

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****AZUR / AZUR CX**

Système d'embolisation périphérique
hélicoïdal à détachement électrique avec
hydrogel

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs
médicaux et des technologies de santé le 15 mars 2022

Faisant suite à l'examen du 1er mars 2022, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 15 mars 2022.

Demandeur : Terumo France SAS (France)

Fabricant : MicroVention Europe SARL (France)

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

L'essentiel

Indications retenues	Celles de la ligne générique « <i>Microspires, platine ou alliage compatible IRM ou acier inox, détach mécanique Microspires (coils) fibrées ou nues de platine ou en alliage de platine et tungstène ou en alliage compatible avec l'IRM ou en acier inoxydable, à détachement mécanique, de formes multiples</i> » (décrites au chapitre 1.4.1)
Service attendu (SA)	Suffisant
Comparateurs retenus	Les dispositifs inscrits sur la LPPR dans la ligne générique « <i>Microspires, platine ou alliage compatible IRM ou acier inox, détach mécanique Microspires (coils) fibrées ou nues de platine ou en alliage de platine et tungstène ou en alliage compatible avec l'IRM ou en acier inoxydable, à détachement mécanique, de formes multiples</i> » (code LPPR 3194045).
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées**Données spécifiques :**

L'étude contrôlée randomisée *Hongo et al. 2021* avait pour objectif de comparer la sécurité, la faisabilité et l'efficacité des microspires AZUR 0,018" par rapport aux microspires conventionnelles. Cette étude

multicentrique japonaise a inclus des patients ayant des lésions vasculaires au niveau du tronc lorsqu'une embolisation par microspires était jugée possible et efficace, sur des diamètres de vaisseaux compris entre 3 et 15 mm. Les critères de jugement étaient multiples, comprenant des critères relatifs à la procédure, aux résultats d'embolisation (seulement angiographiques) et le recueil des événements indésirables.

Les hypothèses ainsi que le calcul du nombre de sujets nécessaires n'ont pas été rapportés. L'étude a randomisé 77 patients dont 38 dans le groupe AZUR et 39 dans le groupe contrôle.

Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

– Spécifications techniques

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

– Modalités de prescription et d'utilisation

L'embolisation nécessite une structure et une organisation avec des équipements et des locaux adaptés. La réalisation des gestes de radiologie interventionnelle, doit être effectuée dans des conditions conformes à celles définies par la société d'imagerie cardiovasculaire.

L'utilisation doit être réservée à des équipes compétentes et se conformer le cas échéant aux décrets :

- n° 2007-388 du 21 mars 2007, relatif aux conditions d'implantation applicables à l'activité de soins de traitement du cancer ;
- n° 2007-389 du 21 mars 2007, relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables à l'activité de soins de traitement du cancer.

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, les dispositifs implantables AZUR et AZUR CX sont IRM compatibles 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

La population cible ne peut être estimée, en l'absence de données épidémiologiques spécifiques aux indications.

À titre informatif, la population rejointe au titre de l'année 2020 pour l'ensemble des microspires à détachement mécanique relevant des mêmes indications est de l'ordre de 2800 patients. Compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID-19, ces données sont à prendre en compte avec précaution.

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)	9
4.1 Intérêt du produit	9
4.2 Intérêt de santé publique	14
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	19
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	20
5.1 Spécifications techniques minimales	20
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	20
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	20
6.1 Comparateurs retenus	20
6.2 Niveau d'ASA	20
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
Annexes	23

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 – mars 2022

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

AZUR détachable 18			AZUR détachable 35		
Référence	Diamètre boucle (mm)	Longueur (cm)	Référence	Diamètre boucle (mm)	Longueur (cm)
8MV45480202	2	2	8MV45450505	5	5
8MV45480204	2	4	8MV45450510	5	10
8MV45480302	3	2	8MV45450515	5	15
8MV45480305	3	5	8MV45450610	6	10
8MV45480310	3	10	8MV45450615	6	15
8MV45480405	4	5	8MV45450620	6	20
8MV45480410	4	10	8MV45450815	8	15
8MV45480415	4	15	8MV45450820	8	20
8MV45480420	4	20	8MV45451015	10	15
8MV45480610	6	10	8MV45451020	10	20
8MV45480615	6	15	8MV45451215	12	15
8MV45480620	6	20	8MV45451220	12	20
8MV45480810	8	10	8MV45451230	12	30
8MV45480815	8	15	8MV45451520	15	20
8MV45480820	8	20	8MV45451530	15	30
8MV45481010	10	10	8MV45452020	20	20
8MV45481015	10	15	8MV45452030	20	30
8MV45481020	10	20			
8MV45481215	12	15			
8MV45481220	12	20			
8MV45481515	15	15			
8MV45481520	15	20			
8MV45481530	15	30			
8MV45482020	20	20			
8MV45482030	20	30			

AZUR CX détachable 18			AZUR CX détachable 35		
Référence	Diamètre boucle (mm)	Longueur (cm)	Référence	Diamètre boucle (mm)	Longueur (cm)
45-780413	4	13	45-750407	4	7
45-780516	5	16	45-750511	5	11
45-780620	6	20	45-750609	6	9
45-780724	7	24	45-750617	6	17
45-740828	8	28	45-750812	8	12
45-780928	9	28	45-750824	8	24

45-781032	10	32	45-751019	10	19
45-781238	12	38	45-751324	13	24
45-781434	14	34	45-751632	16	32
45-781639	16	39	45-752039	20	39
45-781836	18	36			
45-782040	20	40			

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande d'inscription concerne les indications figurant sur la LPPR (code LPPR 3194045) pour les « *Microspires, platine ou alliage compatible IRM ou acier inox, détach mécanique Microspires (coils) fibrées ou nues de platine ou en alliage de platine et tungstène ou en alliage compatible avec l'IRM ou en acier inoxydable, à détachement mécanique, de formes multiples* »¹, à savoir :

- Embolisation portale préopératoire dans le traitement des cancers primitifs et métastatiques du foie et des cancers des voies biliaires,
- Tumeurs rénales bénignes et malignes à titre palliatif,
- Tumeur des organes pleins en dehors du foie (notamment hémorragies des tumeurs du sein ulcérées non opérables ou en préopératoire),
- Tumeurs osseuses primitives ou secondaires, en contexte palliatif ou préopératoire,
- Malformations et fistules artérioveineuses (principalement pulmonaires et rénales) accessibles à l'embolisation.
- L'embolisation s'adresse :
 - Aux patients asymptomatiques en particulier en cas de Maladie de Rendu-Osler où le dépistage est recommandé chez le proposant et dans la famille du patient atteint, même en l'absence de symptomatologie,
 - Et aux patients symptomatiques.
- Hémoptysies d'origine systémique. L'embolisation des artères bronchiques ou systémiques des patients asymptomatiques est effectuée en cas :
 - De saignement chronique ou récidivant
 - D'hémoptysies sévères soit pour des critères quantitatifs (liée à l'importance du saignement supérieur à 200 ml en 24 heures) soit en fonction du retentissement clinique
- Hémoptysies d'origine artérielle pulmonaire ;
- Hémorragie d'origine vasculaire :
 - Embolisation artérielle des hémorragies digestives hautes, hépatiques, spléniques ;
 - Hémorragie d'origine pelvienne en dehors du post partum (complications de la chirurgie gynécologique, vesico prostatique, tumeurs inopérables d'origine gynécologique ou vésico prostatique) ;
 - Hémorragie du post-partum : en cas d'atonie utérine, en particulier après un accouchement par voie basse, d'hémorragie cervico-utérine (placenta recouvrant), de déchirure cervico-vaginale

¹ Ces indications étant issues du Rapport d'évaluation technologique de la HAS intitulé « Révision de catégorie de dispositifs médicaux. Implants d'embolisation artérielle (pour fistule artérioveineuse, tumeur, anévrisme). Indications en dehors de la topographie crânioencéphalique. HAS, 2011. »

(suturée ou non accessible à la chirurgie) et de thrombus vaginal, y compris en cas de coagulopathie. Le placenta accréta peut également bénéficier d'un traitement par embolisation pour éviter l'hystérectomie.

