

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MÉDICAUX****LEO+****Stents intracrâniens auto-expansibles**

Renouvellement d'inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 30 janvier 2024

Faisant suite à l'examen du 30 janvier 2024, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 30 janvier 2024.

Demandeur / Fabricant : BALT EXTRUSION (France)

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

L'essentiel

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 rendu	Suffisant
Comparateur retenu	Autres stents intracrâniens inscrits sur la LPPR et utilisés dans des indications identiques.
Amélioration du Service rendu (ASR)	ASR de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées

Aucune nouvelle étude, spécifique ou non spécifique, n'a été fournie.

Éléments conditionnant le Service rendu**– Spécifications techniques**

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

<p>– Modalités de prescription et d'utilisation</p>	<p>Celles mentionnées au chapitre 5.2.</p> <p>IRM compatibilité</p> <p>Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable LEO+ est IRM compatible sous conditions, décrites au chapitre 5.2.</p>
<p>Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription</p>	<p>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.</p>
<p>Population cible</p>	<p>En l'absence de données épidémiologiques spécifiques à l'indication retenue, la population cible du stent intracrânien LEO + ne peut être estimée. À titre informatif, la population de patients traités par des stents intracrâniens auto-expansibles est d'environ 734 patients.</p>

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et références	4
1.3 Conditionnement	4
1.4 Revendications du demandeur	4
2. Historique du remboursement	4
3. Caractéristiques du produit	5
3.1 Marquage CE	5
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	5
3.4 Actes associés	6
4. Service rendu	6
4.1 Intérêt du produit	6
4.2 Intérêt de santé publique	11
4.3 Conclusion sur le Service rendu	12
5. Éléments conditionnant le Service rendu	12
5.1 Spécifications techniques minimales	12
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	12
6. Amélioration du Service rendu (ASR)	14
6.1 Comparateurs retenus	14
6.2 Niveau d'ASR	14
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	14
8. Durée d'inscription proposée	14
9. Population cible	15

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – janvier 2024

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

1.2 Modèles et références

Les références sont codées comme suit : LEO [diamètre] x [longueur] du stent (en mm) :

Nom	Références
LEO+ BABY LEO+	LEO 2.0x08; LEO 2.0x12; LEO 2.0x15; LEO 2.0x18; LEO 2.0x25; LEO 2,5x12; LEO 2,5x18; LEO 2.5x25; LEO 2.5x30; LEO 2.5x35; LEO 3.0x12; LEO 3.0x18; LEO 3.0x25; LEO 3.0x35; LEO 3,5x12; LEO 3,5x18; LEO 3,5x25; LEO 3.5x30; LEO 3.5x35; LEO 3.5x50; LEO.4.0x15; LEO.4.0x20; LEO.4.0x25; LEO.4.0x30; LEO.4.0x35; LEO.4.0x40; LEO.4.0x50; LEO 4.5x15; LEO 4,5x20; LEO 4,5x25; LEO 4,5x30; LEO 4,5x40; LEO 4,5x50; LEO 4.5x75; LEO 5,5x25; LEO 5,5x30; LEO 5,5x35; LEO 5,5x50; LEO 5.5x60; LEO 5,5x75; LEO 6,5x30; LEO 6,5x35; LEO 6,5x40; LEO 6,5x60; LEO 6,5x80; LEO 7,5x35; LEO 7,5x50; LEO 7,5x70; LEO 7,5x95

NB : les stents avec un diamètre compris entre 2 et 3 mm sont dénommés LEO+ BABY (14 stents) et ceux de diamètre supérieur sont dénommés LEO+ (35 références).

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande concerne les indications suivantes :

« Aide à l'occlusion endovasculaire, par confinement de micro-spires à libération contrôlée, d'anévrysmes 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. »

1.4.2 Comparateurs revendiqués

Les autres stents intracrâniens remboursables et inscrits au titre III de la LPPR.

1.4.3 ASR revendiquée

ASR de niveau V.

2. Historique du remboursement

LEO+ a été évalué pour la première fois par la Commission en 2008. La prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 20/06/2008 (Journal officiel du 01/07/2008) : Stent intracrânien auto-expansible, BALT, LEO+ STENT (code LPP 3101316).

La dernière évaluation par la Commission des stents intracrâniens LEO+, dans le cadre d'un renouvellement d'inscription, date du 22/10/2019¹, suivie de l'arrêté portant renouvellement d'inscription sur la LPPR du 20/12/2019² (Journal officiel du 24/12/2019, avec une date de fin de prise en charge fixée au 30/04/2024). Enfin une demande de modification des conditions d'inscription, relative à l'ajout de 7 références correspondant à de nouvelles dimensions, a fait l'objet de l'avis du 07/06/2022³ suivi de l'arrêté portant inscription à la LPPR du 05/08/2022⁴ (Journal Officiel du 10/08/2022).

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

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

3.2 Description

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

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

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

- Un microcathéter armé de mise en place (pouvant être inclus dans la boîte du stent selon la référence commandée).
- Un raccord Y à valve permettant le positionnement du tube introducteur au contact de l'embase du microcathéter (pouvant être inclus dans la boîte selon la référence commandée).
- Un torqueur.

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

Les références actuellement inscrites sur la LPPR comprennent les dimensions suivantes :

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, sans 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

3.3 Fonctions assurées

Stents permettant d'aider à réaliser l'occlusion endovasculaire d'anévrismes intracrâniens par confinement de micro-spires (ou coils) à libération ou détachement contrôlé.

