



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

07 décembre 2005

CONCLUSIONS	
Nom :	LEO STENT , stent intracrânien auto-expansible
Modèles et références retenus :	Ceux proposés par le demandeur (cf. page 2)
Fabricant et demandeur :	BALT Extrusion (France)
Données disponibles :	<u>Etudes</u> : Une étude spécifique au dispositif LEO stent, rétrospective non contrôlée portant sur 95 patients avec un recul maximal de 6 mois, de faible qualité méthodologique. Les résultats rapportent l'occlusion complète de 67 anévrismes observés en péri opératoire et 9 complications cliniques (dont 3 décès) à 6 mois. <u>Experts</u> : Les experts consultés accordent une confiance suffisante dans le service attendu du dispositif.
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de sa place dans la stratégie thérapeutique (absence d'alternative en dehors des traitements chirurgicaux classiques, à condition qu'ils soient possibles) et de son intérêt de santé publique
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 :	
- Spécifications techniques :	-
- 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 :	ASA de niveau II , compte tenu de l'intérêt attendu en santé publique
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	2 ans
Conditions du renouvellement :	- 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 méthodologie recommandée est l'analyse en intention de traiter, avec évaluateur indépendant de l'implanteur. - 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 :	160 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

Référence	Diamètre stent (mm)	Longueur stent (mm)
LEO 2,5x12	2,50	12
LEO 2,5x18		18
LEO 3,5x12	3,50	12
LEO 3,5x18		18
LEO 3,5x25		25
LEO 4,5x20	4,50	20
LEO 4,5x25		25
LEO 4,5x30		30
LEO 4,5x40		40
LEO 4,5x50		50
LEO 5,5x25	5,50	25
LEO 5,5x30		30
LEO 5,5x35		35
LEO 5,5x50		50
LEO 5,5x75		75
LEO 6,5x30	6,50	30
LEO 6,5x35		35
LEO 6,5x40		40
LEO 6,5x60		60
LEO 6,5x80		80
LEO 7,5x35	7,50	35
LEO 7,5x50		50
LEO 7,5x70		70
LEO 7,5x95		95

■ Conditionnement

Unitaire stérile

■ Applications

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

- Traitement des anévrismes intracrâniens, des fistules artério-veineuses ainsi que des dissections artérielles.

Historique du remboursement

Une première demande d'inscription a été présentée et retirée par le demandeur en 2004.

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).

■ Fonctions assurées

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

■ Actes ou prestations associée

Actes inscrits à la CCAM dans l'indication :

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 / risques et effets indésirables est argumenté à l'aide d'une seule étude spécifique au dispositif LEO stent, rétrospective non contrôlée et non publiée ¹ (cf. annexe). L'étude a inclus 95 patients porteurs de 71 anévrismes non rompus et 22 rompus (81 anévrismes sacciformes et 14 fusiformes). La qualité méthodologique est faible, du fait notamment de critères d'inclusion larges, d'un suivi faible (maximum de 6 mois pour 22 patients), d'un critère de jugement essentiellement radiologique (sans information sur la validité de la mesure). Enfin la présentation des résultats ne permet pas de vérifier les données

Les résultats rapportent l'occlusion complète de 67 anévrismes observés en péri opératoire et 9 complications cliniques (dont 3 décès) à 6 mois.

Les experts consultés accordent une confiance suffisante dans le service attendu du dispositif. Néanmoins la Commission estime nécessaire d'obtenir des données cliniques complémentaires.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

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 environ ², 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 oeuvre 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 micro-spires 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.

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 ISAT ³, le traitement endovasculaire est

¹ Vallee JN et al, non publiée, 2005

² Mitchell P. et al, Lancet Neurol. 2004 Feb;3(2):85-92

³ International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms, Lancet. 2003, 362(9378):103-110

conseillé dans la majorité des formes d'hémorragie anévrysmale jugées à la fois candidates au traitement par voie endovasculaire et par voie chirurgicale.

