



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES
TECHNOLOGIES DE SANTE
AVIS DE LA COMMISSION
24 novembre 2009

CONCLUSIONS	
Nom :	LEO PLUS , stent intracrânien auto-expansible
Modèles et références retenus :	Voir page 3.
Fabricant :	BALT Extrusion (France)
Demandeur :	BALT Extrusion (France)
Données disponibles :	Aucune nouvelle étude clinique n'a été déposée. Le protocole ainsi que les résultats intermédiaires de l'étude de suivi demandé lors de l'inscription de LEO PLUS ont été fournis. <u>Matéριοvigilance</u> Dans le monde 3541 stent LEO PLUS ont été vendus dont 237 en France. Une déclaration de matériοvigilance a été notifiée.
Service Rendu (SR) :	Suffisant, en raison de : - l'intérêt thérapeutique dans le traitement de certains anévrismes rompus ou non rompus à collet large (fusiformes, sacciformes ou disséquants), pour lesquels un traitement endovasculaire simple ou assisté par ballon (technique de reconstruction) est impossible. - l'intérêt de santé publique attendu, compte tenu du caractère de gravité des anévrismes intracrâniens.
Indications :	Aide à l'occlusion endovasculaire, par confinement de micro-spires à libération contrôlée, d'anévrismes intracrâniens, rompus ou non rompus, à collet large (fusiformes, sacciformes ou disséquants) pour lesquels le traitement endovasculaire simple (micro-spires seules) ou assisté par ballon est impossible.
Eléments conditionnant le SR :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant ▪ Utilisation en association avec des micro-spires à libération contrôlée ▪ L'utilisation doit être réservée à des équipes compétentes Conformément au décret n°2007-366 l'embolisation doit être entreprise par un spécialiste formé aux procédures de neuroradiologie Interventionnelle dans un centre certifié Les conditions techniques de fonctionnement et les conditions d'implantation applicables aux activités neuroradiologiques interventionnelles endovasculaire sont précisées dans les décrets suivants : - décret n°2007-366 du 19 mars 2007 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie et modifiant le code de la santé publique, - décret n°2007-367 du 19 mars 2007 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie.
-Spécifications techniques :	
-Modalités de prescription et d'utilisation :	

	L'activité neuroradiologique annuelle minimale par site est fixée à 80 interventions endovasculaires portant sur la région cervico-céphalique et médullo-rachidienne (arrêté du 19 mars 2007).
Amélioration du SR :	Absence d'amélioration du Service Rendu (ASR V) par rapport aux autres stents intracrâniens.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	3 ans
Conditions du renouvellement :	- Le renouvellement sera subordonné à la mise en place d'un suivi de cohorte prospectif de morbi-mortalité et d'efficacité. Ce registre aura pour objectif le suivi à 1 an minimum de l'ensemble des patients implantés, l'évaluation du dispositif et des pratiques. Une communication annuelle de ce suivi devra être faite auprès de la CNEDiMTS. L'évaluation de ce suivi pourra aboutir au maintien ou à la suppression de la prise en charge. - La commission recommande que le contrat de bon usage, prévu à l'article D.162-9 et suivants du code de la sécurité sociale, implique l'obligation par le praticien de renseigner les données de suivi des patients
Population cible :	300 patients par an

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

■ Modèles et références

Références	Ø stent (mm)	Longueur stent (mm)
LEO2,5x12	2,50	12
LEO2,5x18		18
LEO3,5x12	3,50	12
LEO3,5x18		18
LEO3,5x25		25
LEO4,5x20	4,50	20
LEO4,5x25		25
LEO4,5x30		30
LEO4,5x40		40
LEO4,5x50		50
LEO5,5x25	5,50	25
LEO5,5x30		30
LEO5,5x35		35
LEO5,5x50		50
LEO5,5x75		75
LEO6,5x30	6,50	30
LEO6,5x35		35
LEO6,5x40		40
LEO6,5x60		60
LEO6,5x80		80
LEO7,5x35	7,50	35
LEO7,5x50		50
LEO7,5x70		70
LEO7,5x95		95

■ Conditionnement

Unitaire

■ Applications

La demande de renouvellement d'inscription concerne l'indication suivante :

- Aide à l'occlusion endovasculaire, par confinement de micro-spires à libération contrôlée, d'anévrismes intracrâniens, rompus ou non rompus, à collet large (fusiformes, sacciformes ou disséquants) pour lesquels le traitement endovasculaire simple (micro-spires seules) ou assisté par ballon est impossible

Historique du remboursement

Demande de renouvellement d'inscription de LEO PLUS. LEO PLUS est inscrit sur la LPPR par arrêté du 20 juin 2008 (JO 1^{er} juillet 2008).

