

COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS DE LA CNEDiMTS

22 octobre 2019

Faisant suite à l'examen du 22/10/2019, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 22/10/2019

CONCLUSIONS

LEO PLUS, stents intracrâniens auto-expansibles

Demandeur : BALT EXTRUSION (France)

Fabricant : BALT EXTRUSION (France)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. pages 3 et 4)

Indications retenues :	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.
Service Attendu (SA) / Rendu (SR) :	Service rendu 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. La Commission considère que l'utilisation des nouvelles références ne modifie pas le service attendu.
Comparateurs retenus :	- Pour le renouvellement d'inscription : autres stents intracrâniens inscrits sur la LPPR - La modification des conditions d'inscription : autres références de LEO PLUS inscrites sur la LPPR
Amélioration du SA/SR :	Pour le renouvellement d'inscription : ASR de niveau V La modification des conditions d'inscription : ASA de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Données analysées :	Deux nouvelles études ont été retenues : - Le rapport d'étude de l'étude LEO + II française, prospective, multicentrique, incluant 170 patients suivis à 18 mois, - Les données de matériovigilance.

Éléments conditionnant le SA/SR :	
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
- Modalités de prescription et d'utilisation :	- Utilisation en association avec des micro-spires à libération contrôlée - 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. 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).
Etudes 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 de LEO PLUS est estimée au maximum à 543 patients par an.

Avis 1 définitif

01 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 (dite LPPR dans la suite du document).

Demande de modification des conditions d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale (dite LPPR dans la suite du document). La demande de modification des conditions d'inscription concerne l'ajout de nouvelles références.

01.1. MODELES ET REFERENCES

❶ Les modèles et références faisant l'objet de la demande de renouvellement d'inscription sont

- Les références de dimensions standards décrites dans le tableau ci-dessous :

Références	
LEO+ (dimensions standards)	
LEO+ dit « LEO Baby »	LEO+
LEO 2.5x12	LEO 3.5x12
LEO 2.5x18	LEO 3.5x18
	LEO 3.5x25
	LEO 4.5x20
	LEO 4.5x25
	LEO 4.5x30
	LEO 4.5x40
	LEO 4.5x50
	LEO 5.5x25
	LEO 5.5x30
	LEO 5.5x35
	LEO 5.5x50
	LEO 5.5x75
	LEO 6.5x30
	LEO 6.5x35
	LEO 6.5x40
	LEO 6.5x60
	LEO 6.5x80

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

	LEO 7.5x35
	LEO 7.5x50
	LEO 7.5x70
	LEO 7.5x95

2 Nouvelles références

Références	
LEO+ (dimensions standards)	
LEO+ dit « LEO+ Baby »	LEO+
LEO 2.0x08	LEO 3.5x30
LEO 2.0x12	LEO 3.5x35
LEO 2.0x15	LEO 3.5x50
LEO 2.0x18	
LEO 2.0x25	LEO 4.5 x15
	LEO 4.5x75
LEO 2.5x25	
LEO 2.5x30	LEO 5.5x60
LEO 2.5x35	
LEO 3.0x12	
LEO 3.0x18	
LEO 3.0x25	
LEO 3.0x35	

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile

01.3. INDICATION REVENDEE

Les demandes de renouvellement et de modification des conditions d'inscription concernent 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. »

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

Dans le cadre de la demande de renouvellement d'inscription le comparateur revendiqué est les autres stents intracrâniens inscrits sur la LPPR.

Dans le cadre de la demande de modification des conditions d'inscription le comparateur revendiqué est les autres stents intracrâniens LEO+ inscrits sur la LPPR (complément de gamme).

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

LEO PLUS et LEO PLUS sur mesure ont été évalués pour la première fois par la Commission en 2007. Leur prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté¹ du 17/12/2007 (Journal officiel du 26/12/2007).

La dernière évaluation des stents intracrâniens LEO PLUS et LEO PLUS sur mesure par la Commission date du 09/09/2014². Leur prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté^{3, 4} du 05/05/2015 (Journal officiel du 12/05/2015). La date de fin de prise en charge est fixée au 30 avril 2019.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

03.2. DESCRIPTION

Le système de mise en place du stent LEO+/LEO+ Baby comprend :

Un stent auto-expansible LEO+/LEO+ Baby en nitinol et un système d'insertion. Le système d'insertion est composé d'un guide d'insertion en nitinol et d'un introducteur. Le stent LEO+/LEO+ Baby est préalablement chargé sur le guide d'insertion, à l'intérieur de l'introducteur.

