

Surveillance renforcée des stents intracrâniens Flow Diverter

Jun 2018

Table des matières

Liste des acronymes.....	2
Introduction.....	3
1. Description des stents Flow Diverter et de leur place sur le marché.....	4
1.1. Stents présents sur le marché.....	4
1.2. Caractéristiques techniques	4
1.3. Volumes de distributions	4
1.4. Prise en charge par l'Assurance Maladie.....	5
2. Evaluation des dossiers techniques.....	5
2.1. Données réglementaires	5
2.2. Données précliniques.....	5
2.3. Données cliniques	6
3. Taux de morbidité, de mortalité et d'occlusion complète de l'anévrisme.....	6
4. Registre Diversion	8
5. Matéiovigilance	9
6. Campagne d'inspection des fabricants	10
Conclusion.....	11
Bibliographie.....	13

Liste des acronymes

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des autres produits de santé

AIT : Accident Ischémique Transitoire

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CNEDiMITS : Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé

HAS : Haute Autorité de Santé

Marquage CE : Marquage de Conformité Européenne

PMCF: Post-Market Clinical Follow-up

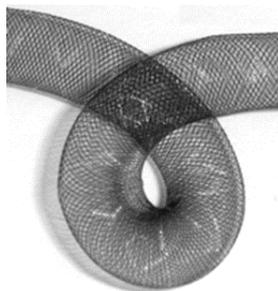
Post-CE : Postérieur au marquage CE

Pré-CE : Antérieur au marquage CE

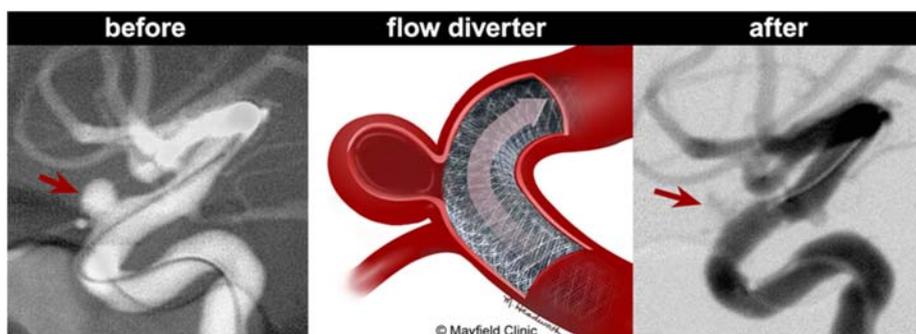
SFNR : Société Française de Neuro-Radiologie

Introduction

L'évolution technologique des stents a permis de disposer depuis début 2008 de nouveaux stents intracrâniens dits « Flow Diverter » présentant un maillage environ 3 fois plus dense que les stents intracrâniens traditionnels. Ce maillage dense redirige le flux sanguin de manière plus importante dans l'artère porteuse et perturbe le flux sanguin intra-anévrismal conduisant à la formation d'un thrombus. Leur apparition a permis de traiter certains types d'anévrismes (géants, fusiformes) parfois difficiles à traiter avec les méthodes conventionnelles.



Un anévrisme artériel est une dilatation arrondie d'une artère. Un anévrisme intracrânien est en général développé sur une bifurcation artérielle. On lui décrit un sac, la poche anévrismale, et un collet, ou zone d'insertion sur l'artère porteuse. Le diamètre d'un anévrisme intracrânien varie de 3 à 30 millimètres. On parle d'anévrisme géant lorsque le diamètre est supérieur à 25 millimètres. Les anévrismes les plus fréquents ont environ 5 à 8 mm de diamètre. Les anévrismes intracrâniens peuvent prendre différentes formes, les plus connus étant les sacculaires (en forme de sac) et les fusiformes (sans collet). Les techniques de traitement des anévrismes les plus courantes et anciennes sont le clipping chirurgical, l'occlusion endovasculaire par coils, avec gonflement d'un ballon concomitant (remodeling) ou avec stent intracrânien de rétention.



La détermination de la place à accorder aux stents Flow Diverter dans le traitement des anévrismes intracrâniens est rendue difficile du fait d'une connaissance imparfaite de l'histoire naturelle de la maladie, du manque de données cliniques recueillies sur ces stents et des niveaux différents d'expérience et d'appréciation des praticiens qui posent ces stents.

C'est pourquoi, depuis 2010, l'ANSM exerce une surveillance particulière de ces dispositifs médicaux. Cette surveillance a donné lieu à l'actualisation du point d'information disponible sur le site internet de l'agence en septembre 2013 avec notamment la diffusion d'un message adressé aux centres utilisateurs. En complément, l'Agence a entamé en 2015 un contrôle du marché qui a consisté à demander certaines données du dossier de conception aux industriels concernés.