Le stent LEO PLUS est une évolution de gamme de LEO STENT, inscrit sur la LPPR par arrêté du 4 mai 2006 radié par arrêté du 20 juin 2008 (JO 1^{er} juillet 2008).

Trois stents intracrâniens sont actuellement inscrits sur la liste des produits et prestations remboursables.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe III, notification par G-med (0459), France.

■ Description

- Stent intracrânien auto-expansible à maillage en nitinol (composé nickel/titane à mémoire de forme) et alliage platine/tungstène (marqueur radio-opaque).
- Cathéter de délivrance en polyéthylène haute densité (tube intérieur), polyamide (tube extérieur), acier inoxydable (armature) et or (marqueur distal).

LEO PLUS est une évolution de LEO (produit antérieur dans la gamme). Cette différence réside dans la structure de la plate-forme métallique de l'endoprothèse qui se manifeste par les modifications suivantes :

- ajout d'un guide d'insertion (permettant de trouver le centre du stent après déploiement, pour passer le cathéter dans le stent) ;
- modification des extrémités du stent (évasement) dans le but de faciliter son déploiement.

■ Fonctions assurées

Aide à l'occlusion endovasculaire d'anévrismes intracrâniens par confinement de micro-spires (ou coils) à libération contrôlée.

■ Acte ou prestation associée

EASF001	4.3.8.5	Oblitération de plusieurs anévrismes sacculaires artériels intracrâniens en dehors d'une période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée
EASF010	4.3.8.5	Oblitération d'un anévrisme sacculaire artériel intracrânien en période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée
EASF011	4.3.8.5	Oblitération d'un anévrisme sacculaire artériel intracrânien en dehors d'une période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée
EASF013	4.3.8.5	Oblitération de plusieurs anévrismes sacculaires artériels intracrâniens en période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée

Service Rendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

- 1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique, / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

Rappel de l'avis de la commission et des données fournies lors de la première inscription :

Deux séries de cas réalisées avec le dispositif LEO stent avaient été fournies. Ces études avaient été considérées comme recevables compte tenu des similitudes existant entre LEO stent et LEO PLUS stent

Les 2 séries portaient sur un total de 82 patients ; elles ont depuis fait l'objet de 2 publications^{1,2} et d'un rapport non publié.

- Une série avait inclus 71 patients ayant des anévrismes sacculaires, à collet large ou fusiformes, suivis entre 3 et 32 mois. Le suivi angiographique à moyen terme (voir annexe)

¹ Kis B, Weber W, Berlit P, Kühne D. Neurosurgery. 2006; 58:443-450

² Lubicz B, Leclerc X, Levivier M et al. Neurosurgery. 2006 ; 58:451-457

montrait la persistance de nombreux anévrismes résiduels lorsque LEO stent était utilisé sans ajout de microspires.

- Une série incluant 11 patients était une étude de faisabilité sans évaluation à moyen ou long terme.

Le niveau de preuve de ces études, non contrôlées, était faible. La Commission avait estimé nécessaire d'obtenir des données cliniques complémentaires. Néanmoins les données disponibles sont favorables à l'utilisation de LEO PLUS stent.

Nouvelles données fournies :

Aucune nouvelle étude spécifique de LEO PLUS n'a été fournie dans le dossier.

Matériorigilance

Dans le monde 3541 stent LEO PLUS ont été vendus dont 237 en France. Une déclaration de matériorigilance a été notifiée.

Données d'implantation et de suivi demandées par la commission pour le renouvellement d'inscription :

La demande d'étude formulée dans l'avis du 7 décembre 2005 était la suivante :

« Mise en place d'un registre de morbi-mortalité et efficacité prospectif, pour le suivi à 1 an minimum de l'ensemble des patients implantés, l'évaluation du dispositif et des pratiques. »

La firme a fournie le protocole de l'essai multicentrique demandé ainsi qu'un rapport intermédiaire au 15 mai 2009 des premiers patients inclus dans ce registre. L'essai a débuté le 1^{er} novembre 2006. Les patients ont été inclus de manière prospective et rétrospective. En effet, 107 patients ont été inclus entre novembre 2003 et décembre 2008. Le critère de jugement principal était le pourcentage d'occlusion complète (selon la classification de J. Raymond) à 1 an.

