 0 en pré-procédure et avait un score mRS à 4 suite à un AVC hémorragique, 1 patient avait un score mRS de 2 en pré-procédure et avait un score mRS à 4 suite à un AVC hémorragique et 1 patient avait un score mRS de 2 en pré-procédure et avait un score mRS à 3 au suivi moyen de 16 mois). La majorité des patients évalués en post-procédure (83,7%) et au suivi long-terme (79,4%) présentaient un score mRS de 0. A la sortie d'hôpital, 5 (3,7%) patients avaient un score mRS supérieur à 2 et au suivi moyen de 16 mois, 7 (5,3%) patients avaient un score mRS supérieur à 2.

Les taux d'occlusion complète et d'occlusion adéquate sont de 75,5% et 87,8% respectivement au suivi moyen de 16 mois.

Le taux de retraitement des anévrismes au suivi final était de 1,9% (3/154) ; IC 95% : [0,4 – 5,6]).

Évènements indésirables

Au total, 113 évènements indésirables chez 79 (58,5%) patients ont été déclarés. Parmi ces événements, 18 ont été reclassés comme n'étant pas des événements indésirables par l'expert. 75,2% des événements étaient résolus sans séquelle et 20,3% ont entraîné une morbidité permanente (guérison avec séquelles ou non résolu) : 5 accidents vasculaires cérébraux ischémiques (dont un décrit dans le critère de jugement principal, les autres étant des AVC ischémiques mineurs ou controlatéraux), 2 accidents vasculaires cérébraux hémorragiques (décrits dans le critère de jugement principal), 10 autres événements neurologiques (céphalées, troubles visuels, neuropathies périphériques, troubles sensitifs), 1 événement cardiaque, 1 événement musculosquelettique, 2 événements constitutionnels, 1 événement vasculaire et 2 cancers. Quatre (4 ; 3%) événements ont conduit au décès du patient.

Trente-sept (32,7%) des événements indésirables étaient graves. Ils ont concerné 30 patients (22,2%). Douze patients (8,9%) ont présenté un événement grave lié à la procédure et/ou au dispositif. Deux patients (1,5%) ont présenté une morbidité permanente ou fatale liée au dispositif, trois patients (2,2%) ont présenté une morbidité permanente ou fatale liée à la procédure, quatre patients (3,0%) ont présenté une morbidité permanente ou fatale liée au dispositif et à la procédure (dans tous les cas, les événements étaient également liés à la pathologie à l'étude).

Tableau 4 : évènements indésirables d'après le rapport final FRED-EPI

	TOTAL (N=113)
Moment de survenue – n (%)	
Per-procédure (le jour de la procédure)	23 (20,4%)
Post-procédure	90 (79,6%)
Impact clinique – n (%)	

Asymptomatique	18 (15,9%)
Symptomatique	95 (84,1%)
Intensité – n (%)	
Légère	29 (25,7%)
Modérée	38 (33,6%)
Sévère	46 (40,7%)
Imputabilité – n (%)	
Dispositif	17 (15,0%)
Procédure	47 (41,6%)
Pathologie à l'étude	47 (41,6%)
Traitement concomitant	20 (17,7%)
Dispositif ancillaire	2 (1,8%)
Maladie concomitante	27 (23,9%)
Autre imputabilité	13 (11,5%)
Inconnue	16 (14,2%)
Issue – n (%)	
Guérison sans séquelle	85 (75,2%)
Guérison avec séquelles	7 (6,2%)
Non résolu	17 (15,0%)
Décès	4 (3,5%)
Inconnue	ND
Évènement grave – n (%)	37 (32,7%)
Critère de gravité – n (%)	
Décès	4 (3,5%)
Déficit permanent	10 (8,8%)
Mise en jeu du pronostic vital	5 (4,4%)
Anomalie congénitale	ND
Hospitalisation / Prolongation d'hospitalisation	18 (15,9%)

Au total, sur une période allant de juin 2020 à janvier 2022, 135 patients sur les 230 patients sélectionnés pour être traités par FRED ou FRED JR ont été inclus dans 13 centres sur 20 centres ayant référencé FRED et FRED JR parmi les 37 centres de neuroradiologie interventionnelle en France.

La représentativité des centres participant à l'étude FRED-EPI par rapport à l'ensemble des centres français est argumentée dans le rapport final fourni, bien que ces résultats ne soient pas exhaustifs de l'ensemble des patients pour lesquels les flow diverters FRED et FRED JR ont été utilisés.