La mise en place du stent LEO+/LEO+ Baby nécessite l'utilisation des composants suivants:

- Un microcathéter armé de mise en place :
 - Peut-être inclus dans la boîte des stents LEO+ selon la référence commandée
 - non inclus dans la boîte des stents LEO+ Baby (ne pas utiliser d'autres microcathéters que celui indiqué sur l'étiquetage du stent).
- Un raccord Y à valve permettant le positionnement du tube introducteur au contact de l'embase du microcathéter
 - Peut être inclus dans la boîte des stents LEO+ selon la référence commandée
 - non inclus dans la boîte des stents LEO+ Baby
- Un torqueur.

Les stents LEO+/LEO+ Baby sont stérilisés à l'oxyde d'éthylène. Les stents LEO+ sont livrés montés sur leur guide d'insertion.

Références	Ø : Diamètre	L : Longueur	Contenu
LEO+ Baby (ØXL)	Compris entre 2,0 et 3,0 mm	Entre 8 et 35 mm	Sans microcathéter armé de mise en place ni de raccord Y à valve
LEO+ (ØXL)	Compris entre 3,5 et 7,5 mm	Entre 12 mm et 95 mm	Avec microcathéter armé de mise en place et raccord Y à valve

¹ Arrêté du 17 décembre 2007 relatif aux stents intracrâniens auto-expansibles au chapitre 1er du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 26/12/2007. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 04/10/2019]

² Avis de la Commission du 09/09/2014 relatif à aux stent intracrâniens auto-expansibles LEO PLUS et LEO PLUS sur mesure. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_657485/avis-rapports?cid=c_657485 [consulté le 04/10/2019]

³ Arrêté du 5 mai 2015 portant renouvellement d'inscription des stents intracrâniens LEO + et LEO + sur mesure de la société BALT Extrusion inscrits au titre III sur la liste des produits et prestations remboursables prévues à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 12/05/2015. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?dateTexte=&categorieLien=id&cidTexte=JORFTEXT000030578595&fastPos=9&astReqId=1796312269&oldAction=rechExpTexteJorf> [consulté le 04/10/2019]

⁴ Arrêté du 27 janvier 2017 portant modification de la date de fin de prise en charge des stents LEO + et LEO + sur mesure de la société BALT inscrits au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale publié au Journal Officiel de la République Française le 31/01/2017. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?dateTexte=&categorieLien=id&cidTexte=JORFTEXT000033955926&fastPos=5&astReqId=1796312269&oldAction=rechExpTexteJorf> [consulté le 04/10/2019]

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Nouvelles références

Les nouvelles références correspondent uniquement à l'ajout :

- de nouvelles longueurs de LEO+ dit « LEO+ BABY » de diamètre de 2,0 mm et de longueur de 8, 12, 18 et 25 mm, de références de 2,5 mm de diamètre et de références de 3,0 mm de diamètre.
- de nouvelles longueurs de LEO+ de diamètre de 3,5 mm et de longueur de 30, 35 et 50 mm, de références de 4,5 mm de diamètre et de longueur de 15 et 75 mm et de références de 5,5 mm de diamètre de longueur de 60 mm.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

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

03.4. ACTES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 60, 18/10/2019), les actes associés à la pose d'un stent intracrânien sont référencés sous le chapitre «Occlusion et exclusion d'anévrisme artériel intracrânien».

EASF001	Oblitération de plusieurs anévrismes sacculaires artériels intracrâniens en dehors d'une période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée
EASF010	Oblitération d'un anévrisme sacculaire artériel intracrânien en période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée
EASF007	Oblitération intraluminale d'une artère intracrânienne porteuse d'un anévrisme en période aiguë hémorragique
EASF008	Oblitération intraluminale d'une artère intracrânienne porteuse d'un anévrisme en dehors d'une période aiguë
EASF011	Oblitération d'un anévrisme sacculaire artériel intracrânien en dehors d'une période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée
EASF013	Oblitération de plusieurs anévrismes sacculaires artériels intracrâniens en période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée

04 SERVICE ATTENDU / RENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

❶ Dans son avis d'inscription du 14 novembre 2007, la Commission s'était prononcée pour un service attendu suffisant et une amélioration du service attendu de niveau V par rapport à LEO STENT (version antérieure de LEO PLUS⁵) sur la base des éléments suivants :

- une série⁶ incluant 71 patients ayant des anévrismes sacculaires, à collet large ou fusiformes, traités avec LEO stent (version antérieure de LEO PLUS), avec un suivi entre 3 et 32 mois.