- En traitement préventif et curatif :
 - Des endofuites de type 1 en cas d'anévrismes aorto-iliaques ;
 - Des endofuites de type 2 quel que soit le type d'anévrisme aortique abdominal, en cas de croissance anévrismale.
 - En traitement préventif seule l'embolisation de l'artère iliaque interne est concernée.
 - En traitement curatif, les artères collatérales (artères mésentériques, artères lombaires, iliaques) et le sac anévrisimal sont concernés par l'embolisation.
- Anévrismes et pseudo anévrismes périphériques ;
- Varices pelviennes et des varicocèles symptomatiques.

1.4.2 Comparateurs revendiqués

L'ensemble des microspires à détachement mécanique inscrits sous la ligne générique de la nouvelle nomenclature sous le code LPPR 3194045, défini comme suit :

Microspires, platine ou alliage compatible IRM ou acier inox, détach mécanique. Microspires (coils) fibrées ou nues de platine ou en alliage de platine et tungstène ou en alliage compatible avec l'IRM ou en acier inoxydable, à détachement mécanique, de formes multiples.

1.4.3 ASA revendiquée

ASA de niveau IV.

2. Historique du remboursement

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

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

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

3.2 Description

Les coils ou microspires à détachement électrique AZUR et AZUR CX font partie du système d'embolisation hélicoïdal détachable. Les microspires sont composées d'un fil torsadé en platine et sont disponibles en diamètres 0,035" et 0,018".

La particularité de ces microspires est l'ajout d'un hydrogel (copolymère hydrophile réticulé de polyéthylène glycoldiacrylamide et d'acide acrylique). L'hydrogel vise, par gonflement au contact du sang, à augmenter le volume total et le pouvoir occlusif du dispositif implanté.

Les modèles AZUR et AZUR CX se différencient par le volume total pris par l'hydrogel une fois déployés et par le temps de repositionnement :

- AZUR est entouré d'un « overcoil ». L'hydrogel expansible gonfle au contact du sang et procure une barrière autour du diamètre externe du noyau. Il permet d'occuper un volume 5 fois plus important et atteindre une expansion complète dans les 20 minutes.

- AZUR CX crée un noyau solide lors de l'expansion de l'hydrogel qui, contrairement à un thrombus, ne sera pas résorbé. L'hydrogel ne dépasse pas le diamètre externe des microspires et confère à ces références un rôle d'ancrage / de remplissage des lésions. La première moitié de la boucle n'est pas revêtue d'hydrogel.

Temps de repositionnement :

	AZUR	AZUR CX
0,018"	3 min	30 min
0,035"	3 min	20 min

Caractéristiques techniques des dispositifs :

	AZUR	AZUR CX
Forme des microspires	3D - Sphérique	3D - Sphérique
Matériaux	Coil 18 / Overcoil : alliage de Platine et Tungstène (92% Pt et 8% Tungstène)	Alliage de platine
	Coil 35 / Overcoil : alliage de Platine et d'Iridium (90% Pt et 10% Iridium)	
Revêtement hydrogel	Polymères acryliques	Polymères acryliques
Coupler	Alliage de Platine et Tungstène (92% Pt et 8% Tungstène)	Alliage de Platine et d'Iridium (90% Pt et 8% Iridium)
Gaine de l'introduit	Polyéthylène	Polyéthylène

3.3 Fonctions assurées

Occlusion ou embolisation endovasculaire par interruption de la circulation sanguine périphérique.

Les systèmes d'embolisation hélicoïdaux périphériques détachables AZUR et AZUR CX, à détachement électrique, dits à libération contrôlée, peuvent être repositionnés par l'opérateur dans la limite du temps mentionné pour chaque référence

3.4 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 68, 01/01/2022), les actes associés sont référencés sous le chapitre 4.3.

Code	Libellé
Localisation digestive	
EDSF005	Embolisation sélective ou hypersélective d'une artère digestive, par voie artérielle transcutanée
EHSF001	Embolisation de varices œsogastriques ou des branches intrahépatiques de la veine porte, par voie veineuse transcutanée ou transpariétohépatique
EDLL001	Injection intraartérielle hépatique in situ d'agent pharmacologique radio-isotopique avec embolisation de particules, par voie artérielle transcutanée

EDLF017	Injection intraartérielle hépatique in situ sélective ou hypersélective d'agent pharmacologique anticancéreux non radio-isotopique avec embolisation de particules, par voie artérielle transcutanée
EDLF016	Injection intraartérielle hépatique in situ suprasélective d'agent pharmacologique anticancéreux non radio-isotopique avec embolisation de particules, par voie artérielle transcutanée
EDSF006	Embolisation suprasélective d'une artère digestive, par voie artérielle transcutanée
EDSF012	Embolisation sélective et/ou hypersélective de plusieurs artères digestives, par voie artérielle transcutanée
EDSF015	Embolisation suprasélective de plusieurs artères digestives, par voie artérielle transcutanée

Localisation extra crâniale

EBSF003	Embolisation sélective ou hypersélective unilatérale ou bilatérale de branche de l'artère carotide externe, par voie artérielle transcutanée
---------	--

Localisation pulmonaire

ECSF006	Embolisation suprasélective d'artère à destination bronchique ou pleuropulmonaire, par voie artérielle transcutanée
ECSF004	Embolisation sélective ou hypersélective d'artère à destination bronchique ou pleuropulmonaire, par voie artérielle transcutanée

Localisation rénale

EDSF003	Embolisation sélective ou hypersélective de l'artère rénale, par voie artérielle transcutanée
EDLF018	Injection intraartérielle rénale in situ suprasélective d'agent pharmacologique anticancéreux avec embolisation de particules, par voie artérielle transcutanée
EDSF008	Embolisation suprasélective de l'artère rénale, par voie artérielle transcutanée
EDLF019	Injection intraartérielle rénale in situ sélective ou hypersélective d'agent pharmacologique anticancéreux avec embolisation de particules, par voie artérielle transcutanée

Localisation aux membres supérieurs

ECSF002	Embolisation suprasélective d'une artère du membre supérieur, par voie artérielle transcutanée
---------	--

Localisation pelvienne

EDSF016	Embolisation sélective ou hypersélective de l'artère iliaque interne ou d'une branche extradigestive de l'aorte abdominale, par voie artérielle transcutanée
EDSF014	Embolisation sélective et/ou hypersélective de plusieurs branches de l'artère iliaque interne ou de plusieurs branches extradigestives de l'aorte abdominale, par voie artérielle transcutanée
EDSF004	Embolisation suprasélective de branche de l'artère iliaque interne ou de branche extradigestive de l'aorte abdominale, par voie artérielle transcutanée

Localisation tête et cou

EBSF004	Embolisation suprasélective unilatérale ou bilatérale de branche de l'artère carotide externe, 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 des avis précédemment émis par la commission

La HAS s'est prononcée dans son rapport d'évaluation technologique de juin 2011² (modifié en novembre 2011) pour la révision des descriptions génériques des implants d'embolisation artérielle (pour fistule artérioveineuse, tumeur, anévrisme), dans les indications en dehors de la topographie cranio-encéphalique. Ce document a précisé les indications de l'ensemble des implants d'embolisation à détachement contrôlé.

À la suite de cette réévaluation, un avis de projet de modification des modalités de prise en charge des implants d'embolisation artérielle a été publié au Journal Officiel le 29 janvier 2020. En juin 2021, après examen des observations reçues, la CNEDiMTS a ajouté la précision suivante pour les dispositifs à détachement électrique/contrôlé : « *L'inscription des microspires à détachement contrôlé, dont les microspires à détachement contrôlée en dehors des microspires à détachement mécanique doit faire l'objet d'une inscription sous nom de marque, pour leur prise en charge des microspires dans les indications en dehors de la topographie cranio-encéphalique*³. »

4.1.1.2 Données non spécifiques

Dix études non spécifiques sont disponibles, dont 7 ne concernent pas les indications revendiquées et sont citées à titre d'information.