1. Description des stents Flow Diverter et de leur place sur le marché

1.1. Stents présents sur le marché

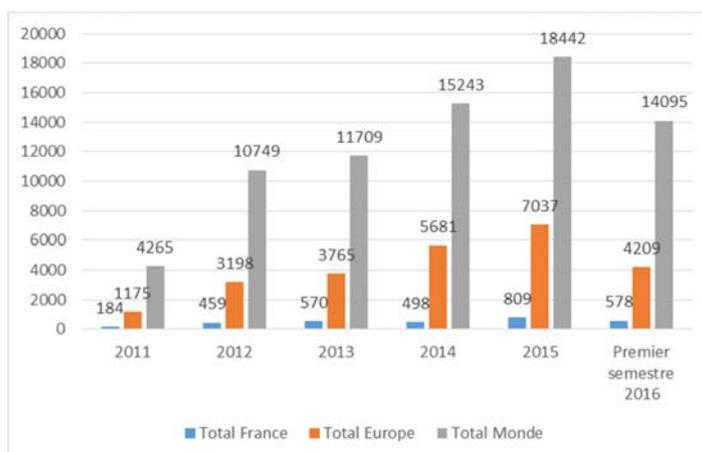
Cinq stents intracrâniens Flow Diverter sont référencés en Europe et dans le monde. Il s'agit donc d'un marché relativement confidentiel. Trois sont fabriqués en Europe (Silk+, p64 et FRED) et ont respectivement été mis en service sur le marché français par Balt Extrusion (fabricant situé en France) en 2008, par Phenox (Allemagne) en 2013 et par Microvention (France) en 2013 également. Les deux autres sont fabriqués aux Etats-Unis (Pipeline et Surpass) et ont respectivement été mis en service sur le marché français par EV3 (Medtronic) en 2010 et par Stryker Neurovascular en 2013. Suite à l'identification d'un problème concernant le revêtement du système de libération du stent Pipeline, Medtronic a pris la décision d'arrêter la commercialisation de ce stent en mars 2017, tout en continuant la distribution des stents Pipeline Flex et Pipeline Shield, non concernés par ce problème.

1.2. Caractéristiques techniques

Chacun des cinq stents présente un design spécifique. Ainsi, le nombre, la taille, les matériaux et la conception des fils de tressage, les matériaux et structures radio-opaques, les conceptions des extrémités distales et proximales, les systèmes de déploiement ainsi que la possibilité de récupérer tout ou partie du stent préalablement déployé sont autant d'éléments les différenciant. Concernant la stérilisation, quatre des stents Flow Diverter concernés par ce rapport sont stérilisés à l'oxyde d'éthylène. Le cinquième est stérilisé par irradiation de faisceaux d'électrons.

1.3. Volumes de distributions

Selon les données fournies par les fabricants, les volumes de distribution des stents Flow Diverter en France sont en augmentation depuis 2011 (184 unités distribuées) jusqu'en 2015 (809 unités distribuées). Au niveau européen, les volumes de distribution des stents Flow Diverter augmentent d'année en année. 1175 unités ont été distribuées en 2011 pour atteindre un total de 7037 unités en 2015. Au niveau mondial, les volumes de distribution des stents Flow Diverter croissent d'année en année également. 4265 unités ont été distribuées en 2011 pour atteindre un total de 18442 en 2015. La distribution des stents Flow Diverter en France en 2015 représentait donc 11,5% de la distribution européenne et 4,4% de la distribution mondiale.



1.4. Prise en charge par l'Assurance Maladie

A la date de rédaction de ce rapport, seuls les stents Pipeline Flex et Surpass Streamline sont pris en charge par l'Assurance Maladie. Le stent Pipeline a été pris en charge en son temps mais ne l'est plus aujourd'hui de facto, ce stent n'étant plus distribué par Medtronic depuis mars 2017.

Les stent FRED et p64 ne sont pas pris en charge par l'Assurance Maladie. Aucune demande de prise en charge n'a été adressée à la Haute Autorité de Santé (HAS) par Microvention et Phenox.

Conformément à l'avis de la CNEDiMITS du 22 septembre 2015, les stents Pipeline ont été pris en charge avec une durée d'inscription de 5 ans dans le traitement des anévrismes intracrâniens non rompus, sacciformes ou fusiformes, dont le diamètre du sac anévrisimal était supérieur à 15 mm et inaccessibles aux thérapies actuelles (traitement endovasculaire par confinement de microspires associé ou non à une technique d'aide à la mise en place (stents intracrâniens) ou utilisation d'un ballon temporaire ou traitement chirurgical) du fait de ses caractéristiques morphologiques ainsi que dans le traitement des anévrismes déjà traités ayant une recanalisation non rompue du sac anévrisimal mesurant plus de 7 mm de diamètre et non accessible à un traitement conservateur. L'amélioration du service attendu avait été cotée mineure par rapport à l'abstention thérapeutique. Les conditions de prise en charge par l'Assurance Maladie du Pipeline Flex sont similaires à celles du Pipeline sus explicitée à ceci près que son amélioration du service attendu a été cotée mineure par rapport au stent Pipeline et non par rapport à l'abstention thérapeutique.

Le stent Silk+ n'est pas pris en charge par l'Assurance Maladie. Une demande de prise en charge a été adressée à la HAS mais celle-ci a considéré le service attendu du dispositif comme insuffisant, argumentant que l'intérêt thérapeutique du déviateur de flux Silk+ ne peut être établi dans les indications revendiquées au vu des données disponibles, que l'intérêt de santé publique du déviateur de flux Silk+ dans les indications revendiquées ne peut être établi et que le déviateur de flux Silk+ répond à un besoin déjà couvert.