⁵ 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

⁶ Kis B, Weber W, Berlit P, Kühne D. Elective treatment of saccular and broad-necked intracranial aneurysms using a closed-cell nitinol stent (Leo). Neurosurgery. 2006; 58:443-450

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

- une étude de faisabilité⁷ incluant 11 patients.

Le renouvellement d'inscription était subordonné à la mise en place d'un registre de morbi-mortalité et d'efficacité prospectif, avec un suivi à 1 an minimum de l'ensemble des patients implantés, l'évaluation du dispositif et des pratiques.

② Dans ses avis du 24 novembre 2009 :

- la Commission s'était prononcée pour un service rendu suffisant pour le renouvellement d'inscription des stents LEO + et une amélioration du service rendu de niveau V par rapport aux autres stents intracrâniens. Aucune nouvelle étude n'avait été fournie. Le protocole ainsi que les résultats préliminaires de l'étude post-inscription étaient fournis. La Commission souhaitait disposer des résultats définitifs de cette étude.
- la Commission avait considéré que le service rendu dans son avis du 24 novembre 2009 n'était pas modifié par l'ajout de nouvelles références dites « sur mesure ».

③ Dans son avis du 10 juillet 2012, la Commission s'était prononcée pour un service rendu insuffisant pour le renouvellement d'inscription des stents LEO + et LEO + « sur mesure » sur la LPPR, sur la base des résultats de l'étude post-inscription fournie (rapport intermédiaire du 8 mars 2012).

L'intérêt de LEO + et LEO + « sur mesure » n'était pas établi par rapport aux autres stents intracrâniens disponibles.

④ Dans son avis du 12 février 2013, la Commission s'était prononcée pour un service rendu insuffisant pour le renouvellement d'inscription des stents LEO + et LEO + « sur mesure » sur la LPPR, sur la base des résultats de l'étude post-inscription fournie (rapport intermédiaire du 12 septembre 2012). Au total, au vu des données disponibles, le registre LEO / LEO PLUS ne permet pas de répondre à l'objectif fixé en 2007 par la Commission, qui était l'évaluation de la morbi-mortalité à 1 an.

⑤ Dans son avis du 09 septembre 2014, la Commission s'était prononcée pour un service rendu suffisant et une amélioration du service rendu de niveau V par rapport aux autres stents intracrâniens inscrits sur la LPPR sur la base des résultats définitif du registre français « observatoire LEO/LEO PLUS », incluant 255 patients. La Commission avait constaté un nombre élevé de données manquantes à 1 an et l'absence d'analyse séparée des inclusions prospectives et rétrospectives.

La Commission avait conditionné le renouvellement d'inscription à la transmission de nouvelles données post-inscription. L'objectif de cette étude était le suivi à 1 an minimum de l'état clinique et de l'évolution des anévrysmes traités et le recueil des événements indésirables.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Trois nouvelles études sont fournies dans le dossier :

- Le rapport d'étude de l'étude LEO + II française, prospective, multicentrique,
- La méta-analyse de Cagnazzo⁸ et al ; avait pour objectif de rapporter les taux d'occlusion, et les complications liées à la procédure, après utilisation d'un stent intracrânien. Trente-cinq études utilisant un stent LVIS ou LEO + chez les patients ayant un anévrysme intracrânien étaient incluses. Cette méta-analyse est une méta-analyse d'études observationnelles. Les caractéristiques des patients traités, le pays, les centres, les modalités de prises en charge des patients ne sont pas décrits. Les stents LEO + et LVIS sont utilisés ensemble dans une seule étude. Dans la plupart des études, les événements étaient collectés a posteriori et la qualité de la documentation de ces événements est inconnue. Les durées de suivi ne sont pas prises en compte dans l'analyse. Compte tenu

⁷ Lubicz B, Leclerc X, Levivier M et al. Retractable self-expandable stent for endovascular treatment of wide-necked intracranial aneurysms: preliminary experience. *Neurosurgery*. 2006 ; 58:451-457

⁸ Cagnazzo F, Cappucci M, Lefevre PH, Dargazanli C, Gasco G, Morganti R, Mazzotti V, di Carlo D, Perrini P, Mantilla D, Riquelme C, Bonafe A, Costalat V. Treatment of Intracranial Aneurysms with Self-Expandable Braided Stents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018 Nov;39(11):2064-2069.

de ces limites, les différences observées sur les taux de complications entre les stent LVIS et LEO + ne peuvent pas être interprétées de façon causale. Cette méta-analyse n'est par conséquent pas retenue.

- La méta-analyse de Park⁹ et al n'a pas été retenue, compte tenu d'une part de la qualité méthodologique des études retenues, d'autre part la plupart de ces études étant retenues dans la méta-analyse de Cagnazzo et al.