Cent-trente-neuf (139) stents ont été implantés pour traiter les 154 anévrismes dont 105 FRED (75,5%) et 34 FRED JR (24,5%). Les résultats ne sont pas individualisés entre FRED et FRED JR. Le suivi moyen était d'environ 16 mois.

Les patients étaient âgés de 54 ans en moyenne, et présentaient un anévrisme principalement de forme sacculaire (81,8%), et étaient principalement localisés dans la circulation antérieure (87,0%).

Leur taille moyenne était d'environ 6 mm en hauteur et 6 mm en largeur, avec un collet de 4,4 mm (ratio sac/collet est inférieur à 2 dans 87,6% des cas). Ils ont été précédemment traités dans 17,5% des cas, et étaient précédemment rompus dans 14,3% des cas. Quatre anévrismes (2,6%) ont été pris en charge en phase aigüe.

Le rapport final de l'étude post-inscription FRED-EPI rapporte un taux de 4,4%⁴ de patients présentant un décès neurologique ou un accident vasculaire cérébral (ischémique ou hémorragique) ipsilatéral majeur. Au suivi moyen de 16,0 mois, 79,4% des patients présentaient un score mRS de 0. Un événement indésirable a été déclaré chez 79 (58,5%) patients, dont 12 patients (8,9%) avec un événement grave lié à la procédure et/ou au dispositif. Compte tenu du risque procédural connu (cf. place dans la stratégie thérapeutique), les événements indésirables graves identifiés dans cette étude ne constituent pas un signal d'alerte.

La revue non spécifique Waqas et al. (2022)⁵ n'a pas été retenue par la commission. En effet, sur les 22 études sélectionnées, la majorité étaient de faible niveau de preuve (caractère rétrospectif, très faible nombre de patients). Dans le précédent avis de la commission relatif à FRED et FRED JR, 5 de ces études étaient non retenues du fait de leur faiblesse méthodologique (Mohlenbruch et al.⁶, Luecking et al.⁷ Manzato et al.⁸, Drescher et al.⁹, Kocer et al.¹⁰) et 3 études y étaient déjà analysées et détaillées (Killer-Oberpfalzer et al.¹¹, Mohlenbruch et al.¹², Pierot et al.^{13,14}).

4.1.1.3 Données spécifiques

Aucune nouvelle donnée spécifique n'a été fournie par le demandeur depuis l'avis du 16 janvier 2024.

4.1.1.4 Événements indésirables

⁴ Taux de morbi-mortalité = pourcentage de patients présentant un décès neurologique ou un accident vasculaire cérébral (ischémique ou hémorragique) ipsilatéral majeur jusqu'à un an après la fin de la procédure.

⁵ Waqas M, Dossani RH, Alkhalidi M, Neveu J, Cappuzzo JM, Lim J, Khan A, Lazarov V, Monteiro A, Davies JM, Siddiqui AH, Levy EI. Flow redirection endoluminal device (FRED) for treatment of intracranial aneurysms: A systematic review. Interv Neuroradiol. 2022 Jun;28(3):347-357. doi: 10.1177/15910199211027991. Epub 2021 Jun 30. PMID: 34192977; PMCID: PMC9185102.

⁶ Möhlenbruch MA, Herweh C, Jestaedt L, et al. The FRED flow-diverter stent for intracranial aneurysms: clinical study to assess safety and efficacy. AJNR Am J Neuroradiol 2015; 36: 1155–1161.

⁷ Luecking H, Engelhorn T, Lang S, Goelitz P, Kloska S, Roessler K, Doerfler A. FRED Flow Diverter: A Study on Safety and Efficacy in a Consecutive Group of 50 Patients. AJNR Am J Neuroradiol. 2017 Mar;38(3):596-602.

⁸ Manzato LB, Santos RB, Teixeira DO, Mesquita Filho PM, Azambuja ND Jr, Frighetto L, Vanzin JR. Initial Experience with a Flow Redirection Endoluminal Device Stent-A Brazilian Multicenter Study. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018 Aug;27(8):e158-e164

⁹ Drescher F, Weber W, Berlis A, et al. Treatment of intra- and extracranial aneurysms using the flow-redirection endoluminal device: multicenter experience and follow-up results. AJNR Am J Neuroradiol 2017; 38: 105–112.

