



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS
AVIS DE LA COMMISSION
14 novembre 2007

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 :	Le rapport effet thérapeutique/effets indésirables est argumenté à l'aide de 2 séries de cas réalisés avec le dispositif LEO stent, dont dérive LEO PLUS stent. Ces études sont recevables compte tenu des similitudes existant entre LEO stent et LEO PLUS stent. Une série porte sur 71 patients ayant des anévrismes sacculaires, à collet large ou fusiformes, suivis entre 3 et 32 mois. Le suivi angiographique à moyen terme montre la persistance de nombreux anévrismes résiduels lorsque LEO stent est utilisé sans ajout de microspires. Une série portant sur 11 patients provient d'une étude de faisabilité, sans évaluation à moyen ou long terme. Le niveau de preuve de ces études, non contrôlées, est faible. Néanmoins les modifications apportées entre LEO et LEO PLUS ne remettent pas en cause, d'après les experts, le rapport performances/risques du dispositif. Les données fournies apparaissent suffisantes à la Commission pour extrapoler les résultats des études ayant conduit aux indications retenues pour LEO au stent LEO PLUS.
Service Attendu (SA) :	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 SA :	
-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 - L'utilisation doit être réservée à des équipes compétentes
Amélioration du SA :	Absence d'amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport à LEO stent.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	1 an (cette durée d'inscription pourra être modifiée au vu des données présentées lors du renouvellement du stent LEO).

Conditions du renouvellement :	- Comme pour LEO stent (version précédente de la gamme) la Commission estime nécessaire d'obtenir des données cliniques complémentaires. - Le renouvellement sera donc subordonné à la présentation des données du registre demandé pour LEO stent (avis du 7 décembre 2005). - 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 :	230 patients par an

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande 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 d'inscription concerne 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

Historique du remboursement

Première demande d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables. Le stent LEO PLUS est une évolution de gamme de LEO STENT, inscrit sur la LPPR par arrêté du 4 mai 2006.

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 Attendu

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

Le rapport effet thérapeutique/effets indésirables est argumenté à l'aide de 2 séries de cas réalisées avec le dispositif LEO stent. Ces études sont recevables compte tenu des similitudes existant entre LEO stent et LEO PLUS stent.

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

Une série porte sur 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) montre la persistance de nombreux anévrismes résiduels lorsque LEO stent est utilisé sans ajout de microspires.

Une série portant sur 11 patients provient d'une étude de faisabilité sans évaluation à moyen ou long terme.

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

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 anévrisimal, après dissection du vaisseau porteur puis du collet et du 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.

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

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

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

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.

- Anévrisme non rompu

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

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

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 Attendu

- Spécifications techniques minimales

Néant

- Modalités d'utilisation et de prescription
 - Utilisation en association avec des micro-spires à libération contrôlée
 - Utilisation doit être réservée à des équipes compétentes

En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le service attendu 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 Attendu

Absence d'amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport à LEO Stent (avis du 7 décembre 2005).

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

-Comme pour LEO stent (version précédente de la gamme) la Commission estime nécessaire d'obtenir des données cliniques complémentaires.

-Le renouvellement sera donc subordonné à la présentation des données du registre demandé pour LEO stent (avis du 7 décembre 2005).

-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 :

-1 an (cette durée d'inscription pourra être modifiée au vu des données présentées lors du renouvellement du stent LEO).

Population cible

Les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) recensent, dans l'ensemble des établissements privés ou publics et quelle que soit la technique, chirurgicale ou endovasculaire, de l'ordre de 2400 traitements pour un anévrisme artériel intracrânien (rompu ou non rompu) par an :

Année	2001	2002	2003	2004	2005	2006
CdAM - Traitement des anévrismes artériels intracrâniens : ACTES F230 à F237 inclus	2609	2149	1821	345	112	-
CCAM - Occlusion d'anévrisme artériel intracrânien : Actes EASF001 – EASF010 – EASF011 – EASF 013	-	1	155	1534	2313	2787