Conformément à l'avis de la CNEDiMITS du 24 mars 2015, le stent Surpass Streamline est pris en charge par l'Assurance Maladie avec une durée d'inscription de 3 ans dans les mêmes conditions de traitement que les stents Pipeline et Pipeline Flex. L'amélioration du service attendu a été cotée mineure par rapport à l'abstention thérapeutique.

2. Evaluation des dossiers techniques

2.1. Données réglementaires

Les cinq fabricants de stents Flow Diverter (dispositifs médicaux de classe III, règle 8) sont à jour de leurs obligations réglementaires au regard de la communication à l'ANSM, conformément au décret n°2002-1221 du 30/09/02. Ils ont tous obtenu le marquage CE dans l'indication du traitement des anévrismes intracrâniens. Seul le stent Silk+ présentait une différence d'utilisation jusque fin 2017. Jusqu'à cette date, le marquage CE de ce stent imposait l'utilisation concomitante de spirales d'embolisation (coils).

2.2. Données précliniques

Deux stents présentent des données précliniques complètes (nombreux tests réalisés sur produit fini).

Deux autres ont des données précliniques dont certaines concernent des dispositifs équivalents fabriqués par leur propre fabricant.

Le cinquième stent présente assez peu de données précliniques spécifiques. Son évaluation préclinique s'appuie essentiellement sur des données de la littérature. Le fabricant revendique à ce jour que les matériaux utilisés sont connus et, qu'après plusieurs années d'utilisation du dispositif qui permettent de disposer d'un recul suffisant, aucun risque lié à l'évaluation préclinique de ce dispositif médical n'a été mis en évidence.

2.3. Données cliniques

Les données cliniques fournies par les fabricants dans le cadre du contrôle de marché sont hétérogènes :

- Un des stents ne présente aucune donnée clinique spécifique pré-CE. Son évaluation clinique repose sur des données cliniques spécifiques toutes post-market (plusieurs études bien décrites).
- Pour un autre stent, aucune donnée clinique spécifique pré-CE n'a été présentée. Le marquage CE de ce dispositif repose sur une équivalence d'indication, sans démonstration d'équivalence technique. Aucun essai clinique spécifique n'a été réalisé. Néanmoins, le fabricant revendique deux analyses cliniques rétrospectives ainsi qu'une expérience clinique avec ce stent sur 370 cas basée sur l'utilisation de plus de 660 stents et a décidé de mettre en place un Post-Market Clinical Follow Up (PMCF) sous la forme d'un registre international multicentrique (nombre de centres supérieur à 20) avec 400 patients inclus jusque juin 2018, suivis à 12 mois et avec une fin d'étude à 48 mois.
- Pour un autre stent, il existe de nombreuses études cliniques spécifiques pré-CE et post-market avec un nombre correct de patients et un suivi à court, moyen et long terme (jusqu'à 5 ans). Il s'agit du dossier de conception le plus complet parmi les cinq stents Flow Diverter étudiés dans ce rapport.
- Pour un autre stent, aucune donnée clinique spécifique pré-CE n'a été présentée. Son évaluation clinique repose sur deux études spécifiques post-market (dont l'une sur une version antérieure du stent). Les stents Flow Diverter du fabricant font l'objet d'un suivi particulier de l'ANSM depuis plusieurs années. Plusieurs échanges ont eu lieu avec la compagnie notamment au sujet du suivi clinique du stent qui ont donné lieu à la transmission de données complémentaires. L'attention du fabricant a été attirée quant à la nécessité de poursuivre la consolidation de ces données.
- Pour le dernier stent, il existe quatre études cliniques spécifiques pré-CE (deux études avec peu de patients (10 et 12)) et post-market (2 études avec un nombre correct de patients (37 et 165)) avec un suivi à 6 mois.

3. Taux de morbidité, de mortalité et d'occlusion complète de l'anévrisme

L'analyse des taux de morbidité et de mortalité au travers des données fournies par les fabricants a été complexe. En effet, les différents taux annoncés dépendent de nombreux paramètres des études et revues cliniques menées pour chacun des stents (nombre de patients, localisation des anévrismes, délais de suivi (post-opératoire, 6 mois, 12 mois...), taille des anévrismes, utilisation concomitante ou pas de coils...). Ces données fournies par les fabricants ne permettent donc d'avancer que des intervalles larges de valeurs : taux de morbidité de 1 à 9%, taux de mortalité de 1 à 9% et taux d'occlusion complète de l'anévrisme de 13 à 94%. Ces taux n'ont aucune valeur statistiquement significative.