La largeur du collet et la morphologie de l'anévrysme 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'anévrysme pendant la mise en place des micro-spires, afin de les maintenir dans la cavité anévrysmale. Un stent peut être proposé dans les cas où la technique de « reconstruction » est inopérante, du fait d'un collet trop large, dans les anévrysmes fusiformes ou dans les anévrysmes 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).

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

Il existe un intérêt thérapeutique au traitement endovasculaire des anévrysmes intracrâniens.

LEO stent a une place dans la stratégie thérapeutique du traitement de certains anévrysmes 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. 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 anévrysmes artériels intracrâniens est fonction de leurs caractéristiques :

- Anévrysme rompu

Selon les séries publiées, le risque de décès immédiat secondaire à une rupture anévrysmale 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 anévrysmale. Après une rupture anévrysmale, 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'anévrysme.

- Anévrysme 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 anévrysmes géants (> 25mm) 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 anévrysmes à collet large est estimé identique à celui des anévrysmes à collet étroit, cependant leur traitement pose des problèmes techniques plus complexes.

Les anévrysmes 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 sa place dans la stratégie thérapeutique, LEO stent répond à un besoin thérapeutique non 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 stent présente un intérêt pour la santé publique, compte tenu du caractère de gravité des anévrismes intracrâniens et de l'existence d'un besoin thérapeutique non couvert pour certains anévrismes à collet large.

Eléments conditionnant le Service Attendu

- Spécifications techniques minimales

Non applicable.

- Modalités d'utilisation et de prescription

- Utilisation en association avec des micro-spires à libération contrôlée
- L'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 stent 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 par ballon est impossible.

Amélioration du Service Attendu

Compte tenu de l'intérêt attendu en santé publique, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations s'est prononcée pour une amélioration du service attendu importante (ASA II) du dispositif LEO stent, dans les indications retenues.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

- 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 méthodologie recommandée est l'analyse en intention de traiter, avec évaluateur indépendant de l'implanteur.
- 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 :

2 ans

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 2200 traitements pour un anévrisme artériel intracrânien (rompu ou non rompu) par an :

Année	2001	2002	2003
Traitement des anévrismes artériels intracrâniens : ACTES F230 à F237 inclus	2609	2149	1821