❶ **L'étude Leo +** II avait pour objectif de rapporter la morbi-mortalité à 18 mois et le taux d'occlusion de l'anévrisme chez les patients ayant un anévrisme intracrânien traité avec un stent LEO +.

La sélection des centres était faite de manière à garantir la représentativité de l'échantillon de patients inclus dans l'observatoire. Sur la base des ventes du stent LEO + sur les années antérieures, une liste exhaustive des centres français de neurochirurgie ou radiologie interventionnelle ayant posé au moins un stent LEO + durant les 12 mois précédant la mise en place de l'observatoire a été établie. Tous ces centres étaient contactés pour participer à l'étude, ceci afin de garantir l'exhaustivité de l'observatoire. Pour les centres refusant de participer à l'observatoire, les raisons de non-participation ainsi que les caractéristiques de ces centres (volume d'activité, situation géographique, statut de l'établissement : privé, public, établissement universitaire étaient décrits.

L'ensemble des patients porteurs d'un anévrisme intracrânien rompu ou non rompu démontré par artériographie cérébrale, traité par les stents LEO + durant la période d'inclusion de 30 mois étaient inclus.

L'étude n'étant pas contrôlée, le calcul du nombre de sujets nécessaire était fondé sur la précision des critères de jugement principaux c'est-à-dire le pourcentage d'occlusion complète et la morbi-mortalité à 12-18 mois post-procédure. D'après les données issues des ventes des stents LEO + de novembre 2012 à novembre 2013, 20 centres de neuroradiologie interventionnelle en France avaient posé au total 244 stents LEO +.

Avec un taux attendu de morbidité de 4,8¹⁰ % (évalué par le mRS), de mortalité de 1,2 %⁸ et un taux d'occlusion complète à 1 an de 74.3% (valeur médiane, observatoire LEO 1), avec un risque de première espèce fixé à $\alpha = 0,05$, une précision de 6.46 % pour le taux d'occlusion complète à 18 mois et une précision de 3.16 % pour le pourcentage observé de morbidité sont atteintes dès lors que 176¹¹ patients sont inclus dans l'étude.

Les critères de jugements principaux étaient

- le taux d'occlusion¹² anévrismale complète à 18 mois post-procédure évalué angiographiquement (angiographie numérisée (DSA), MRA (angio-IRM), ou angioscanner (CTA)).
- la morbi-mortalité liée au stent à 18 mois mesurée par le nombre de complications et/ou d'événements indésirables¹³ liés au dispositif ou à la procédure, survenus durant les 18 mois de suivi

⁹ Su-Yeon Park, Jae-Sang Oh, Hyuk-Jin Oh, a Seok-Mann Yoon, a and Hack-Gun Bae. Safety and Efficacy of Low-Profile, Self-Expandable Stents for Treatment of Intracranial Aneurysms: Initial and Midterm Results - A Systematic Review and Meta-Analysis. Interv Neurol. 2017 Oct; 6(3-4): 170-182.

¹⁰ Naggara, O.N., et al., Endovascular treatment of intracranial unruptured aneurysms: systematic review and meta-analysis of the literature on safety and efficacy. Radiology, 2010. **256**(3): p. 887-97.

¹¹ En faisant l'hypothèse qu'un stent était posé par patient soit 244 patients traités au total dans les 12 derniers mois sur l'ensemble du territoire français, que 20 % de ces centres ne participeront pas à l'observatoire (retrait du référencement du stent dans le centre ou centres non compliant...) soit 16 centres participants et 196 patients traités, et que les données de 10 % des patients inclus ne seront pas exploitables pour l'analyse des critères principaux (suivi incomplet...), environ 176 patients étaient attendus dans l'observatoire.

¹² L'occlusion était classée en «occlusion complète», «collet résiduel» ou «anévrisme résiduel» en utilisant l'échelle en trois grades de Montréal.

¹³ Il s'agit :

- Des complications techniques (échecs de la procédure, mauvais positionnement du stent, autres),
- De tout décès d'origine neurologique (cérébro-vasculaires) survenu au cours de l'étude,
- Des sténoses intra-stent,
- Des thromboses de l'artère porteuse,
- De toutes les autres complications neurologiques, thromboemboliques et hémorragiques liées au dispositif ou à la procédure, survenant pendant l'étude.

Le premier patient était inclus le 19/03/2015 et la durée des inclusions était de 29,21 mois. Deux cent-quarante-huit patients ont été évalués pour participer à l'étude et 72 (29,0 %) patients étaient exclus, pour les raisons suivantes :

- Absence de consentement valide : 43 (59,7 %),
- Refus du patient : 6 (8,3 %)
- Echec de pose du stent : 3 (4,2 %)
- Hors indication thérapeutique : 2 (2,8 %)
- Autre : 18 (25,0 %).