Compte-tenu de ce qui précède, il apparaît indispensable de comparer ces intervalles à ceux issus des deux méta-analyses de référence publiées en 2013 par Brinjikji et Arrese dans le traitement des anévrismes intracrâniens auxquelles on peut ajouter celle de Rouchaud et al. publiée en 2015 qui est une revue systématique de l'efficacité globale des traitements endovasculaires dans le traitement des anévrismes blister-like rompus (qui représentent 0,9% à 6,5% des anévrismes rompus) dans laquelle figure une analyse de sous-groupe comparant la sécurité et l'efficacité du traitement des stents Flow Diverter avec les autres techniques de reconstruction. Bien que ces méta-analyses ne soient pas irréprochables d'un point de vue statistique, il est intéressant de pouvoir se référer à d'autres valeurs reconnues comme pertinentes. Les résultats issus des méta-analyses de Brinjikji et Arrese apportent les taux suivants : taux de morbidité de 5,7 à 9,0% à court terme (en post-opératoire), de 4 à 7% à moyen terme (environ 6 mois après l'implantation) et de 1,1 à 4,0% à plus long terme (au-delà de 8,5 mois après l'implantation), taux de mortalité de 1,7 à 3,8% à court terme, de 3 à 6% à moyen terme et de 0,2 à 2,3% à plus long terme et taux d'occlusion anévrismale de 70 à 81% à 6 mois et de 72,1 à 80,2% à 9 mois.

Dans la conclusion de la méta-analyse de Arrese et al., les auteurs mentionnent qu'une étude (en cours à l'époque), l'étude FIAT (Flow Diversion in Intracranial Aneurysm Treatment), comparant la sécurité et l'efficacité des stents Flow Diverter versus les traitements alternatifs comme le clipping chirurgical et le coïling endovasculaire pourrait donner des informations sur la réelle valeur de l'utilisation des stents Flow Diverter dans le traitement des anévrismes intracrâniens. Cette étude, qui était une étude tendant à démontrer la supériorité des stents Flow Diverter, est aujourd'hui terminée, a été publiée en 2016 par Raymond et al. et rapporte, pour l'ensemble des patients ayant reçu un stent Flow Diverter, un taux de mortalité attribué à la procédure ou au dispositif médical de 9,3%, un taux de morbidité de 5,3% et un taux d'occlusion complète de l'anévrisme de 58,7%. L'étude a été arrêtée pour des raisons de sécurité, le seuil de sécurité prédéfini pour démontrer la supériorité ayant été atteint. A noter néanmoins que la comparaison des deux bras randomisés (« Best Standard Option » vs « Flow Diversion »), sans tenir compte des patients inclus dans un registre à part (patients pour lesquels aucune autre alternative qu'un stent Flow Diverter n'était envisageable), ne fait pas apparaître de différence significative des taux de mortalité, morbidité et d'occlusion complète de l'anévrisme entre les deux bras. Les auteurs concluent que les stents Flow Diverter n'ont pas été aussi sécuritaires et efficace qu'attendus (supériorité) et que plus d'essais randomisés sont nécessaires pour déterminer leur rôle dans le traitement des anévrismes.

Pour le traitement des anévrismes blister-like rompus, la méta-analyse de Rouchaud et al. publiée en 2015 indique que les patients traités avec des stents Flow Diverter ont eu des taux plus élevés d'occlusion complète à moyen et long terme que ceux traités avec d'autres techniques de reconstruction (90,8% vs 69,7%, $p = 0,005$). Les taux de morbidité peropératoire étaient similaires dans le groupe Flow Diverter comparés au groupe des autres techniques de reconstruction non Flow Diverter (12,6% vs 13,2%, $p = 0,64$). La mortalité peropératoire était de 8,7% (IC 95%, 2,1%-15,2%) dans le groupe Flow Diverter contre 7,2% (IC 95%, 3,5%-15,9%) dans le groupe des autres techniques de reconstruction non Flow Diverter ($p = 0,46$).

Ces taux sont à comparer au taux de l'étude ISUIA (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;362(9378):103-10). Dans la cohorte de patients traités dans cette étude, le taux de morbi-mortalité totale à un an, incluant les décès et handicaps (mesurés par un Score de Rankin compris entre 3 et 5, ou la présence de symptômes cognitifs), était de 12,6% après traitement chirurgical et de 9,8% après traitement par voie endovasculaire, stents Flow Diverter exclus (ils n'existaient pas encore).

Les données fournies par les fabricants, les trois méta-analyses de référence et l'étude FIAT, de part l'amplitude de leur plage de valeurs, ne permettent pas d'obtenir des valeurs statistiquement significatives des taux de morbi-mortalité et d'occlusion complète après traitement par stent Flow Diverter et ne permettent donc pas de conclure précisément à leur sujet.

4. Registre Diversion

Afin de préciser ces taux de morbi-mortalité et d'occlusion complète dans le traitement des anévrismes par stent Flow Diverter, la Société Française de Neuro-Radiologie (SFNR) a mis en place un registre national. L'ANSM a appuyé ce projet notamment par l'envoi d'une communication aux établissements de soin. Ce registre, appelé registre « Diversion », était une étude française post-market, multicentrique et prospective orientée vers la sécurité incluant tous les patients traités par stents Flow Diverter en France entre octobre 2012 et février 2014. 34 centres français ont participé à l'étude. L'objectif principal de l'essai était d'évaluer la morbidité permanente et la mortalité à 12 mois, imputables à la procédure, au dispositif ou aux deux.

Des résultats préliminaires ont été présentés lors du Congrès de la SFNR en mars 2017.

408 interventions ont été réalisées entre les 8 octobre 2012 et 7 février 2014, avec l'utilisation de 481 stents Flow Diverter, sur 395 patients et 473 anévrismes.