L'étude Iguchi et al 2020⁴ est une étude prospective monocentrique non comparative qui avait pour objectif d'évaluer l'intérêt des microspires de la gamme AZUR en dehors des indications cranio-encéphaliques et vertébro-médullaires. **Le mode de libération des microspires n'était pas précisé** (la gamme AZUR comprenant également des microspires poussables), **elle ne peut être considérée comme spécifique**. Cette étude a inclus 19 patients ayant 21 malformations artérioveineuses, suivis jusqu'à 1 an après l'intervention. Compte tenu des faibles effectifs et de son faible niveau méthodologique, cette étude n'est pas retenue par la Commission.

L'étude Maleux et al 2013⁵ est une étude prospective, randomisée, monocentrique qui avait pour objectif d'évaluer les performances des coils recouverts d'hydrogel et des coils fibreux détachables dans l'occlusion prophylactique des artères gastroduodénales précédant une radio embolisation par Yttrium. Trois stratégies d'occlusion ont été comparées : microcoils fibreux 0,018", hydrocoils poussables (HCP) 0,018" et hydrocoils détachables 0,018" (DHC). La publication ne fait pas expressément référence aux microspires AZUR. Les critères étaient multiples, comprenant la durée totale de la procédure, le volume total de produit de contraste utilisé, le produit dose-surface pour l'occlusion complète

² Rapport d'évaluation technologique. Révision de catégorie de dispositifs médicaux. Implants d'embolisation artérielle (pour fistule artérioveineuse, tumeur, anévrisme). Indications en dehors de la topographie cranioencéphalique. HAS, 2011. [\[lien\]](#)

³ Avis du 22 juin 2021. Implants d'embolisation artérielle (modification des modalités d'inscription) : Phase contradictoire suite à un avis de projet au JO du 20 janvier 2020. [\[lien\]](#)

⁴ Iguchi, T., Hiraki, T., Matsui, Y., Fujiwara, H., Sakurai, J., Baba, K., et al. (2020). Embolization using hydrogel-coated coils for pulmonary arteriovenous malformations. *Diagnostic and Interventional Imaging*, 101(3), 129-135.

⁵ Maleux, G., Deroose, C., Fieuws, S., Van Cutsem, E., Heye, S., Bosmans, H., & Verslype, C. Prospective comparison of hydrogel-coated microcoils versus fibered platinum microcoils in the prophylactic embolization of the gastroduodenal artery before yttrium-90 radioembolization. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, (2013). 24(6), 797-803.

de l'artère, le nombre de microspires et la longueur totale des microspires nécessaires pour l'occlusion. Compte tenu de sa faible qualité méthodologique, cette étude n'est pas retenue par la Commission.

Les 3 études suivantes ont déjà été examinées par la Commission⁶ et concernent des indications non revendiquées (anévrismes intracrâniens) et ne sont pas retenues :

- Etude GREAT^{7 8 9}, comparant chez 513 patients (22 centres) suivis pendant 18 mois, l'efficacité et la sécurité des microspires HYDROCOIL de seconde génération (HydroSoft et HydroFrame) à celle de microspires métalliques nues.
- Étude contrôlée randomisée américaine HEAT¹⁰, comparant chez 600 patients (46 centres) suivis pendant 2 ans, la sécurité et l'efficacité des microspires Hydrocoil de seconde génération à des microspires métalliques nues, notamment en termes de risque de récurrence de l'anévrisme.
- Etude Jiang et al 2014¹¹, réalisée avec les coils Hydrosoft. Son objectif était de comparer la sécurité péri-opératoire et le pronostic à moyen terme (≤ 12 mois) des microspires HYDROSOFT versus microspires de platine nues, chez les patients ayant un anévrisme intracrânien rompu (non retenue par la commission en 2020 compte tenu de sa méthodologie)

Les 4 études suivantes ne concernent pas les indications revendiquées et ne sont pas retenues :

- Etude Raymond et al 2017¹² : étude contrôlée randomisée réalisée sur des d'anévrismes rompus ;
- Etude Lee et al 2014¹³ : cohorte rétrospective réalisée sur des d'anévrismes rompus ;
- Etude Poncyliucz et al 2015¹⁴ : étude contrôlée randomisée sur des anévrismes intracrâniens ;
- Etude White et al 2011¹⁵, étude contrôlée randomisée sur des anévrismes intracrâniens.

L'étude HEVA¹⁶ est une cohorte observationnelle, multicentrique, rétrospective basée sur les données du système national d'information (PMSI), par extraction des données de l'année 2020. Son objectif était la description de l'usage des microspires détachables en France afin de supporter la place dans la stratégie thérapeutique des implants d'embolisation TERUMO. Elle n'est pas spécifique aux références AZUR et AZUR CX. La sélection a été réalisée sur les codes LPPR des microspires d'embolisation poussables ou détachables mécaniquement, disponibles en 2020.

⁶ Avis de la Commission du 22/12/2020 HYDROSOFT HELICOIDAL et HYDROFILL / HYDROSOFT 3D et HYDROFRAME. [\[lien\]](#)

⁷ Taschner, C. A., Chapot, R., Costalat, V., Machi, P., Courthéoux, P., Barreau, X., et al. Second-generation hydrogel coils for the endovascular treatment of intracranial aneurysms: a randomized controlled trial. *Stroke*, (2018). 49(3), 667-674.

⁸ Taschner C.A. et al. GREAT—a randomized controlled trial comparing HydroSoft/HydroFrame and bare platinum coils for endovascular aneurysm treatment : procedural safety and core-lab-assessed angiographic results. *Neuroradiology* (2016) 58 :777–786

⁹ Taschner C.A. et al. GREAT—a randomized aneurysm trial. Design of a randomized controlled multicenter study comparing HydroSoft/HydroFrame and bare platinum coils for endovascular aneurysm treatment. *Neuroradiology* (2015) 57 :599–604.

¹⁰ Bendok BR, Abi-Aad KR, Ward JD, Kniss JF, Kwasny MJ, Rahme RJ, et al. The Hydrogel Endovascular Aneurysm Treatment Trial (HEAT) : A Randomized Controlled Trial of the Second-Generation Hydrogel Coil. *Neurosurgery*. 2020 May 1 ;86(5) :615-624.

¹¹ Jiang C. et al. Stent-assisted coil embolization for the treatment of ruptured aneurysms at the anterior circulation : comparison between HydroSoft coils and bare platinum coils. *AJNR*. 2014 ; 37(4) : 935-941

¹² Raymond, J., Klink, R., Chagnon, M., Barnwell, S. L., Evans, A. J., Mocco, J., et al. (2017). Hydrogel versus bare platinum coils in patients with large or recurrent aneurysms prone to recurrence after endovascular treatment: a randomized controlled trial. *American Journal of Neuroradiology*, 38(3), 432-441.

¹³ Lee, J. Y., Seo, J. H., Lee, S. J., Son, Y. J., Cho, Y. D., Kang, H. S., & Han, M. H. (2014). Mid-term outcome of intracranial aneurysms treated with HydroSoft coils compared to historical controls treated with bare platinum coils: a single-center experience. *Acta neurochirurgica*, 156(9), 1687-1694.

¹⁴ Poncyliusz, W., Zarzycki, A., Zwarzany, Ł., & Burke, T. H. (2015). Bare platinum coils vs. HydroCoil in the treatment of unruptured intracranial aneurysms—a single center randomized controlled study. *European Journal of Radiology*, 84(2), 261-265.

¹⁵ White, P. M., Lewis, S. C., Gholkar, A., Sellar, R. J., Nahser, H., Cognard, C. et al. (2011). Hydrogel-coated coils versus bare platinum coils for the endovascular treatment of intracranial aneurysms (HELPS): a randomised controlled trial. *The Lancet*, 377(9778), 1655-1662.