Les experts estiment que 70 à 80 % des anévrismes artériels intracrâniens sont traités par voie endovasculaire, soit de l'ordre de 2300 interventions par an. Parmi ces anévrismes, 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 230 patients par an.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Référence	Kis B, Weber W, Berlitz P, Kühne D. Elective treatment of saccular and broad-necked intracranial aneurysms using a closed-cell nitinol stent (Leo). Neurosurgery. 2006; 58:443-450.
Type de l'étude	Série de cas portant sur 21 patients (25 anévrismes traités)
Date et durée de l'étude	Octobre 2003 à novembre 2004.
Objectif de l'étude	Rapporter l'expérience acquise avec LEO STENT.
METHODE	
Critères d'inclusion	Patients ayant des anévrismes sacculaires ou à collet large.
Cadre et lieu de l'étude	Etude monocentrique, Allemagne.
Produits étudiés	LEO STENT et cathéter VASCO
Critères de jugement principal	Non précisé
Taille de l'échantillon	21 patients
Méthode de randomisation	Non applicable
Méthode d'analyse des résultats	Non applicable
Nombre de sujets analysés	21
Durée du suivi	12 mois maximum
Résultats	Succès de déploiement du stent : 24/25 anévrismes (1 échec de déploiement). Absence de déficits neurologiques permanents consécutifs à l'intervention. Association avec micro-spires : micro-spires nues pour 14 lésions, enrobées pour 2 lésions. Occlusion immédiate (totale ou partielle) : 19/25 anévrismes. Suivi entre 3 et 12 mois disponible pour 18 patients : - 15 lésions inchangées (occlusion complète : 10, absence d'occlusion : 4 ; incomplète : 1) - 3 récurrences angiographiques - 2 anévrismes avec thrombose spontanée augmentée
Remarques méthodologie	Etude non contrôlée de faible niveau de preuve.

Référence	Kis B, Weber W, Götz F et al; Endovascular treatment of cerebral aneurysms using the Leo stent: long-term follow-up and expansion of indications. <i>Etude non publiée (fait suite à la publication de 2006).</i>
Type de l'étude	Série de cas portant sur 71 patients (75 anévrismes traités)
Date et durée de l'étude	Octobre 2003 à Janvier 2006
Objectif de l'étude	Rapporter l'expérience à long terme acquise avec LEO STENT
METHODE	
Critères d'inclusion	Patients ayant des anévrismes sacculaires, à collet large ou fusiformes
Cadre et lieu de l'étude	Deux centres, Allemagne.
Produits étudiés	LEO STENT, cathéters VASCO ou VASCO+
Critère principal	Non précisé
Taille de l'échantillon	71 patients (75 anévrismes)
Méthode de randomisation	Non applicable
Méthode d'analyse des résultats	Non applicable
Nombre de sujets analysés	69
Durée du suivi	3 à 32 mois
Résultats	<u>Anévrismes sacculaires/collet large</u> (57 patients, 61 anévrismes) : • Résultats à court terme : - o occlusion complète et immédiate (stent et micro-spires) dans 26/61 lésions - o absence d'embolisation dans 25/61 lésions - o col résiduel dans 6/61 lésions - o anévrisme résiduel dans 4/61 lésions • Suivi angiographique long terme (moyenne 11 mois) ▪ patients traités par stent et coils (29 patients / 31 lésions) : - o occlusion complète 22/31 lésions - o col résiduel dans 6/31 lésions - o anévrisme résiduel 3/31 lésions ▪ patients traités par <u>stent seul</u> (24 patients): - o anévrisme résiduel 14/24 lésions - o retraitement avec coils : 19 lésions <u>Anévrismes fusiformes</u> (12 patients, 12 anévrismes) : • Résultats à court terme : - o 16 stents déployés avec succès dans 12 anévrismes - o 3 décès durant l'étude (anévrismes géants) • Suivi angiographique long terme (moyenne 9 mois) - o occlusion complète : 2/9 patients - o occlusion partielle traitée secondairement par coils : 2/9 patients - o occlusion partielle et statut inchangé : 4/9 patients - o récurrence d'un anévrisme géant de la carotide interne : 1/9.
Remarques méthodologie	Etude non contrôlée de faible niveau de preuve. Incohérences sur le nombre de patients et anévrismes inclus et analysés.

Référence	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.
Type de l'étude	Série de cas consécutifs portant sur 11 patients.
Date et durée de l'étude	Mars 2004 à mars 2005.
Objectif de l'étude	Rapporter l'expérience acquise avec LEO STENT.
METHODE	
Critères d'inclusion	Patients ayant des anévrismes non rompus.
Cadre et lieu de l'étude	Etude monocentrique, Belgique.
Produits étudiés	LEO STENT et cathéter VASCO
Critère de jugement principal	Non précisé
Taille de l'échantillon	11 patients
Méthode de randomisation	Non applicable
Méthode d'analyse des résultats	Non applicable
Nombre de sujets analysés	11
Durée du suivi	Non précisé
Résultats	Embolisation sélective réussie dans tous les cas. Retrait facile du cathéter en fin de procédure dans tous les cas.
Remarques méthodologie	Etude non contrôlée de faible niveau de preuve.