La majorité des anévrismes traités (59,1%) étaient des anévrismes à collet large, 46% des anévrismes traités mesuraient moins de 5 mm et peu d'anévrismes étaient géants (1,3% étaient supérieurs à 25 mm).

44 patients ont été exclus des analyses de morbi-mortalité car non compliant au protocole ou du fait de données manquantes sur leur suivi ou parce qu'ils sont décédés pour une raison non attribuée ni au DM ni à la procédure ou parce qu'ils ont été perdus de vue. Le nombre de ces patients perdus de vue au cours de l'étude est relativement faible (5,6%). A ce nombre s'ajoute le nombre de patients qui n'ont pu être analysés car il manquait des données sur leur suivi dans le registre (5,3%). Au total, 11% des patients inclus n'ont pu être analysés. En l'absence de données permettant de décrire ces patients, il est difficile d'estimer l'impact de leur non prise en compte sur les résultats de l'étude.

Les 351 patients restants (représentant 408 anévrismes) ont été suivis au moins 12 mois.

Sur les 12 premiers mois de suivi de ces 408 anévrismes, on a observé :

- 13 décès au total dont 5 décès post-procédure attribués à la procédure (3) ou aux dispositifs médicaux (2) en per ou post-opératoire, soit un taux de mortalité global de 3,2% et un taux de mortalité attribué de 1,2% à 12 mois après l'intervention ;
- Un taux de morbidité sévère de 5,9% (événements indésirables graves permanents (non résolus à un an) attribués à la procédure ou aux dispositifs médicaux) ;
- un taux d'occlusion complète de 82%.

Le point fort de l'étude Diversion repose sur la taille de la cohorte étudiée : 395 patients inclus versus 70 en moyenne dans la littérature. Cette large cohorte a permis de fournir des estimations de morbi-mortalité et d'occlusion complète de l'anévrisme plus précises que celles fournies par les fabricants ou les autres études disponibles dans la littérature.

Le deuxième intérêt de l'étude Diversion est de fournir des données de description des anévrismes traités par les stents Flow Diverter en France, données non connues précédemment.

Une publication présentant les résultats définitifs du registre Diversion est attendue.

5. Matériorigilance

Le nombre de signalements reçus par l'Agence depuis 2011 figure dans le tableau ci-après (décompte arrêté au 1^{er} novembre 2017) :

Année	Nombre de signalements de matériovigilance reçus par l'ANSM
2011	3
2012	7
2013	8
2014	9
2015	13
2016	28
2017 – au 1 ^{er} novembre	24
TOTAL	96

Il est à noter que sur les trois dernières années, environ 84% de ces signalements sont rapportés à l'ANSM par les fabricants, contre 16% qui proviennent des établissements de santé.

De manière générale, on note une tendance à la hausse du nombre d'incidents rapportés chaque année à l'Agence. Ceci peut s'expliquer par plusieurs facteurs :

1. L'augmentation de la part des stents de type flow diverter dans le traitement des anévrismes intra-crâniens, donc du nombre de ces stents utilisés chaque année, et par conséquent du nombre d'incidents se rapportant à ces stents ;
2. Le rachat de certaines sociétés à l'origine de la mise sur le marché de ces stents (Surpass, EV3/Covidien) par de plus grandes structures (Stryker, Medtronic) ;
3. Une tendance à la déclaration plus systématique après que certains de ces fabricants ont été reçus à l'Agence au début de l'année 2014 dans le cadre du lancement de cette démarche de suivi rapproché des stents de type Flow Diverter.

On peut par ailleurs dégager deux grands types d'incidents parmi les signalements remontés :

1. Les incidents peropératoires, de type « défaut d'ouverture du stent », ou « difficulté de progression du stent dans le microcathéter, ou du microcathéter dans l'artère ». Ils peuvent avoir des conséquences graves (perforation de l'artère, hémorragie sous-arachnoïdienne, etc.) mais sont le plus souvent inhérents à la technique, et grandement dépendants des caractéristiques anatomiques du patient (artères tortueuses, sténosées, etc.). A ce jour, quelle que soit la marque considérée, aucun défaut répétitif d'un stent Flow Diverter n'a été mis en évidence. Des investigations sont toutefois en cours pour ce qui concerne une marque de stent, suite à la déclaration depuis début 2016 de 10 cas de défaut de déploiement du stent en sa partie distale, qui n'ont cependant pas entraîné de conséquences autre qu'un allongement du temps opératoire.
2. Les incidents post-opératoires, le plus souvent entre 1 et 7 jours après la pose du stent. Ces incidents sont souvent très graves (conséquences neurologiques, décès). La cause ne peut pas toujours en être retrouvée, mais ils demeurent le plus souvent inhérents à la technique. Les cas de thrombose intra-stent, en particulier, qui peuvent être à l'origine d'AVC ischémiques, dépendent très grandement du traitement médicamenteux pris par le patient. A ce jour, il a été objectivé un cas où un accident ischémique avait été provoqué par un défaut mécanique d'un stent (affaissement radial du stent). Toutefois, après réunion avec la société et analyse des tests de résistance mécanique réalisés en fabrication, il a été conclu qu'il s'agissait d'un cas isolé, et aucune mesure de sécurité sanitaire n'a été prise à l'encontre de ces stents.