¹⁶ Medicoeconomic analysis of using Coils for peripheral indications. Public and private hospital discharge database (PMSI) analysis in 2020. HEVA. Rapport d'étude du 06/12/2021.

LPP Code	Libellé	Classification
3183142	IMPLANT D'EMBOLISATION ARTERIELLE A DETACHEMENT MECANIQUE	Autres microspires détachables
8127378	IMPLANT D'EMBOLISATION ARTERIELLE A DETACHEMENT MECANIQUE, ABBOTT MEDICAL	Autres microspires détachables
8113206	IMPLANT D'EMBOLISATION ARTERIELLE A DETACHEMENT MECANIQUE, BOSTON SCI	Autres microspires détachables
8136590	IMPLANT D'EMBOLISATION ARTERIELLE A DETACHEMENT MECANIQUE, COOK France	Autres microspires détachables
8183632	IMPLANT D'EMBOLISATION ARTERIELLE A DETACHEMENT MECANIQUE, MEDTRONIC	Autres microspires détachables
8116699	IMPLANT D'EMBOLISATION ARTERIELLE A DETACHEMENT MECANIQUE, PENUMBRA France	Autres microspires détachables
8136851	IMPLANT D'EMBOLISATION ARTERIELLE A DETACHEMENT MECANIQUE, TERUMO	Microspires détachables TERUMO
3123690	IMPLANT D'EMBOLISATION ARTERIELLE METALLIQUE POUSSE, ARTERES PERIPHERIQUES	Microspires poussables
8142389	IMPLANT EMBOL. ART. METALLIQUE POUSSE, ARTERES PERIPHERIQUES, BALT EXTRUSION	Microspires poussables
8113198	IMPLANT EMBOL. ART. METALLIQUE POUSSE, ARTERES PERIPHERIQUES, BOSTON SCI	Microspires poussables
8141705	IMPLANT EMBOL. ART. METALLIQUE POUSSE, ARTERES PERIPHERIQUES, COOK France	Microspires poussables
8136839	IMPLANT EMBOL. ART. METALLIQUE POUSSE, ARTERES PERIPHERIQUES, TERUMO	Microspires poussables

Un total de 7 586 patients a été identifié comme ayant bénéficié d'une ou plusieurs microspires à détachement selon la répartition suivante :

- 1 454 patients ont bénéficié au moins de la pose d'une microspire détachable TERUMO ;
- 6 154 patients ont eu recours à au moins une microspire détachable d'une autre société¹⁷.

Selon les données nationales, les principales localisations anatomiques ayant justifié l'usage d'une microspire à détachement sont :

- la localisation digestive (37,5% microspires TERUMO vs 28,6% autres microspires détachables)
- la localisation génitale (22,3% microspires TERUMO vs 25,2% autres microspires détachables)
- la localisation pelvienne (12,6% microspires TERUMO vs 16,7% autres microspires détachables)
- la localisation pulmonaire (10,2% microspires TERUMO vs 4,4% autres microspires détachables)
- la localisation rénale (7,0% microspires TERUMO vs 6,2% autres microspires détachables)

Les microspires TERUMO détachables ont été majoritairement utilisés sans association avec d'autres microspires (47% toutes indications confondues vs 40,4% pour la localisation digestive). Les autres pratiques principales observées sont l'association de microspires détachables TERUMO avec des microspires poussables (respectivement 25,7% vs 27,0%), et l'association de microspires détachables TERUMO avec d'autres microspires détachables (respectivement 17,4% vs 20,0%).

¹⁷ Cumul possible de microspires de différentes sociétés

4.1.1.3 Données spécifiques

Les éléments de preuve s'appuient sur l'étude contrôlée randomisée Hongo et al 2021, spécifique aux microspires AZUR 0,018", en rapport avec les indications revendiquées. Aucune étude spécifique ne concerne AZUR CX qui comporte un mode de fonctionnement différent d'AZUR.

Étude Hongo et al 2021¹⁸

L'étude contrôlée randomisée Hongo et al. 2021 (cf. annexe) avait pour objectif de comparer la sécurité, la faisabilité et l'efficacité des microspires AZUR 0,018" par rapport aux microspires conventionnelles. Cette étude multicentrique japonaise a inclus des patients ayant des lésions vasculaires au niveau du tronc lorsqu'une embolisation par microspires était jugée possible et efficace, sur des diamètres de vaisseaux compris entre 3 et 15 mm. Les lésions vasculaires comprenaient les anévrismes, les malformations artérioveineuses pulmonaires (AVMs), les embolisations prophylactiques de l'artère iliaque interne avant une réparation endovasculaire de l'aorte abdominale (EVAR) et l'embolisation de l'artère sous-clavière après réparation endovasculaire de la crosse de l'aorte.

L'étude a randomisé 77 patients dont 38 dans le groupe AZUR et 39 dans le groupe contrôle. Les vaisseaux ciblés étaient majoritairement représentés par l'artère iliaque interne (27 patients dans chaque groupe) qui n'est pas la localisation la plus pertinente pour ces dispositifs (des plugs sont habituellement utilisés). La deuxième cible la plus fréquente était l'artère pulmonaire, dans le cas de malformations (respectivement 5 et 8 patients).

Trente-quatre patients du groupe AZUR et 31 patients du groupe contrôle ont été suivis 1 an.

Les critères de jugement de cette étude étaient multiples, uniquement angiographiques et non pas cliniques. Ils ont été évalués sans procédure d'insu.

Les hypothèses ainsi que le calcul du nombre de sujets nécessaires n'ont pas été rapportés et aucun test de significativité n'a été calculé pour permettre d'interpréter les différences observées entre les deux bras.

Enfin, cette étude n'a porté que sur un nombre limité d'indications vis-à-vis de la demande.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Dans l'étude de Hongo et al 2021, un cas d'allergie au tungstène et un cas de « claudication fessière » ont été rapportés pour le groupe AZUR. Ces cas ont été considérés résolus, sans traitement.

Matéiovigilance

Les données issues de la matéiovigilance transmises par le demandeur rapportent 1052 signalements dans le monde entre 2016 et 2021 :

Monde (inclus France)	2016	2017	2018	2019	2020	2021	TOTAL
Nombre total d'événements rapportés	140	184	189	169	203	167	1 052
Coils - COL15 -Détachement durant la procédure	46	6	100	149	180	139	620
Coils - COL4 -Microspire endommagée	59	157	43	0	0	2	261
Coils - COL24 -Détachement inopiné après absence de détachement	7	8	17	4	12	5	53

¹⁸ Hongo, N., Kiyosue, H., Ota, S., Nitta, N., Koganemaru, M., Inoue, M., ... & Asayama, Y. Vessel Occlusion using Hydrogel-Coated versus Nonhydrogel Embolization Coils in Peripheral Arterial Applications: A Prospective, Multicenter, Randomized Trial. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, (2021). 32(4), 602-609.

Coils - COL7 -Migration de la microspire après pose	11	0	12	8	1	0	32
Coils - COL16 -Détachement durant la préparation	0	8	12	1	0	0	21
Coils - COL17 -Poussoir détaché	6	5	2	2	3	4	22
Coils - COL34 -Débobiné	0	0	0	2	2	6	10
Coils - COL37 -Absence de la microspire	0	0	0	0	2	7	9
Coils - COL13 -Absence de détachement	3	0	0	0	0	0	3
Coils - COL2 -Difficulté durant le positionnement	2	0	3	0	0	0	5
Coils - COL40 -Implant bloqué dans le cathéter après détachement	0	0	0	0	3	0	3
Coils - COL14 -Vaisseau ou anévrisme perforé	2	0	0	0	0	0	2
Coils - COL21 -Résistance / blocage dans le cathéter	4	0	0	0	0	0	4
Coils - COL29 -Taille différente de celle espérée	0	0	0	0	0	4	4
Coils - COL9 -Absence de mise en forme de la microspire	0	0	0	1	0	0	1
Packaging - PKG8 -Partie manquante / incomplète / libre	0	0	0	1	0	0	1
Packaging - PKG12 -Étiquette extérieure/étiquette intérieure incompatibles	0	0	0	1	0	0	1
Coils - COL9 -Absence de mise en forme de la microspire	0	0	0	1	0	0	1

4.1.1.5 Bilan des données

Au total, une étude spécifique aux microspires AZUR a été retenue, comparant ces dernières aux microspires conventionnelles.