Vingt-quatre centres de neuroradiologie utilisaient LEO +, 11 centres avaient refusé de participer pour les raisons suivantes :

- Arrêt d'utilisation de LEO + : 2 centres (18,2 %)
- Pas de retour : 4 (36,4 %)
- Proposition financière non acceptée : 1 (9,1 %)
- Refus du centre : 3 (27,3 %)
- Service de neuroradiologie fermé fin 2015 : 1 (9,1 %)

Au total, 176 patients (consentement obtenu avant la procédure pour 100 patients et après la procédure pour 76 patients) étaient inclus dans 13 centres. Six patients étaient exclus : 3 patients n'ayant pas d'anévrisme et 3 n'ayant pas été traité par un stent LEO +. L'analyse a porté sur 170 patients (âge moyen $54,8 \pm 11,5$ ans, 58 hommes / 112 femmes). La description anatomique des anévrismes et les informations concernant la pose du stent sont présentées sur la population des patients évaluable (N=168). Les anévrismes étaient principalement localisés au niveau de l'artère communicante antérieure (49 (29.2%)), de l'artère cérébrale moyenne (48 (28.6 %)) et de la carotide interne (30 (17.9 %)). Cent-vingt et un (72 %) patients avaient des anévrismes sacculaires et 8 (4.8 %) des anévrismes fusiformes. La moyenne du plus grand diamètre transverse était de $6.4 \pm 3,5$ mm.

LEO + était utilisé seul chez 156 (92,9 %) patients. Deux stents LEO + étaient utilisés chez 12 (7,1 %) patients. Les stents LEO + étaient utilisés en association avec des microspires chez 159/170 (94,6 %).

La répartition des patients par visite est décrite dans le tableau 1.

Tableau 1 : Répartition des patients par visite

	Procédure	Sortie de l'hôpital	1 mois	3 mois	18 mois
Total (n patients)	170	168 (98,8 %)	118 (69,4 %)°	158 (92,9 %)	162 (95,3 %)

Le délai entre la découverte initiale de l'anévrisme et la réalisation de la procédure était en moyenne de $27,6 \pm 43,4$ mois (min-max : 0-222 mois). Le mode de découverte de l'anévrisme était fortuit dans 60 % (n = 102) des cas et symptomatique dans 40 % (n = 68) des cas. Les symptômes associés à sa découverte étaient des hémorragies sous-arachnoïdiennes (n = 36 (52.9 %)), des troubles de l'oculomotricité (n = 5 (7,4 %)), autres¹⁴ (n= 15 (22,1 %)) et des céphalées (n = 12 (17.6 %)).

- Taux d'occlusion complète à 18 mois

Le calcul du taux d'occlusion complète à 18 mois a été réalisé sur la population d'efficacité incluant 164¹⁵ patients.

Le taux d'occlusion complète à 18 mois évalué par le corelab était de 75 % (n= 123) [95% IC : 68.4 % - 81.6 %]. Vingt-trois (23) patients avaient un collet résiduel [14 %, 95% IC : 8.7 % - 19.3 %] et 18 patients un anévrisme résiduel [11 %, 95% IC : 6.2 % - 15.8 %].

¹⁴ Ictus amnésique, syndrome fissuraire, malaise suite à dissection des artères, crises convulsives, vertiges et vomissement, déficit MIG, troubles de la mémoire +/- asthénie, dysarthrie avec aphasie, AVC ischémique, hydrocéphalie obstructive, hémorragie méningée

¹⁵ LEO += n'avait pas été implanté chez 2 patients et le taux d'occlusion n'avait pas été évalué chez 4 patients

Une évolution stable à 18 mois par rapport à l'issue de la procédure était observée dans 52.5 % (n = 85) [95% IC : 44,8 %-60.2 %] de la population globale et 42 % (n = 68) [95% IC : 34,4 % -49,6 %] des patients présentaient une thrombose progressive.

Une re-canalisation mineure était diagnostiquée chez 3,7 % (n= 6) (95 % IC : 0.8 % - 6.6 %) des patients et une re-canalisation majeure dans 1,9 % (n = 3) [95% IC : 0 % - 3.9 %] des cas.

– Morbi-mortalité

▸ Mortalité

Le taux de mortalité de l'observatoire était de 0,6 % (n =1) [1/170 ; 95 % IC : 0%-1.7%].