Par ailleurs, suite à la déclaration depuis fin 2016 de 6 cas de ralentissement per ou post-opératoire du flux sanguin sur un des stents, le plus souvent en raison de thromboses intra-stent, l'ANSM a convoqué la société

en mai 2017. Des éléments d'investigations, comprenant notamment des tests de thrombogénicité ainsi qu'un suivi mondial trimestriel de ce type d'incident, ont été demandés au fabricant. Les investigations sont toujours en cours à la date de rédaction de ce rapport, bien que l'absence de nouveaux cas signalés en France depuis février 2017 (et un taux mondial observé de 1%) tendent à se révéler rassurants.

L'analyse des incidents de matériovigilance issus de la base de données de l'ANSM n'a à ce jour pas donné lieu à la prise de mesures de sécurité sanitaire sur les stents de type Flow Diverter, que ce soit à titre individuel, ou à titre collectif.

Par les données du registre Diversion, il apparaît que plusieurs cas d'accidents vasculaires cérébraux et de décès sont survenus dans le cadre de la pose de ces stents et qu'ils n'ont pas été systématiquement signalés en matériovigilance. Ce constat peut laisser supposer une sous-déclaration par les établissements concernés. Des messages rappelant l'obligation de déclaration des incidents graves à l'ANSM avaient été transmis aux centres poseurs par l'ANSM et la SFNR, en particulier le message adressé aux centres utilisateurs de septembre 2013.

Au niveau international, l'ANSM a interrogé ses homologues européens en 2012 pour connaître les éventuels incidents répertoriés dans d'autres pays : aucun des états membres interrogés n'a signalé de problématique particulière au sujet des stents Flow Diverter. Depuis cette enquête, l'ANSM n'a pas eu connaissance de mesures prises à l'encontre de ces dispositifs médicaux par une autre autorité compétente.

6. Campagne d'inspection des fabricants

Une campagne d'inspections, qui entre dans le cadre de la surveillance renforcée des stents Flow diverter par l'ANSM, a été réalisée par la Direction de l'inspection de l'ANSM, entre avril et novembre 2017, chez quatre fabricants de stents Flow Diverter : Microvention, Stryker, Phenox et Medtronic. Les inspections menées dans le cadre de cette campagne n'ont pas donné lieu à des suites administratives particulières. Balt Extrusion, qui met également sur le marché ce type de dispositif, n'a pas été inspecté dans le cadre de cette campagne, dans la mesure où ce fabricant a fait l'objet d'inspections récentes.

Un rapport de synthèse de cette campagne d'inspections sera publié en 2018 sur le site de l'ANSM.

Conclusion

Dans un marché relativement confidentiel, cinq stents intracrâniens Flow Diverter sont référencés en Europe et dans le monde dans le traitement des anévrismes intracrâniens. Les stents Silk+, p64 et FRED sont fabriqués en Europe et ont été mis en service sur le marché français en 2008 et 2013. Les deux autres (Pipeline et Surpass) sont fabriqués aux Etats-Unis et ont été mis en service sur le marché français en 2010 et 2013. Depuis l'apparition des stents Flow Diverter, leurs volumes de distribution augmentent d'année en année, que ce soit en France, en Europe ou dans le monde. En 2015, la distribution des stents Flow Diverter en France (809 unités) représentait 11,5% de la distribution européenne et 4,4% de la distribution mondiale. Si en apparence, les cinq stents Flow Diverter se ressemblent (stent intracrânien avec un maillage très dense), ils présentent néanmoins un design spécifique.

Les cinq stents Flow Diverter sont marqués CE dans l'indication du traitement des anévrismes intracrâniens. Leurs fabricants sont à jour de toutes leurs obligations réglementaires. A noter une particularité relative au stent Silk+ dont la notice d'instruction mentionne qu'il doit être implanté en concomitance avec des spirales d'embolisation et dont l'utilisation sans spirale d'embolisation est donc sous l'entière responsabilité du praticien.

La quantité et la qualité des données précliniques disponibles ne sont pas homogènes selon les dossiers étudiés dans le cadre du contrôle de marché objet de ce rapport. Deux stents présentent des données précliniques complètes, spécifiques, deux autres présentent des données précliniques spécifiques et non spécifiques et un autre des données issues principalement de la littérature. Concernant les données cliniques, seulement deux stents présentent des données cliniques spécifiques pré-CE. En revanche, tous les dossiers présentent des données cliniques spécifiques post-market sous la forme d'études mises en place dans le cadre d'un Post-Market Clinical Follow-up (PMCF). L'analyse de toutes ces données, tant précliniques que cliniques, n'a pas nécessité de demande de mise en conformité, ni d'actions complémentaires auprès des fabricants.