L'étude de Hongo et al. ne permet pas de conclure à une différence d'effet thérapeutique entre les microspires AZUR et les microspires inscrites sur la ligne générique (code LPPR 3194045).

Aucune étude spécifique aux références AZUR CX n'est disponible.

La Commission ne formule pas d'objection particulière à l'extrapolation des données cliniques concernant AZUR à AZUR CX.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Au vu des limites des données, les microspires AZUR et AZUR CX sont considérées comme relevant d'une évolution incrémentale et partagent la place, dans la stratégie thérapeutique, des microspires à détachement contrôlé inscrites sur la ligne générique « *Microspires, platine ou alliage compatible IRM ou acier inox, détach mécanique Microspires (coils) fibrées ou nues de platine ou en alliage de platine et tungstène ou en alliage compatible avec l'IRM ou en acier inoxydable, à détachement mécanique, de formes multiples* ».

Les pathologies concernées sont celles concernées décrites au chapitre 1.4.1.

La Commission estime que les dispositifs des gammes AZUR et AZUR CX ont une place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des pathologies faisant l'objet de la demande.

Conclusion sur l'intérêt du produit

La Commission a trouvé un intérêt thérapeutique aux dispositifs AZUR et AZUR CX, comparable à celui de la ligne générique.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

NB : Les pathologies concernées par la demande sont identiques à celles figurant pour les microspires à détachement mécanique dans le rapport d'évaluation technologique publié par la HAS en 2011, hors topographie crânio-encéphalique.

Tumeurs hépatiques

Tumeurs bénignes

Les lésions bénignes du foie sont de 3 types : hémangiomes, tumeurs kystiques (kystes biliaires solitaires ou dans le cadre d'une maladie polykystique, cystadénomes) et tumeurs hépatocytaires (adénomes et hyperplasies nodulaires focales). Ces lésions sont le plus souvent asymptomatiques et découvertes de façon fortuite.

Tumeurs malignes

Les tumeurs malignes du foie peuvent être primitives ou métastatiques.

Les tumeurs secondaires du foie ou métastases hépatiques sont les plus fréquentes des tumeurs. Elles compliquent surtout les cancers drainés par la circulation splanchnique (côlon, pancréas, estomac), mais peuvent se voir dans la quasi-totalité des cancers généralisés (poumon, ovaires, sein, œsophage, rein, tumeurs neuroendocrines, etc.).

Les métastases des cancers colorectaux sont le plus souvent hépatiques. Les décès seraient plus le fait de l'apparition de métastases que de récidives locales. Les métastases concernent environ 50 % des patients atteints de carcinome colorectal, le risque augmente avec le stade de la tumeur primitive. La survie relative à cinq ans, tous stades confondus, est de 56 %, les cas les plus récemment diagnostiqués ayant un meilleur pronostic. Parmi les patients ayant des métastases hépatiques de tumeurs neuroendocrines, 80 % des patients décèdent à 5 ans.

Les tumeurs primitives du foie sont principalement des carcinomes hépatocellulaires (CHC), et très rarement des tératomes, des tumeurs carcinoïdes, des hépatoblastomes, des sarcomes et des hamartomes. Le carcinome hépatocellulaire (CHC), développé à partir des hépatocytes, représente 80 à 90 % des cancers primitifs du foie.

La survie des patients ayant un carcinome hépatocellulaire est corrélée à la sévérité de l'hépatopathie évaluée le plus souvent à l'aide de la classification de Child-Pugh (annexe) qui définit la gravité de la cirrhose par un score clinico-biologique comprenant 3 stades.

La survie à 5 ans en cas de carcinome hépatocellulaire sur cirrhose est inférieure à 5 %. Elle est de 20 à 50 % à 2 ans. En cas de carcinome hépatocellulaire sur foie sain, cette survie est de 30 à 40 %.

En 2006, le nombre de décès par cancer du foie (tumeur primitive et métastase) était de 7 454 (5 516 hommes et 1 938 femmes).

Tumeurs biliaires

Les tumeurs biliaires peuvent être les tumeurs de la vésicule biliaire (environ 2/3 des cas) et les cholangiocarcinomes (1/3 des cas). Les cholangiocarcinomes sont soit péri hilaires (tumeurs de Klatskin) (environ 60 % des cas de cholangiocarcinomes), soit extra hépatiques (environ 25 % des cas de cholangiocarcinomes), soit intrahépatiques.

La survie médiane en cas de cancer non résécable est de 9 à 15 mois. Le décès survient principalement par insuffisance hépatocellulaire ou infection biliaire.

Embolisation tumorale : tumeurs rénales

Les carcinomes à cellules rénales (CCR) représentent 85 % des cancers du rein de l'adulte. Cinq autres types histologiques et de nombreux sous-types histologiques constituent les 15 % restants. Les projections de la mortalité pour le cancer du rein en 2010 sont de 3 788 décès, dont 67 % chez l'homme selon les projections en 2010. Les taux de mortalité standardisés sont de 4 pour 100 000 personnes – années chez l'homme, et de 1,7 pour 100 000 personnes – années chez la femme.

Quel que soit le stade concerné ou tous stades confondus, la survie relative à 5 ans est de 63 %. Pour un stade localisé (58 % des diagnostics), elle passe à 90 %. Le pic de mortalité se situe entre 75 et 85 ans.

Malformations et fistules artério-veineuses

Malformations artérioveineuses pulmonaires

Les malformations artérioveineuses pulmonaires (MAVPs) correspondent à une communication anormale directe entre une artère pulmonaire et une veine pulmonaire à travers un sac anévrysmal. Elles peuvent être asymptomatiques ou se révéler par une complication. L'absence de filtre capillaire pulmonaire peut se manifester par la survenue d'embolie paradoxale systémique (aérique, cruorique ou infectieuse), responsable de manifestations cliniques principalement neurologiques (accident ischémique transitoire, accident vasculaire constitué ou abcès cérébral). Dans le cas où les fistules artérioveineuses pulmonaires sont multiples ou volumineuses, ce shunt droit – gauche peut également entraîner une hypoxémie. Enfin, des risques de rupture dans l'arbre respiratoire (hémoptysie) ou dans la cavité pleurale (hémothorax) ont également été rapportés en particulier durant la grossesse.

La gravité des complications des MAVPs (neurologiques ou hémorragiques thoraciques) justifie leur dépistage systématique et leur traitement, chez les patients atteints de télangiectasie hémorragique héréditaire. À l'inverse, tout accident vasculaire cérébral inexpliqué chez un sujet jeune ou tout abcès cérébraux doit faire rechercher des MAVPs.

L'histoire naturelle des MAVPs non traitées est mal connue. Cependant, la mortalité liée à la MAVPs rapportée dans certaines études était comprise entre 0 et 55 % (78) et la morbidité était importante (taux d'AVC compris entre 0 et 50 %, taux d'abcès cérébral compris entre 7,7 et 50 %). Un traitement préventif doit donc être proposé, y compris chez les patients asymptomatiques.

Malformations artérioveineuses rénales

Les malformations artérioveineuses rénales (MAVRs) correspondent à une communication anormale directe entre une artère intra rénale et une veine. Ces malformations peuvent être soit acquises (le plus souvent iatrogénique), soit congénitales.

L'histoire naturelle des MAVR non traitées est peu connue. Les MAVR acquises tendent à se résorber spontanément. Cependant, l'absence de traitement peut entraîner une hémorragie liée à l'élargissement de la MAVR et un développement irréversible de l'hypertension.