Le décès faisait suite à une dissection per procédure de l'artère communicante antérieure conduisant à une hémorragie sous arachnoïdienne.

▸ Morbidité

Le taux de morbidité lié aux événements graves (EIG) à 18 mois était de 5.9 % (10/170 ; 95% IC : 2.3%-9.4%) avec un score mRS situé entre 0 et 2 pour chaque patient.

Le taux de morbidité lié aux EI (graves ou non) liés au dispositif ou à la procédure à 18 mois était de 9,4 % (16/170 ; 95% IC : 5%-13.8%) avec un score mRS situé entre 0 et 2 pour chaque patient.

Les composants du taux de morbidité lié aux EIG sont décrits dans le tableau 2.

Tableau 2 : Taux de morbidité (EIG résolus ou non avec séquelles en fin d'étude)

	Taux de morbidité (EIG résolus ou non avec séquelles en fin d'étude) N = 170
Taux de mortalité	1 (0,6 %)
Taux de morbidité	10 (5,9 %)
Patients ayant au moins 1 EIG non résolu	3 (1,8 %)
Patients ayant au moins 1 EIG/EI non résolu	NA
Suspicion* de crises d'épilepsie partielles sur séquelles d'hémorragie méningée	1
Plaintes cognitives**	1
Céphalées invalidantes***	1
Patients ayant au moins 1 EIG résolu avec séquelles	7 (4,1 %)
Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC)&	5
Complication hémorragique (HSA)&&	1
Thrombose intra-stent&&&	1

* EIG d'intensité modérée a été considéré comme possiblement lié au dispositif et à la procédure ; le score mRS était de 2 à 18 mois

** cet EIG d'intensité modérée a été considéré comme probablement lié au dispositif et lié de manière certaine à la procédure ; le score mRS était de 1 à 18 mois.

*** cet EIG d'intensité modérée a été considéré comme improbablement lié au dispositif et possiblement lié à la procédure; le score mRS était de 2 à 18 mois.

& l'intensité était sévère dans 4 cas et modérée dans 1 cas, tous ont été considérés comme liés au dispositif (3 possiblement et 2 probablement), 1 événement a été considéré comme non lié à la procédure et 4 liés à la procédure (3 probablement et 1 certain). Le score mRS était de 1 à 18 mois pour 3 patients, et de 0 pour 2 patients.

&& une hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) a fait suite à une perforation du sac anévrysmal durant la procédure. Cet EIG d'intensité sévère a été considéré comme probablement lié au dispositif et lié de manière certaine à la procédure. La thrombose intra-stent décrite à la suite est survenue chez ce même patient ; le score mRS était de 1 à 18 mois.

&&& Cet EIG d'intensité sévère a été considéré comme lié de manière certaine au dispositif et à la procédure ; le score mRS était de 1 à 18 mois comme décrit précédemment.

Tous les patients ayant eu au moins un événement lié au dispositif et/ou à la procédure selon le comité de surveillance, quels que soient l'issue (guéri sans séquelles, guéri avec séquelles, non résolu, en amélioration) ou le critère de gravité (grave ou non)., sont décrits dans le tableau 3.

Tableau 3 Complications /EIs (patients ayant eu au moins un événement lié au dispositif et/ou à la procédure selon le comité de surveillance, quels que soient l'issue (guéri sans séquelles, guéri avec séquelles, non résolu, en amélioration) ou le critère de gravité (grave ou non).

	Total N=170
Complication neurologique	34 (20,0%)
Complication Thromboembolique	20 (11,8%)
Complication hémorragique	4 (2,4%)
Décès d'origine Neurologique	1 (0,6%)
Sténose intra-stent	3 (1,8%)

– **Complications techniques**

Les complications décrites ci-dessous n'étaient pas incluses dans la morbi-mortalité.

Des complications techniques étaient rapportées chez 19/170 (11,2 %) patients. Ces complications étaient asymptomatiques chez 11 patients et symptomatiques chez 8 patients. Des complications thrombo-emboliques asymptomatiques étaient rapportées chez 13 (7,6 %) patients dont un thrombus et une embolie transitoire observée chez 7 patients.

Des sténoses intra-stent / thrombose intra-stent per-procédure transitoire asymptomatique étaient rapportées chez 13 (7,6 %) patients.

D'autres complications péri-procédurales étaient rapportées chez 36 (21,2 %) patients.

– **Evènements indésirables**

Parmi la population de tolérance (N=170), 111 patients (65.3%) (184 évènements) ont eu au moins un évènement indésirable (EI) et 37 patients (21.8%) (40 évènements) ont eu au moins un évènement indésirable grave (EIG).