L'étude de suivi est actuellement en cours et seuls des résultats préliminaires ont été fournis. La Commission souhaite disposer des résultats définitifs de cette étude.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique, diagnostique, de compensation du handicap

Le traitement s'adresse aux anévrismes rompus, qui constituent une urgence chirurgicale, et aux anévrismes non rompus justifiant d'un traitement. Dans les anévrismes non rompus, le patient est asymptomatique. Les options possibles sont l'abstention thérapeutique, le traitement endovasculaire et le traitement chirurgical. Le choix thérapeutique est effectué par une équipe multidisciplinaire, dans le cadre de la prévention d'un risque à moyen ou long terme. Le risque de rupture de l'anévrisme est évalué par rapport aux risques liés à l'intervention d'exclusion de l'anévrisme. Si l'abstention thérapeutique est souvent préférée pour les anévrismes d'une taille inférieure à 5 à 7 mm environ³, l'existence de facteurs de risque peut plaider pour une intervention, notamment dans les cas suivants :

- contexte familial
- anévrisme de grande taille (> 10 mm), chez un sujet jeune ou s'il est associé à un facteur de risque (hypertension artérielle, tabagisme, etc...)
- anévrisme de taille supérieure à 3 mm s'il est associé à un autre anévrisme ayant déjà saigné

L'exclusion d'un anévrisme non rompu peut également être requise avant la mise en œuvre de programmes thérapeutiques particuliers (chirurgie cardiaque, hémodialyse au long cours pour les polykystoses familiales rénales, anticoagulation de longue durée quelle qu'en soit l'origine).

Dans les anévrismes intracrâniens rompus ou non rompus, le traitement endovasculaire par microspires est une alternative au traitement chirurgical classique, qui consiste à mettre en place un ou plusieurs clips sur le collet anévrismal, après dissection du vaisseau porteur puis du collet et du

³ Mitchell P. et al, Lancet Neurol. 2004, 3 : 85-92

sac, permettant ainsi d'exclure totalement l'anévrisme de la circulation. Le clip, généralement en titane, se referme autour du collet et interrompt la communication entre l'anévrisme et l'artère.

Le traitement endovasculaire par micro-spires comme le traitement chirurgical par clips présentent des contraintes pouvant faire préférer une des deux méthodes en fonction de la localisation et des caractéristiques de l'anévrisme. Toutefois, suite à l'étude ISAT⁴, le traitement endovasculaire est conseillé dans la majorité des formes d'hémorragie anévrismale jugées à la fois candidates au traitement par voie endovasculaire et par voie chirurgicale.

La largeur du collet et la morphologie de l'anévrisme sont les deux facteurs qui peuvent rendre la mise en place des micro-spires impossible. La technique dite de « reconstruction » consiste à placer un ballon dans l'artère pour occlure temporairement le collet de l'anévrisme pendant la mise en place des micro-spires, afin de les maintenir dans la cavité anévrismale. Un stent peut être proposé dans les cas où la technique de « reconstruction » est inopérante, du fait d'un collet trop large, dans les anévrismes fusiformes ou dans les anévrismes disséquants. Leur utilisation augmente cependant les risques de la procédure du fait de la difficulté de navigation (risque de dissection artérielle) et du risque thrombo-embolique (imposant une prémédication de 3 jours par deux antiagrégants plaquettaires lorsque l'intervention est programmée).

Selon les experts, l'utilisation d'un stent peut également être proposée en cas de migration spontanée d'une micro-spire lors de sa mise en place (procédure dite de « sauvetage ») ou à distance de la procédure.

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

Il existe un intérêt thérapeutique au traitement endovasculaire des anévrismes intracrâniens. LEO PLUS a une place dans la stratégie thérapeutique du traitement de certains anévrismes rompus ou non rompus à collet large (fusiformes, sacciformes ou disséquants), pour lesquels un traitement endovasculaire simple ou assisté par ballon (technique de reconstruction) est impossible. LEO PLUS peut également être proposé en cas de migration spontanée d'une micro-spire lors de sa mise en place ou à distance de la procédure. En dehors des traitements chirurgicaux classiques (à condition qu'ils soient possibles), il n'existe pas d'alternative à l'utilisation d'un stent intracrânien dans les indications concernées.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

Le caractère de gravité des anévrismes artériels intracrâniens est fonction de leurs caractéristiques :

- Anévrisme rompu

Selon les séries publiées, le risque de décès immédiat secondaire à une rupture anévrismale est compris entre 16 et 66 %. Dans les cas de survie la rupture peut entraîner une hypertension intracrânienne aiguë, une hémorragie intracérébrale ou un spasme des artères cérébrales (secondairement responsable d'une ischémie cérébrale) et des complications pouvant aller jusqu'à un état de dépendance plus ou moins prononcé ou au décès du patient. L'ischémie cérébrale retardée est responsable d'environ 1/3 de la mortalité et de la moitié environ de la morbidité des patients hospitalisés pour rupture anévrismale. Après une rupture anévrismale, un saignement réapparaît dans 9 à 44 % des cas. Il majore la gravité de la rupture initiale et représente une cause fréquente de décès, justifiant un traitement rapide de l'anévrisme.