Autres malformations artérioveineuses

Les MAV hépatiques surviennent le plus souvent chez les patients porteurs de la maladie de Rendu-Osler ou Télangiectasies hémorragiques héréditaires (Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia). Huit à 31 % des patients ayant des Télangiectasies hémorragiques héréditaires (THH) développent des atteintes hépatiques (tel que des MAV, des hypertensions portales).

Les MAV hépatiques peuvent être suivies d'une nécrose biliaire ou d'une insuffisance cardiaque à haut débit.

Les complications de la maladie de Rendu-Osler peuvent se traduire également par :

- les MAVs neurologiques pouvant avoir pour conséquence une hémorragie aiguë ;

- les MAVs digestives pouvant conduire à une hémorragie chronique ou aiguë.

Les MAV utérines peuvent être congénitales ou se manifester après une grossesse, une chirurgie utérine, une infection utérine ou une maladie trophoblastique gestationnelle. Les options sont la coagulation laparoscopique des vaisseaux utérins, l'embolisation sélective, les traitements médicaux (au moyen de maléate de méthylergonovine, de danazol ou d'un agoniste de la GnRH) et l'hystérectomie.

Hémoptysies

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

Les hémoptysies d'origine cardio-vasculaires sont dues principalement à un rétrécissement mitral (hémoptysies souvent de petite abondance), à une insuffisance ventriculaire gauche, à des cardiopathies congénitales, à une embolie pulmonaire, à des anévrismes artériels pulmonaires, à des agénésies pulmonaires, à des MAVPs, à une hypertension artérielle pulmonaire.

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

De plus, la gravité de l'hémoptysie dépend d'une part du volume de sang émis, mais également du terrain sur lequel elle survient.

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

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

Hémorragies gynécologiques et obstétricales, les hémorragies de la délivrance (post-partum)

Les hémorragies concernées sont :

- les hémorragies postopératoires (myomectomie, hystérectomie, curetage, conisation) ;
- l'hémorragie du post-partum (HPP) se définit par une perte sanguine de plus de 500 ml dans les 24 heures qui suivent la naissance. De nombreux auteurs ont montré que le retentissement sur l'état maternel n'est réel que pour une hémorragie supérieure à 1 000 ml. Les 3 causes prédominantes d'hémorragies du post-partum sont l'atonie utérine, les anomalies d'insertion placentaires, et les plaies de la filière génitale. L'OMS estime à 150 000 le nombre de décès annuel dans le tiers monde par hémorragie du post-partum. En France, l'hémorragie du post-partum (HPP) est la première cause de mortalité maternelle.

En 2005, le Comité national d'experts sur la mortalité maternelle a conclu que 80 % des décès liés à une HPP auraient pu être évités, si des soins appropriés avaient été administrés sans délai. En France, la mortalité est estimée entre 1 et deux décès annuels pour 100 000 naissances.

Endofuites de l'aorte abdominale, anévrismes et pseudo anévrismes périphériques

Endofuites de l'aorte abdominale

L'anévrisme de l'aorte abdominale est une dilatation permanente et localisée de l'aorte de plus de 50% par rapport au diamètre normal attendu, avec une perte du parallélisme de ses bords, en forme de sac (anévrisme sacciforme) ou de fuseau (anévrisme fusiforme).

Le traitement par voie endovasculaire peut être à l'origine d'une exclusion incomplète de l'anévrisme ou d'endofuite immédiate ou différée. On distingue 4 types d'endofuites :

- les endofuites de type I correspondent à la persistance d'un flux péri prothétique proximal ou distal dû à un défaut de fixation de l'endoprothèse ;
- les endofuites de type II sont dues à la persistance d'un flux rétrograde à partir d'une artère lombaire ou de l'artère mésentérique inférieure ;
- les endofuites de types III sont dues à la dégradation du textile ou la désolidarisation des composants d'une endoprothèse modulaire ; elles traduisent une défaillance mécanique précoce de l'endoprothèse ou sa fatigue prématurée. Elles peuvent être favorisées par les modifications morphologiques de l'anévrisme, en particulier sa rétraction ;
- les endofuites de type IV sont dues à une porosité excessive de l'endoprothèse ;
- les endofuites de type V : endotension.

En l'absence de traitement, les endofuites exposent au risque de rupture de l'anévrisme et ainsi au décès. La rupture des AAA est une cause fréquente de décès des patients atteints d'anévrisme de l'aorte abdominale (à l'autopsie 30 % des anévrismes sont rompus).

Anévrismes et pseudo anévrismes périphériques

Les anévrismes des artères digestives sont dominés par les anévrismes spléniques (60 %), hépatiques (20 %), mésentériques (5 %) et du tronc coélique (4 %). La mortalité des ruptures inaugurales d'anévrismes des artères digestives est de 5 à 25 %. Ils sont découverts le plus souvent de manière fortuite au cours d'un scanner ou d'une pathologie réalisée pour une autre pathologie.

Varicocèles et varices pelviennes

Varicocèles

La varicocèle est une dilatation variqueuse des veines (varices) du cordon spermatique (situées dans les bourses, au-dessus et autour de chaque testicule). Les conséquences potentielles des varicocèles sont un défaut de développement testiculaire ipsilatéral, des douleurs scrotales (incidence de 2 à 10 %) et une infertilité.

Varices pelviennes

Les varices pelviennes sont des dilatations veineuses des veines génitales (utérus, ovaires) et/ou développées à partir des veines drainant les autres viscères pelviens ou la paroi pelvienne. Ces varices peuvent être asymptomatiques ou symptomatiques, caractérisées notamment par la présence d'une douleur pelvienne diffuse, variable dans son intensité et son irradiation.

Les affections concernées sont à l'origine d'un handicap définitif et d'une dégradation marquée de la qualité de vie. Certaines indications sont susceptibles d'engager le pronostic vital.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

NB : les estimations sont celles retenues dans le rapport d'évaluation technologique publié par la HAS en 2011

Tumeurs hépatiques

Tumeurs bénignes

Ce sont des lésions rares, dominées en fréquence pour les hémangiomes (2 à 4 % de la population), les kystes simples (2 à 3 % de la population) et les hyperplasies nodulaires focales (HNF).

Tumeurs malignes

- Métastases hépatiques

Les métastases des cancers colorectaux représentent plus de 40% des métastases hépatiques. Le nombre de nouveaux cas par an des cancers colorectaux est estimé à 40 000 en 2010.

Les tumeurs endocrines sont des tumeurs rares avec une incidence estimée en Europe de 0,84 pour 100 000.

– Cancer primitif du foie (carcinome hépatocellulaire)

Une forte augmentation de l'incidence était constatée en raison principalement de l'augmentation de l'incidence de la cirrhose due au virus de l'hépatite C. En France en 2010, le nombre de nouveaux cas de cancer du foie est estimé à 7 600 dont 80% concernent des hommes entre 50 et 60 ans. Les taux d'incidence standardisés étaient de 10,9 chez l'homme et de 2,4 chez la femme.

Tumeurs biliaires

Les cancers biliaires sont relativement rares, avec une incidence d'environ 2 000 nouveaux cas par an en France, soit environ 3 % des cancers digestifs. Cette incidence, variable dans le monde (supérieure chez les Asiatiques), a augmenté au cours des 30 dernières années dans les pays occidentaux. Aucune donnée épidémiologique fiable, concernant les indications retenues, n'est disponible.

Embolisation tumorale : tumeurs rénales

Le cancer du rein représente 3 % de l'ensemble des tumeurs malignes de l'adulte et se trouve au 3^e rang des cancers urologiques. Son incidence est en augmentation depuis une trentaine d'années, en rapport vraisemblablement avec un nombre plus important de découvertes fortuites.

L'incidence du cancer du rein en France est estimée à 10 542 cas en 2010. Il est deux fois plus fréquent chez l'homme. L'âge moyen du diagnostic se situe à 65 ans.

Malformations et fistules artério-veineuses

Malformations artérioveineuses pulmonaires

La maladie de Rendu-Osler est une maladie vasculaire héréditaire, rare mais ubiquitaire, dont la fréquence est d'environ 1/8 000 naissances. Dans le cas de la maladie de Rendu-Osler, 15 à 35 % des patients ont des MAVPs, avec une fréquence différente selon les génotypes (20 % pour ALK1 ; 60 % pour Endogline).