– **Score mRS**

A l'inclusion, 158/168 (94%) patients avaient un score mRS de 0 ou de 1, 3.6 % présentaient un score mRS de 2 (handicap faible) et 2,4 % un score mRS de 3 (handicap modéré). Entre la sortie de l'hôpital et la visite à 18 mois, le pourcentage de patients ayant un score mRS de 0 ou de 1 varie de 156/168 (92,9 %) à 144/151 (95,4 %).

Parmi les 224 évènements indésirables, 173 étaient jugés comme étant non liés ou improbablement liés au dispositif (77.3%, 173/224) ou à la procédure (49.1%, 110/224).

04.1.1.3. MATERIOVIGILANCE

Selon le demandeur, entre 2014 et le 30 juin 2019, [REDACTED] stents LEO PLUS ont été distribués dans le monde et 41 évènements ont fait l'objet de cas de matériovigilance en Europe ([REDACTED]%). En France, 1 450 stents ont été implantés durant la même période, et 38 cas de matériovigilance ont été déclarés (2,6%).

La nature des évènements rapportés en Europe est décrite dans le tableau 4.

Tableau 4. Résumé des données de matériovigilance en Europe entre 2014 et 2019 (données au 30 juin).

Zone monde	TOTAL
Nombre total d'évènements rapportés	41
Échec de déploiement	2
Échec de libération	5
Dissection artérielle	1
Problème de fabrication ou de contrôle (identification du produit erronée)	1
Décès d'origine neurologique	2
Complication hémorragique (Hémorragie sous-arachnoïdienne)	1

Thrombose intra stent transitoire per procedure	2
Accident Vasculaire Cérébral	5
Accident Ischémique Transitoire	6
Occlusion artérielle	1
Complément de traitement/ retraitement	2
Crises convulsives partielles sur séquelles d'hémorragie méningée	3
Céphalées intenses/invalidantes	2
Plaintes cognitives avec trouble attentionnel en raison d'une séquelle ischémique frontale et pariéto-occipitale droite	1
Syndrome de masse de la fosse postérieure	2
Etat comateux	1
Recanalisation de l'anévrisme gauche	1
Prise en charge chirurgicale d'un faux anévrisme de l'artère fémorale gauche	1
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	1
Surinfection de l'hématome rétro-péritonéal	1

Tous les cas de matériovigilance ont été déterminés comme étant liés à la procédure. Les conséquences cliniques ont été les suivantes : aucune séquelle (27 cas), séquelles (6 cas), non résolus (5 cas) et décès (3 cas).

Au total, par rapport à la précédente évaluation, 2 nouvelles études relatives au stent intracrânien LEO PLUS; dont l'étude post-inscription LEO + II incluant 170 patients suivis à 18 mois ont été fournies.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement s'adresse d'une part aux anévrismes rompus, qui constituent une urgence chirurgicale, et aux anévrismes non rompus justifiant d'un traitement. Dans ce dernier cas, les recommandations de l'European Stroke Organisation¹⁶ recommandent, compte tenu du risque (risque procédural (5 – 50 %) *versus* risque de rupture spontanée (0- 10 %)) et du bénéfice (espérance de vie avec ou sans déficit mineur), que la décision de traiter ou non le patient soit prise en prenant compte les facteurs liés au patient (tabagisme actif, âge, rupture d'un autre anévrisme), les facteurs liés à l'anévrisme (taille, localisation) et le risque lié à l'intervention ; la décision de traiter un patient, doit être fondée dans le cadre d'une discussion multidisciplinaire (classe III, niveau C). Ces recommandations se fondent notamment sur les résultats de l'étude ISUIA qui mettent évidence des taux de rupture des anévrismes intracrâniens compris entre 0 % et 10 % par an, en fonction de la taille de l'anévrisme et de sa localisation.

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 environ¹⁷, 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.

Dans les anévrismes intracrâniens rompus ou non rompus, le traitement endovasculaire par micro-spires 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 sac, permettant ainsi d'exclure totalement l'anévrisme de la circulation. Le clip,

¹⁶ Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke*. 2014 Oct;9(7):840-55

¹⁷ Mitchell P. et al, Unruptured intracranial aneurysms: benign curiosity or ticking bomb? *Lancet Neurol*. 2004, 3 : 85-92

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 ISAT¹⁸, 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 pour le traitement endovasculaire des anévrismes intracrâniens.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données fournies, la Commission confirme l'intérêt thérapeutique du stent intracrânien LEO PLUS dans les indications suivantes :

« 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 ».