Les données dont disposent les fabricants ne leur permettent pas de fournir des estimations précises en termes d'indicateurs de sécurité (taux de morbidité et de mortalité) et d'efficacité (taux d'occlusion complète de l'anévrisme). Du côté de la littérature, deux méta-analyses publiées en 2013 par Brinjikji et Arrese apportent des taux avec des intervalles de valeurs légèrement plus précis : taux de morbidité de (5,7-9,0%) à court terme (en post-opératoire), (4-7%) à moyen terme (environ 6 mois après l'implantation) et (1,1-4,0%) à plus long terme (au-delà de 8,5 mois après l'implantation), taux de mortalité de (1,7-3,8%) à court terme, (3-6%) à moyen terme et (0,2-2,3%) à plus long terme et taux d'occlusion anévrismale de (70-81%) à 6 mois et (72,1-80,2%) à 9 mois. Une autre étude, l'étude FIAT, rapporte, à 3 mois ou plus après l'intervention, pour l'ensemble des patients ayant reçu un stent Flow Diverter, un taux de mortalité attribué à la procédure ou au dispositif médical de 9,3%, un taux de morbidité de 5,3% et un taux d'occlusion complète de l'anévrisme de 58,7%. Les taux rapportés dans la littérature sont donc extrêmement variables.

Afin de préciser ces taux de morbi-mortalité et d'occlusion complète dans le traitement des anévrismes par stent Flow Diverter, la Société Française de Neuro-Radiologie (SFNR) a mis en place un registre national. L'ANSM a appuyé ce projet. Ce registre, appelé « Diversion », était une étude française post-market, multicentrique et prospective orientée vers la sécurité incluant tous les patients traités par stents Flow Diverter en France entre octobre 2012 et février 2014. L'étude Diversion est l'une des plus grosses études réalisées sur les stents Flow Diverter (près de 400 patients) et conclut, à 12 mois après l'intervention, à des taux de mortalité attribué à la procédure ou au dispositif médical de 1,2%, de morbidité sévère de 5,9% (événements indésirables graves permanents (non résolus à un an) attribués à la procédure ou au dispositif médical) et d'occlusion complète de 82%. Elle apporte un autre enseignement important sur la taille des anévrismes effectivement traités par les stents Flow Diverter.

Ces dispositifs font l'objet d'un suivi particulier dans le cadre de la matériovigilance. L'analyse des incidents rapportés à l'ANSM n'a pas mis en évidence de problématique particulière à ce jour. Ces incidents restent néanmoins sous surveillance attentive de l'agence. Par ailleurs, environ 80% des incidents signalés à l'ANSM proviennent des fabricants. Si cela tend à montrer un suivi important de ces DM sensibles par les

industriels, une remontée plus importante d'informations par les professionnels de santé reste indispensable pour compléter les données de matériovigilance dont dispose l'ANSM. L'attention des établissements de santé est donc attirée sur l'obligation de déclarer à l'ANSM sans délai¹ tout incident ou risque d'incident grave (ruptures d'anévrisme, thromboses, AVC, AIT...) pour lesquels l'imputabilité de l'événement au dispositif médical ne peut être écartée.

Pour compléter l'évaluation des dossiers technique des produits, une campagne d'inspections a été réalisée par la Direction de l'inspection de l'ANSM, entre avril et novembre 2017, chez quatre fabricants de stents Flow Diverter : Microvention, Stryker, Phenox et Medtronic. Les inspections menées dans le cadre de cette campagne n'ont pas donné lieu à des suites administratives particulières. Balt Extrusion, qui met également sur le marché ce type de dispositif, n'a pas été inspecté dans le cadre de cette campagne, dans la mesure où ce fabricant a fait l'objet d'inspections récentes.

Au total, la surveillance renforcée des stents Flow Diverter effectuée par l'ANSM entre les années 2010 et 2015 (incluses) a permis de disposer de plus de données en termes de sécurité et d'efficacité de ces dispositifs médicaux. Il n'a pas été mis en évidence de problématique particulière justifiant la prise de mesures de police sanitaire.

Concernant la pratique clinique, malgré l'accumulation des données recueillies sur les stents Flow Diverter ces dernières années, la détermination de la place à leur accorder dans le traitement des anévrismes intracrâniens reste difficile du fait d'une connaissance toujours imparfaite de l'histoire naturelle de la maladie, des niveaux différents d'expérience et d'appréciation des praticiens qui posent ces stents. Initialement, les stents Flow Diverter avaient été conçus pour traiter les anévrismes géants (supérieurs à 25 mm) qui restent finalement assez rares. Néanmoins, les conclusions du registre Diversion montrent qu'ils sont beaucoup utilisés aujourd'hui dans le traitement des anévrismes de petite taille (moins de 5 mm) en contradiction avec les conditions de prise en charge par l'Assurance Maladie, l'indication de remboursement des deux stents Flow Diverter remboursés à ce jour par la collectivité se limitant à des anévrismes de taille supérieure à 15 mm et non accessibles à un traitement conservateur. De plus, l'ANSM attire l'attention des sociétés savantes sur l'opportunité d'éventuelles recommandations d'utilisation des stents Flow Diverter pour accompagner les utilisateurs dans leur pratique clinique du traitement des anévrismes intracrâniens.