Malformations artérioveineuses rénales

Il s'agit d'une affection rare, dont la prévalence dans la population générale est inférieure à 0,04 %. L'incidence est comprise entre 1/1 000 et 1/2 500.

Hémoptysies

Les causes les plus fréquentes d'hémoptyisie sont :

- la tuberculose active ou séquellaire ;
- les tumeurs bronchiques, l'hémoptyisie est observée dans environ 5 à 35 % des cas ;
- les dilatations des bronches. La fréquence des hémoptyisies est comprise entre 13 et 18 % pour les hémoptyisies graves.

Aucune donnée épidémiologique fiable concernant cette indication n'est disponible.

Hémorragies gynécologiques et obstétricales, les hémorragies de la délivrance (post-partum)

Dans le monde, l'incidence de l'hémorragie obstétricale est de 14 millions de cas par an. La plus fréquente est l'hémorragie du post-partum). Les hémorragies du post-partum intéressent 4 à 5% des accouchements Elles sont le plus souvent imprévisibles.

Selon un rapport rendu en décembre 2006 par l'Institut de veille sanitaire, l'hémorragie du postpartum (HPP) représente en France la première cause de mortalité maternelle. Pour les hémorragies compliquant les cancers gynécologiques et les hémorragies postopératoires d'origine gynécologique, aucune donnée épidémiologique n'a été retrouvée dans la littérature.

Endofuites de l'aorte abdominale, anévrismes et pseudo anévrismes périphériques

Endofuites de l'aorte abdominale

De nombreuses séries rapportent des taux d'endofuites compris entre 9,9 % et 47 %. Le taux d'endofuites de type II varie de 5,5 % à 16,3 % avec un suivi allant de 1 à 48 mois.

Anévrismes et pseudo anévrismes périphériques

Les anévrismes des artères digestives sont des lésions rares dans 0,001 % à 0,2 % des autopsies.

Varicocèles et varices pelviennes

Varicocèles

La fréquence de la varicocèle peut aller jusqu'à 22 % des hommes de la population générale et 15 % des adolescents.

Varices pelviennes

Le syndrome de congestion pelvienne affecte généralement les femmes de moins de 45 ans et en âge de procréer. Il n'existe pas de données épidémiologiques.

4.2.3 Impact

Les microspires AZUR et AZUR CX répondent à un besoin déjà couvert par les différents types de dispositifs d'embolisation disponibles, comprenant notamment les microspires à détachement mécanique, les particules non résorbables et les « plugs » d'embolisation.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la gravité des pathologies concernées dans la population française et de l'amélioration clinique apportée par les microspires AZUR et AZUR CX, ces dispositifs ont un intérêt de santé publique.

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est suffisant pour l'inscription des microspires AZUR et AZUR CX sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications de la ligne générique « *Microspires, platine ou alliage compatible IRM ou acier inox, détach mécanique Microspires (coils) fibrées ou nues de platine ou en alliage de platine et tungstène ou en alliage compatible avec l'IRM ou en acier inoxydable, à détachement mécanique, de formes multiples* » (code LPPR 3194045).

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

L'embolisation nécessite une structure et une organisation avec des équipements et des locaux adaptés. La réalisation des gestes de radiologie interventionnelle, doit être effectuée dans des conditions conformes à celles définies par la société d'imagerie cardiovasculaire.

L'utilisation doit être réservée à des équipes compétentes et se conformer le cas échéant aux décrets :

- n° 2007-388 du 21 mars 2007, relatif aux conditions d'implantation applicables à l'activité de soins de traitement du cancer ;
- n° 2007-389 du 21 mars 2007, relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables à l'activité de soins de traitement du cancer.

IRM compatibilité

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

- Champ magnétique statique de 3 tesla maximum,
- Champ à gradient spatial de 720 gauss/cm maximum.

La Commission recommande la mise en conformité des informations données au patient selon la réglementation en vigueur pour les dispositifs médicaux implantables (règlement européen 2017/745, articles R.1112-1-2, R.5212-38 et R.5212-40 du code de la santé publique)¹⁹.

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateurs retenus

Comparateur : dispositifs inscrits sous la ligne générique « *Microspires, platine ou alliage compatible IRM ou acier inox, détach mécanique Microspires (coils) fibrées ou nues de platine ou en alliage de platine et tungstène ou en alliage compatible avec l'IRM ou en acier inoxydable, à détachement mécanique, de formes multiples* » (code LPPR 3194045).

6.2 Niveau d'ASA

La seule étude clinique spécifique disponible concerne seulement les microspires de la gamme AZUR et comporte des limites méthodologiques, notamment en raison de l'absence de procédure d'insu, le recours à de critères de jugements multiples, et l'absence de calcul du nombre de sujets nécessaires. Elle ne permet pas d'appuyer la revendication de supériorité des dispositifs AZUR et AZUR CX par rapport aux dispositifs de référence.

¹⁹ Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDIMTS. HAS. 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264825/fr/evaluation-de-la-compatibilite-irm-des-dispositifs-medicaux-implantables-par-la-cnedimts

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service attendu (ASA V) des dispositifs AZUR et AZUR CX par rapport aux dispositifs inscrits sous la ligne générique « *Microspires, platine ou alliage compatible IRM ou acier inox, détach mécanique Microspires (coils) fibrées ou nues de platine ou en alliage de platine et tungstène ou en alliage compatible avec l'IRM ou en acier inoxydable, à détachement mécanique, de formes multiples* » (code LPPR 3194045).

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

En raison du nombre d'indications spécifiques concernées et de l'absence de données épidémiologiques (ou l'existence de données épidémiologiques insuffisamment précises), la population cible relevant d'une indication d'embolisation en dehors des localisations cranio-encéphaliques (correspondant à l'utilisation de microspires, de particules non résorbables et/ou des « plugs » d'embolisation) ne peut être estimée.

À défaut, la population rejointe par les microspires à détachement mécanique peut être approchée à partir des données de consommation concernant l'ensemble des patients bénéficiaires de l'Assurance Maladie (données OPEN LPP de 2017 à 2020).

La sélection a porté sur le nombre de patients remboursés pour les codes LPP 3183142 (ce code étant le seul disponible jusqu'en 2020 dans la base OPEN LPP), 8127378, 8113206, 8136590, 8183632, 8116699 et 8136851 (ce dernier code correspondant aux microspires TERUMO à détachement mécanique).

Nombre de patients identifiés dans la base OPEN LPP :

Code LPP	Libellé	2016 ²⁰	2017 ²¹	2018 ²²	2019 ²³	2020 ²⁴
3183142	IMPLANT D'EMBOISATION ARTERIELLE A DETACHEMENT MECANIQUE	2091	2288	2448	2603	253
8127378	IMPLANT D'EMBOISATION ARTERIELLE A DETACHEMENT MECANIQUE, ABBOTT MEDICAL	-	-	-	-	549
8113206	IMPLANT D'EMBOISATION ARTERIELLE A DETACHEMENT MECANIQUE, BOSTON SCI	-	-	-	-	779
8136590	IMPLANT D'EMBOISATION ARTERIELLE A DETACHEMENT MECANIQUE, COOK France	-	-	-	-	114
8183632	IMPLANT D'EMBOISATION ARTERIELLE A DETACHEMENT MECANIQUE, MEDTRONIC	-	-	-	-	565
8116699	IMPLANT D'EMBOISATION ARTERIELLE A DETACHEMENT MECANIQUE, PENUMBRA France	-	-	-	-	252
8136851	IMPLANT D'EMBOISATION ARTERIELLE A DETACHEMENT MECANIQUE, TERUMO	-	-	-	-	276
TOTAL		2091	2288	2448	2603	2788

Ces chiffres correspondent à un taux de croissance annuel de l'ordre de 8 %, constaté entre 2016 et 2020, du nombre de patients pris en charge à l'aide de microspires à détachement mécanique.