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Les anévrismes intracrâniens non rompus peuvent être symptomatiques ou asymptomatiques. Ils ne constituent pas une urgence chirurgicale.

Plus la taille de l'anévrisme est grande plus le risque de rupture est important¹⁹. Les taux de ruptures à 5 ans rapportés dans l'étude observationnelle multicentrique ISUIA²⁰ (International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms) sont décrits dans le tableau 5.

Tableau 5 : Taux de rupture à 5 ans des anévrismes intracrâniens non rompus (étude ISUIA)

¹⁸ International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms : a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion Lancet. 2005 ; 366 : 809-817

¹⁹ Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. Int J Stroke. 2014 Oct;9(7):840-55

²⁰ Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, Meissner I, Brown RD Jr, Piepgras DG et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. Lancet. 2003 Jul 12;362(9378):103-10.

	< 7 mm		7-12 mm	13-24 mm	≥ 25 mm
	Sans HSA	Avec HSA			
ACI intra-caverneuse	0%	0%	0%	3,0%	6,4%
ACI, ACA, ACM	0%	1,5%	2,6%	14,5%	40%
AV, TB, AcomP	2,5%	3,4%	14,5%	18,4%	50%

ACI : artère carotide interne ; ACA : artère communicante ; ACM : artère cérébrale moyenne ; AV : artère vertébrale ; TB : tronc basilaire ; AcomP : artère communicante postérieure, HSA hémorragie sous arachnoïdienne

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

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

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

La prévalence mondiale des anévrismes non rompus est estimée à 3,2 % (IC 95 % [1,9 – 5,2]²¹. Ce chiffre tend à augmenter avec l'âge, en cas de prédisposition familiale ou en cas d'athérosclérose.

04.2.3. IMPACT

Compte tenu de l'existence d'autres stents intracrâniens remplissant les mêmes fonctions, LEO PLUS 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.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

LEO PLUS a un intérêt pour la santé publique, compte tenu du caractère de gravité des anévrismes intracrâniens, notamment lorsqu'ils sont rompus.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que

- le service rendu de LEO PLUS est suffisant pour son renouvellement d'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.

- l'utilisation des nouvelles références ne modifie pas le service attendu.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU / RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

²¹ Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2011 Jul;10(7):626-36.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

- Utilisation en association avec des micro-spires à libération contrôlée
- 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.

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).

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU / RENDU

06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)

Quatre autres stents intracrâniens sont inscrits sur la LPPR dans des indications identiques à celles retenues pour LEO PLUS. Les comparateurs retenus sont donc les autres stents intracrâniens inscrits sur la LPPR.

06.2. NIVEAU(X) D'ASA/ASR

Aucune donnée comparative ne permet de comparer LEO PLUS aux autres stents intracrâniens inscrits sur la LPPR.

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé s'est prononcée pour :

- **une absence d'amélioration du service rendu (ASR V) des stents intracrâniens LEO PLUS par rapport aux autres stents intracrâniens inscrits à la LPPR.**
- **une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) des nouvelles références de LEO PLUS par rapport aux références de LEO PLUS déjà inscrites sur la LPPR.**

07 ETUDES COMPLEMENTAIRES DEVANT ETRE PRESENTEES A L'OCCASION DU RENOUELEMENT 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.

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

09 POPULATION CIBLE

La commission ne dispose pas de données épidémiologiques fiables concernant les 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

Une analyse des données agrégées du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) par actes classants pour 2016, 2017 et 2018 (Base Nationale Publique et Privée) est présentée dans le tableau ci-dessous.

Actes	Libellé de l'acte associé	2016	2017	2018
EASF001	Oblitération de plusieurs anévrismes sacculaires artériels intracrâniens en dehors d'une période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée	106	119	106
EASF011	Oblitération d'un anévrisme sacculaire artériel intracrânien en dehors d'une période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée	2 514	2 593	2 865
EASF007	Oblitération intraluminale d'une artère intracrânienne porteuse d'un anévrisme en période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée	100	98	62
EASF008	Oblitération intraluminale d'une artère intracrânienne porteuse d'un anévrisme en dehors d'une période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée	114	138	134
EASF010	Oblitération d'un anévrisme sacculaire artériel intracrânien en période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée	2 123	2 089	2 182
EASF013	Oblitération de plusieurs anévrismes sacculaires artériels intracrâniens en période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée	106	100	83
Total		5 063	5 137	5 432

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. En se basant sur le nombre d'acte déclaré dans le PMSI, le nombre de patients justifiant de l'utilisation d'un stent et de microspires est donc de 543 patients.

Au total, la population cible de LEO PLUS est estimée au maximum à 543 patients par an.