L'attention des fabricants est également attirée sur la nécessité de disposer de données précliniques et cliniques exhaustives en préalable au marquage CE. Au vu des différences observées en termes de design, l'utilisation d'une argumentation d'équivalence avec un ou des dispositifs d'une autre marque dans le dossier de marquage CE ne semble pas pertinente. A ce titre, la nouvelle réglementation², entrée en vigueur le 26 mai 2017 et qui sera d'application obligatoire à compter du 26 mai 2020, renforce considérablement les critères et procédures d'évaluation. Ainsi, l'évaluation clinique pré-CE devra impérativement comporter des essais cliniques spécifiques pour les dispositifs médicaux de type stents Flow Diverter (implantable classe III).

¹ Déclaration à faire sur signalement-sante.gouv.fr, ou par fax au 01.55.87.37.02 ou par e-mail à l'adresse materiovigilance@ansm.sante.fr

² RÈGLEMENT (UE) 2017/745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE

Bibliographie

La majorité des informations de ce rapport est issue des documents transmis directement par les fabricants. Ces documents appartiennent aux dossiers de conception des produits. Certains articles références viennent également étayer les analyses :

Arrese et al. Flow-Diverter Devices for Intracranial Aneurysms: Systematic Review and Meta-analysis, août 2013, *Neurosurgery* 2013; 73: 193-200

Becske, T. et al. Pipeline for uncoilable or failed aneurysms: results from a multicenter clinical trial. *Radiology* 267, 858-868, doi:10.1148/radiol.13120099 (2013)

Brinjikji et al. Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysms with Flow Diverters: A Meta-Analysis. *Stroke* 2013; 44:442-447

Chalouhi, N. et al. Comparison of flow diversion and coiling in large unruptured intracranial saccular aneurysms. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 44, 2150-2154, doi:10.1161/STROKEAHA.113.001785 (2013)

Cinar et al. Endovascular treatment of cranial aneurysms with the pipeline flow-diverting stent: Preliminary mid-term results. *Diagnostic and Interventional Radiology* 2013; 19: 154-164

De Vries J, Boogaarts J. Van Nolden A, Wakhloo AK. New generation of Flow Diverter (surpass) for unruptured intracranial aneurysms: a prospective single center study in 37 patients. *Stroke*. 2013 Jun; 44(6):1567-77

Fischer, S. et al. Pipeline embolization device (PED) for neurovascular reconstruction: initial experience in the treatment of 101 intracranial aneurysms and dissections. *Neuroradiology* 54, 369-382, doi: 10.1007/s00234-011-0948-x (2012)

Kan, P. et al. Early Postmarket Results After Treatment of Intracranial Aneurysms with the Pipeline Embolization Device: A U.S. Multicenter Experience. *Neurosurgery* 31, 31 (2012)

Lubicz, B. et al. Flow-diverter stent for the endovascular treatment of intracranial aneurysms: a prospective study in 29 patients with 34 aneurysms. *Stroke* 41, 2247-2253, doi:10.1161/STROKEAHA.110.589911 (2010)

Lubicz, B., Collignon, L., Raphaeli, G. & De Witte, O. Pipeline flow-diverter stent for endovascular treatment of intracranial aneurysms: preliminary experience in 20 patients with 27 aneurysms. *World Neurosurg* 76, 114-119 (2011)

Lylyk, P. et al. Curative endovascular reconstruction of cerebral aneurysms with the pipeline embolization device: the Buenos Aires experience. *Neurosurgery* 64, 632-642; discussion 642-633; quiz N636, doi:10.1227/01.NEU.0000339109.98070.65 (2009)

M.A. Möhlenbruch et al. The FRED Flow-Diverter Stent for Intracranial Aneurysms: Clinical Study to Assess Safety and Efficacy. *AJNR* 26-fev-2015

Martínez-Galdámez M, et al. *J NeuroIntervent Surg* 2017, 0: 1-6, doi: 10.1136 / neurintsurg-2016-012896

McAuliffe, W. et al. Immediate and midterm results following treatment of unruptured intracranial aneurysms with the pipeline embolization device. *AJNR. American journal of neuroradiology* 33, 164-170, doi:10.3174/ajnr.A2727 (2012)

Naci Kocer et al. Flow Re-direction Endoluminal Device in treatment of cerebral aneurysms: initial experience with short-term follow-up results. J Neurosurg 14-mar- **2014**

Nelson, P. K. et al. The pipeline embolization device for the intracranial treatment of aneurysms trial. AJNR Am J Neuroradiol 32, 34-40, doi:10.3174/ajnr.A2421 (**2011**)

Orlando Diaz et al. Treatment of 14 intracranial aneurysms with the FRED system. J NeuroIntervent Surg 23-sep-**2013**

Raymond et al. Flow diversion in the treatment of aneurysms: a randomized care trial and registry. J Neurosurg November 4, **2016**

Szikora, I. et al. Treatment of intracranial aneurysms by functional reconstruction of the parent artery: the Budapest experience with the pipeline embolization device. AJNR. American journal of neuroradiology 31, 1139-1147 (**2010**)

Wakhloo AK, Lylyk P, de Vries J, Taschner C, Lundquist J, Biondi A et al. Surpass f10w diverter in the treatment of intracranial aneurysms: a prospective multicenter study. AJNR Am J Neuroradiol. **2015** Jan;36(1):98-107

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**;362(9378):103-10