La population cible ne peut être estimée, en l'absence de données épidémiologiques spécifiques aux indications.

À titre informatif, la population rejointe au titre de l'année 2020 pour l'ensemble des microspires à détachement mécanique relevant des mêmes indications est de l'ordre de 2800 patients. Compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID-19, ces données sont à prendre en compte avec précaution.

²⁰ <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/open-lpp-base-complete-depenses-dispositifs-medicaux-2016>

²¹ <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/open-lpp-base-complete-depenses-dispositifs-medicaux-2017>

²² <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/open-lpp-base-complete-depenses-dispositifs-medicaux-2018>

²³ <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/open-lpp-base-complete-depenses-dispositifs-medicaux-2019>

²⁴ <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/open-lpp-base-complete-depenses-dispositifs-medicaux-2020>

Annexes

Annexe 1. Données cliniques

Référence	Étude Hongo et al 2021 Hongo, N., Kiyosue, H., Ota, S., Nitta, N., Koganemaru, M., Inoue, M., et al. Vessel Occlusion using Hydrogel-Coated versus Nonhydrogel Embolization Coils in Peripheral Arterial Applications: A Prospective, Multicenter, Randomized Trial. Journal of Vascular and Interventional Radiology, (2021). 32(4), 602-609.
Type de l'étude	Étude prospective, randomisée, en groupe parallèle et simple aveugle multicentrique
Date et durée de l'étude	Aout 2013 à juillet 2017
Objectif de l'étude	Comparer la sécurité, la faisabilité et l'efficacité des microspires avec revêtement d'hydrogel dans l'embolisation vasculaire des vaisseaux du tronc par rapport aux microspires « conventionnels ». L'impact des microspires avec revêtement hydrogel sur le nombre total de microspires, la longueur des microspires, la longueur de l'embolisation et la densité du packaging a également été évalué.

Méthode

Critères de sélection	Patients âgés de 20 ans ou plus, ayant des lésions vasculaires sur le tronc lorsqu'une embolisation par microspires est jugée possible et efficace, avec un diamètre de vaisseau cible compris entre 3 et 15 mm. Les situations cliniques de lésions vasculaires pouvaient inclure les anévrismes, les malformations artérioveineuses pulmonaires, les embolisations prophylactiques de l'artère iliaque interne avant une réparation endovasculaire de l'aorte abdominale, et l'embolisation de l'artère sous clavière après réparation endovasculaire de la crosse de l'aorte.
Cadre et lieu de l'étude	Japon, 5 centres
Produits étudiés	Bras Hydrocoils : AZUR 0,018" Bras contrôle : différents microspires nues en platine, de type détachable, poussable, fibré ou fibré partiellement rétractable
Critère de jugement principal	Aucun critère n'est défini comme critère principal donnant lieu à un calcul du nombre de sujets nécessaires. Les principaux critères suivis sont pris en compte en tant que critères de jugement secondaires.
Critères de jugement secondaires	Occlusion intra procédurale du vaisseau cible, Evènements indésirables cliniques ou sub cliniques, Nombre de microspires, longueur de microspires utilisées, Longueur de l'embolisation et densité du remplissage des microspires.
Taille de l'échantillon	Absence de calcul du nombre de sujets nécessaires
Méthode de randomisation	Centralisée par ordinateur, sans procédure d'insu
Méthode d'analyse des résultats	Utilisation du logiciel XLSTAT 19.6. Le type d'analyses n'est pas détaillé.

Résultats

Nombre de sujets analysés	77 patients ont été randomisés (38 dans le bras ayant bénéficié des microspires avec revêtement hydrogel AZUR, et 39 dans le groupe contrôle) Aucune information manquante n'a été rapportée
Durée du suivi	Suivi à 1 an disponible pour 65 patients (34 patients dans le bras AZUR et 31 dans le bras contrôle)

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes

Caractéristiques de base des patients :

	AZUR (n=38)	Contrôle (n=39)
Sexe (n)	masculin (27) féminin (11)	masculin (26) féminin (13)
Age moyen (années [max-min])	74,3 [42-91]	70,8 [22-91]
Comorbidités		
Diabète (n)	4	4
Hypertension (n)	26	24
Cirrhose du foie (n)	2	1
Anticoagulants oraux et /ou antiplaquet-taires (n)	10	18
Absence - Anticoagulants oraux et /ou antiplaquet-taires (n)	28	21

Caractéristiques de base des lésions

	AZUR (n=38)	Contrôle (n=39)
Caractéristiques des lésions		
Anévrisme aortique (n)	22	23
Anévrisme de l'artère iliaque interne (n)	7	4
Anévrisme de l'artère iliaque commune (n)	1	2
Anévrisme viscéral (n)	1	1
AVM pulmonaire (n)	5	8
Shunt portosystémique (n)	2	0
Malformation artérioveineuse (n)	0	1
Vaisseau cible		
Artère iliaque interne (n)	27	27
Artère sous clavière (n)	3	2
Artère pulmonaire (n)	5	8
Artère splénique (n)	1	0
Artère hépatique (n)	0	1
Veine portale (n)	1	0
Artère rénale (n)	0	1
Veine hépatique (n)	1	0
Diamètre moyen max du vaisseau cible (mm – écart type)	8,37 (3,23)	8,91 (5,12)

Résultats inhérents au critère de jugement principal

-

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires

L'occlusion agiographique complète a été obtenue respectivement dans 36 cas pour le groupe AZUR et 37 cas pour le groupe contrôle (2 occlusions incomplètes dans chaque groupe).

Un nombre médian de microspires utilisé était moins important dans le bras AZUR (n=9,2) que dans le bras Contrôle (n=17,3) mais la longueur médiane d'embolisation était plus importante pour le bras contrôle (31,95 mm vs 23,43 mm).

Un cas de recanalisation a 1 an été rapporté dans chaque groupe.

Résultats de la procédure	AZUR (n=38)	Contrôle (n=39)
Diamètre moyen max du vaisseau cible (mm – écart type)	8,37 (3,23)	8,91 (5,1)
Distance moyenne entre la pointe du cathéter guide et la portion proximale embolisée (mm)	42,4	38,7
Nombre moyen de boucles de vaisseaux à plus de 90°	0,23	0,51
Longueur moyenne en pourcentage de microspires nues en platine (min-max)	52% (0-90%)	100%
Occlusion angiographique :		
– Complète (n)	36	37
– Incomplète (n)	2	2

Paramètres d'embolisation (écart-type)	AZUR (n=38)	Contrôle (n=39)
Nombre médian de microspires (n)	9,2 (5,78)	17,3 (27,6)
Nb médian de microspires /diamètre de vaisseau (n)	1,09 (0,53)	1,75 (1,33)
Longueur médiane de microspires utilisées (cm)	193,3 (132,6)	255,1 (175,8)
Longueur médiane de microspires utilisées /diamètre de vaisseau (cm)	21,5 (9,2)	28,2 (10,6)
Longueur médiane de l'embolisation (mm)	23,43 (8,94)	31,95 (13,79)
Longueur médiane de l'embolisation/diamètre de vaisseau	3,03 (1,38)	4,21 (2,40)
Densité médiane de remplissage (sans expansion) (%)	44,9 (22,3)	46,5 (30,5)
Densité médiane de remplissage (expansion totale) (%)	125,7 (80,7)	46,5 (30,5)

A 1 an, un cas de recanalisation a été observé dans chaque groupe.

Effets indésirables	AZUR		Contrôle	
	1 allergie au tungstène		1 dissection de vaisseau	
	1 cas de claudication		2 cas de claudication	
Commentaires	Cette étude comporte des faiblesses méthodologiques, notamment liées à l'absence de procédure d'insu, le recours à de critères de jugements multiples uniquement angiographiques, l'absence d'hypothèse et de calcul du nombre de sujets nécessaires. Aucun test de significativité n'a été calculé pour les différences observées entre les deux bras.			