⁴ International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. Lancet. 2005 ; 366 : 809-817

- Anévrisme non rompu

Une taille supérieure à 5 mm est associée à un risque hémorragique actuariel de 2 et 4 %, représentant un risque significatif au cours de la vie pour les personnes jeunes.

Le risque de rupture est majeur pour les anévrismes géants (> 25 mm) non traités, et il est associé à des taux de décès importants : 68% à 2 ans et 85% à 5 ans.

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

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

2.2 Epidémiologie de la pathologie

Les données issues d'autopsies montrent que 1 à 2 % de la population est atteinte d'anévrismes intracrâniens (tous types confondus). Le risque global de rupture est estimé à 10 cas pour 100 000 habitants/an. Ce risque est minoré pour la tranche d'âge 0-34 ans (1,22/100 000) et majoré pour la tranche d'âge 65-74 ans (44,5/100 000).

2.3 Impact

Compte tenu de l'existence d'autres stents intracrâniens remplissant les mêmes fonctions, LEO PLUS répond à un besoin déjà couvert.

La Commission note cependant la difficulté opératoire de la mise en place du stent et le besoin d'acquérir des données complémentaires, qui justifient des mesures particulières de suivi.

LEO PLUS présente un intérêt pour la santé publique, compte tenu du caractère de gravité des anévrismes intracrâniens.

Eléments conditionnant le Service Rendu

▪ Spécifications techniques minimales
Néant

▪ Modalités d'utilisation et de prescription

LEO PLUS doit être :

- utilisé en association avec des micro-spires à libération contrôlée
- doit être réservée à des équipes compétentes

Conformément au décret n°2007-366 l'embolisation doit être entreprise par un spécialiste formé aux procédures de neuroradiologie Interventionnelle dans un centre certifié

Les conditions techniques de fonctionnement et les conditions d'implantation applicables aux activités neuroradiologiques interventionnelles endovasculaire sont précisées dans les décrets suivants :

- décret n°2007-366 du 19 mars 2007 relatif aux conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie et modifiant le code de la santé publique,
- décret n°2007-367 du 19 mars 2007 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités interventionnelles par voie endovasculaire en neuroradiologie.

L'activité neuroradiologique annuelle minimale par site est fixée à 80 interventions endovasculaires portant sur la région cervico-céphalique et médullo-rachidienne (arrêté du 19 mars 2007).

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le service rendu de LEO PLUS est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, dans l'indication suivante : aide à l'occlusion endovasculaire, par confinement de micro-spires à libération contrôlée, d'anévrismes intracrâniens, rompus ou non rompus, à collet large (fusiformes, sacciformes ou disséquants) pour lesquels le traitement simple ou la technique de reconstruction par ballon est impossible.

Amélioration du Service Rendu

Absence d'amélioration du Service Rendu (ASA V) par rapport aux autres stents intracrâniens inscrits sur la LPPR

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

- Le renouvellement sera subordonné à la mise en place d'un suivi de cohorte prospectif de morbi-mortalité et d'efficacité. Ce registre aura pour objectif le suivi à 1 an minimum de l'ensemble des patients implantés, l'évaluation du dispositif et des pratiques.

Une communication annuelle de ce suivi devra être faite auprès de la CNEDiMTS.

L'évaluation de ce suivi pourra aboutir au maintien ou à la suppression de la prise en charge.

La commission recommande que le contrat de bon usage, prévu à l'article D.162-9 et suivants du code de la sécurité sociale, implique l'obligation par le praticien de renseigner les données de suivi des patients

Durée d'inscription proposée :

-3 ans

Population cible

La commission ne dispose pas de données épidémiologiques fiables concernant les anévrismes intracrâniens à large collet.

L'analyse des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) par actes classants pour les années 2006 et 2007 est la suivante :

Année	2006	2007
CCAM - Occlusion d'anévrisme artériel intracrânien par voie artérielle transcutanée : Actes EASF001 – EASF010 – EASF011 – EASF 013	2787	2915

La répartition du traitement des anévrismes intracrâniens traités par voie endovasculaire est la suivante : environ 60% sont traités par micro-spires seules, environ 30% par micro-spires mises en place à l'aide d'un ballon et jusqu'à 10 % justifient l'emploi combiné d'un stent et de micro-spires.

Au total, la population cible de LEO PLUS peut être estimée à environ 300 patients par an.