¹⁰ Kocer N, Islak C, Kizilkilic O, Kocak B, Saglam M, Tureci E; Flow Re-direction Endoluminal Device in treatment of cerebral aneurysms: initial experience with short-term follow-up results. J Neurosurg. 2014 May;120(5):1158-71

¹¹ Killer-Oberpfalzer M, Kocer N, Griessenauer CJ, et al. European multicenter study for the evaluation of a dual-layer flow-diverting stent for treatment of wide-neck intracranial aneurysms: the European flow-redirection intraluminal device study. AJNR Am J Neuroradiol 2018; 39: 841–847

¹² Möhlenbruch MA, Kizilkilic O, Killer-Oberpfalzer M, et al. Multicenter experience with FRED Jr flow re-direction endoluminal device for intracranial aneurysms in small arteries. AJNR Am J Neuroradiol 2017; 38: 1959–1965

¹³ Pierot L, Spelle L, Berge J, et al. Feasibility, complications, morbidity, and mortality results at 6 months for aneurysm treatment with the flow re-direction endoluminal device: report of SAFE study. J NeuroIntervent Surg 2018; 10: 765–770.

¹⁴ Pierot L, Spelle L, Berge J, et al. SAFE study (safety and efficacy analysis of FRED embolic device in aneurysm treatment): 1-year clinical and anatomical results. J NeuroIntervent Surg 2019; 11: 184–189.

Matériorigilance

Les données issues de la matériovigilance spécifiques à FRED X (48 fils) transmises par le demandeur rapportent entre 2020 et le 16/02/2024 rapportent :

- Dans le monde (hors Europe), 0,78% d'évènements cumulés rapportés au cumul d'unités distribuées dont des évènements dont la description n'est pas disponible (61,5%), non décrit par le fabricant avec dysfonctionnement du dispositif (11,5%) et expansion incomplète du stent après implantation (27%)
- En Europe (hors France), 0,47% d'évènements cumulés rapportés au cumul d'unités distribuées, dont des évènements dont la description n'est pas disponible (55%), expansion incomplète du stent après implantation (18%), fil de pose pris dans le stent lors de la rétraction (9%), impossibilité de recapturer le stent dans le microcathéter (9%), parésie du bras gauche, de la jambe gauche et hémiparésie faciale (4,5%), accident vasculaire cérébral ischémique (4,5%).

Les données issues de la matériovigilance spécifiques à FRED X (36 fils) transmises par le demandeur rapportent entre 2020 et le 16/02/2024 rapportent :

- Dans le monde (hors Europe), 1,91% d'évènements cumulés rapportés au cumul d'unités distribuées dont des évènements dont la description n'est pas disponible (81%), fil de pose pris dans le stent lors de la rétraction (19%).
- En Europe (hors France), 0,46% d'évènements cumulés rapportés au cumul d'unités distribuées dont des évènements dont la description n'est pas disponible (80%), parésie post-interventionnelle de la main droite et aphasie (20%).

4.1.1.5 Bilan des données

Lors de la dernière évaluation, dans son avis FRED X du 16 janvier 2024, la CNEDiMTS a subordonné le renouvellement d'inscription du flow diverter FRED X à la transmission des résultats de l'étude observationnelle relative aux dispositifs antérieurs de la gamme FRED et FRED JR.

Cette étude post-inscription FRED-EPI, non spécifique de FRED X, a été fournie. Les résultats de cette étude rapportent des données concernant la sécurité, l'efficacité et la description de la pratique clinique concernant les dispositifs FRED et FRED JR.

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.

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 Organisation*¹⁵ 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 recommandations¹⁶ 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 américaines¹⁷ 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.

Les flow diverters ont une place dans la prise en charge des anévrismes intracrâniens non rompus, pour les anévrismes avec un risque de rupture spontanée estimé supérieur au risque de la procédure 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. Compte tenu du risque procédural, la commission souligne l'importance de cette estimation du risque par une concertation multidisciplinaire.

Conclusion sur l'intérêt du produit

La Commission considère que les données fournies confirment l'intérêt du flow diverter FRED dans les indications retenues lorsque le risque de rupture spontanée est estimé supérieur au risque de la procédure dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire.

¹⁵ 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

¹⁶ 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.

¹⁷ 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

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 ISUIA¹⁸ (*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])¹⁹. 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 plus²⁰.

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 antérieure²¹.

4.2.3 Impact

Le flow diverter FRED X 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.

¹⁸ 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.

¹⁹ 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.

²⁰ 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.

²¹ 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

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 le renouvellement d'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 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 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.

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 :

- 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 dispositif FRED 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 dispositif 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 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).²²

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateurs retenus

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

²² 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 17/12/2024]

6.2 Niveau d'ASR

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

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration (ASR V) de FRED X 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 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 confondus)²³ 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.

²³ Flow diverters pris en charge par l'Assurance Maladie entre 2019 et 2023, à savoir ceux des gammes PIPELINE, SURPASS, SILK, FRED, PHENOX et DERIVO

Le nombre de flow diverters implantés a augmenté 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 FRED X 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.