Les experts estiment que 70 à 80 % des anévrismes artériels intracrâniens sont traités par voie endovasculaire, soit de l'ordre de 1600 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 stent peut être estimée à environ 160 patients par an.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Etude	Vallée JN et al, 2005, non publiée																																																																										
Titre	Evaluation du stent intracrânien LEO à détachement contrôlé de la Société BALT Extrusion, dans le traitement des anévrismes intracrâniens sacciformes et fusiformes																																																																										
DM utilisé	Leo Stent (longueurs utilisées : 12 à 80 mm ; diamètres utilisés : 2,5 à 5,5 mm) +/- coils																																																																										
Type d'étude	Etude rétrospective multicentrique (9 centres) non contrôlée																																																																										
Patients	95 patients ayant 95 anévrismes intracrâniens Caractéristiques à l'inclusion : - 71 anévrismes non rompus / 22 rompus - 81 anévrismes sacciformes / 14 fusiformes Anévrismes sacciformes : - diamètre moyen de sac anévrysmal : 10,3 mm / médiane : 7 mm (mini 1 mm - maxi 34 mm) - diamètre moyen du collet anévrysmal : 6 mm / médiane : 5 mm (mini 1 mm - maxi 30 mm) Anévrismes fusiformes (ratio diamètre sac / diamètre collet < 1) : - diamètre moyen de la dilatation anévrysmale : 8,5 mm / médiane : 7 mm (mini 1,5 mm - maxi 18 mm) - longueur moyenne de la dilatation anévrysmale : 4,8 mm / médiane : 4 mm (mini 2 mm - maxi 8 mm)																																																																										
Protocole et durée de suivi	Suivi en péri opératoire (T ₀), à 3 mois et à 6 mois																																																																										
Critères d'évaluation	Evaluation du degré d'occlusion par angiographie Complications cliniques et morbi-mortalité colligées en péri intervention et à 6 mois																																																																										
Résultats	- Occlusion angiographique globale <table><tr><th></th><th>Patients suivis (n)</th><th>Occlusion complète</th><th>Occlusion incomplète</th></tr><tr><td>T₀</td><td>89</td><td>67</td><td>22</td></tr><tr><td>3 mois</td><td>43</td><td>37</td><td>6</td></tr><tr><td>6 mois</td><td>22</td><td>19</td><td>3</td></tr></table> NB : données de suivi à T₀ disponibles pour 89 des 95 patients inclus - Occlusion angiographique avec stent + coils <table><tr><th></th><th>Patients suivis (n)</th><th>Occlusion complète</th><th>Occlusion incomplète</th></tr><tr><td>T₀</td><td>65</td><td>57</td><td>8</td></tr><tr><td>3 mois</td><td>30</td><td>25</td><td>5</td></tr><tr><td>6 mois</td><td>17</td><td>15</td><td>2</td></tr></table> - Occlusion angiographique avec stent seul <table><tr><th></th><th>Patients suivis (n)</th><th>Occlusion complète</th><th>Occlusion incomplète</th></tr><tr><td>T₀</td><td>19</td><td>8</td><td>11</td></tr><tr><td>3 mois</td><td>11</td><td>10</td><td>1</td></tr><tr><td>6 mois</td><td>4</td><td>3</td><td>1</td></tr></table> - Occlusion angiographique, résultats à T₀ avec stent + coils, selon type anévrisme <table><tr><th></th><th>Patients suivis (n)</th><th>Occlusion complète</th><th>Occlusion incomplète</th></tr><tr><td>sacciforme</td><td>59</td><td>52</td><td>7</td></tr><tr><td>fusiforme</td><td>6</td><td>5</td><td>1</td></tr></table> - Occlusion angiographique, résultats à T₀ avec stent seul, selon type anévrisme <table><tr><th></th><th>Patients suivis (n)</th><th>Occlusion complète</th><th>Occlusion incomplète</th></tr><tr><td>sacciforme</td><td>15</td><td>6</td><td>9</td></tr><tr><td>fusiforme</td><td>4</td><td>2</td><td>2</td></tr></table> Complications cliniques : - décès : 3 - occlusion artère porteuse : 3 - accident ischémique constitué : 1 - accident ischémique transitoire : 1 - hématome post-chirurgical : 1 Incidents et complications techniques : - thrombose du stent : 10 - échec de mise en place du stent : 2 - mal positionnement du stent : 2 - migration du stent : 2 - effet de masse post coils : 1 - hématome cutané : 1				Patients suivis (n)	Occlusion complète	Occlusion incomplète	T ₀	89	67	22	3 mois	43	37	6	6 mois	22	19	3		Patients suivis (n)	Occlusion complète	Occlusion incomplète	T ₀	65	57	8	3 mois	30	25	5	6 mois	17	15	2		Patients suivis (n)	Occlusion complète	Occlusion incomplète	T ₀	19	8	11	3 mois	11	10	1	6 mois	4	3	1		Patients suivis (n)	Occlusion complète	Occlusion incomplète	sacciforme	59	52	7	fusiforme	6	5	1		Patients suivis (n)	Occlusion complète	Occlusion incomplète	sacciforme	15	6	9	fusiforme	4	2	2
	Patients suivis (n)	Occlusion complète	Occlusion incomplète																																																																								
T ₀	89	67	22																																																																								
3 mois	43	37	6																																																																								
6 mois	22	19	3																																																																								
	Patients suivis (n)	Occlusion complète	Occlusion incomplète																																																																								
T ₀	65	57	8																																																																								
3 mois	30	25	5																																																																								
6 mois	17	15	2																																																																								
	Patients suivis (n)	Occlusion complète	Occlusion incomplète																																																																								
T ₀	19	8	11																																																																								
3 mois	11	10	1																																																																								
6 mois	4	3	1																																																																								
	Patients suivis (n)	Occlusion complète	Occlusion incomplète																																																																								
sacciforme	59	52	7																																																																								
fusiforme	6	5	1																																																																								
	Patients suivis (n)	Occlusion complète	Occlusion incomplète																																																																								
sacciforme	15	6	9																																																																								
fusiforme	4	2	2																																																																								