¹ Avis de la Commission du 22/10/2019 relatif à aux stent intracrâniens auto-expansibles LEO PLUS. 2019. HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-05/leo_22_octobre_2019_6063-6064_avis.pdf

² Arrêté du 20/12/2019 portant renouvellement d'inscription des stents intracrâniens LEO + 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, Journal Officiel de la République Française du 24/12/2019. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000039663260>

³ Avis de la Commission du 07/06/2022 relatif à aux stents intracrâniens auto-expansibles LEO PLUS. 2022. HAS https://www.has-sante.fr/jcms/p_3349802/fr/leo-plus

⁴ Arrêté du 05/08/2022 portant modification des conditions d'inscription des stents intracrâniens LEO + 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, Journal Officiel de la République Française du 10/08/2022. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000046165558>

3.4 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 73.10, 14/09/2023), les actes associés au traitement des anévrismes intracrâniens sont référencés sous le chapitre 1er, section 1, sous-section 2, paragraphe 7 :

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

4. Service rendu

4.1 Intérêt du produit

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

4.1.1.1 Rappel des avis précédemment émis par la commission

La Commission a évalué LEO+ et ses versions antérieures à plusieurs reprises :

	Avis du 14/11/2007⁵:
Indication retenue	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.
SA	Suffisant
ASA/Comparateurs	ASA de niveau V par rapport à LEO STENT (version antérieure de LEO+ ⁶)
Données fournies	<ul style="list-style-type: none">– une série⁷ incluant 71 patients ayant des anévrismes sacculaires, à collet large ou fusiformes, traités avec LEO STENT, avec un suivi entre 3 et 32 mois.– une étude de faisabilité⁸ incluant 11 patients.
Conditions de renouvellement	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.

⁵ Avis de la Commission du 14/11/2007 relatif au renouvellement d'inscription du stent intracrânien LEO PLUS. HAS ; 2007. <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/cepp-1466leoplus.pdf>

⁶ LEO+ est une évolution de LEO STENT (produit antérieur dans la gamme) ; la 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

⁷ 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

⁸ 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

Avis du 24/11/2009⁹ :	
Indication retenue	Sans changement par rapport au 14/11/2007
SR	Suffisant
ASR/Comparateurs	ASR de niveau V par rapport aux autres stents intracrâniens.
Données fournies	Aucune nouvelle étude n'avait été fournie. Le protocole ainsi que les résultats préliminaires de l'étude post-inscription étaient fournis.
Conditions de renouvellement	La Commission souhaitait disposer des résultats définitifs de l'étude post-inscription.

Avis du 10/07/2012¹⁰ :	
Indication revendiquée	Identique aux précédentes
SR	Insuffisant
Données fournies	Résultats de l'étude post-inscription (rapport intermédiaire du 8 mars 2012) fournie ne permettant pas de répondre à l'objectif fixé en 2007 par la Commission, qui était l'évaluation de la morbi-mortalité à 1 an.

Avis du 12/02/2013¹¹ :	
Indication revendiquée	Identique aux précédentes
SR	Insuffisant
Données fournies	Résultats de l'étude post-inscription fournie ne permettant pas de répondre à l'objectif fixé en 2007 par la Commission, qui était l'évaluation de la morbi-mortalité à 1 an.

Avis du 09/09/2014¹² :	
Indication retenue	Sans changement par rapport aux précédentes
SR	Suffisant
ASR/Comparateurs	ASR de niveau V par rapport aux autres stents intracrâniens.
Données fournies	Résultats définitifs du registre français « observatoire LEO/LEO+ », 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.
Conditions de renouvellement	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 évènements indésirables.

⁹ Avis de la Commission du 24/11/2009 relatif au renouvellement d'inscription du stent intracrânien LEO PLUS. HAS ; 2009. <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-12/cnedimts-2177-leo-plus.pdf>

¹⁰ Avis de la Commission du 12/07/2012 relatif au renouvellement d'inscription du stent intracrânien LEO PLUS. HAS ; 2012. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-07/leo_plus_leo_plus_sur_mesure-10_juillet_2012_4262_4263_avis.pdf

¹¹ Avis de la Commission du 12/02/2013 relatif au renouvellement d'inscription du stent intracrânien LEO PLUS. HAS ; 2013. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/leo_plus_leo_plus_sur_mesure_12_fevrier_2013_4352_4353_avis.pdf

¹² Avis de la Commission du 09/09/2014 relatif au renouvellement d'inscription du stent intracrânien LEO PLUS. HAS ; 2014. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4584_LEO%20PLUS%20&%20LEO%20PLUS%20SUR%20MESURE_09_septembre_2014_\(4584-4585\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-4584_LEO%20PLUS%20&%20LEO%20PLUS%20SUR%20MESURE_09_septembre_2014_(4584-4585)_avis.pdf)

Avis du 22/10/2019¹ :	
Indication retenue	Sans changement par rapport aux précédentes
SA/SR	Suffisant
ASA/ASR/Comparateurs	Pour le renouvellement d'inscription : ASR de niveau V par rapport aux autres stents intracrâniens inscrits sur la LPPR. Pour la modification des conditions d'inscription : ASA de niveau V par rapport aux autres références de LEO+ inscrites sur la LPPR.
Données fournies	<ul style="list-style-type: none"> - Le rapport d'étude de l'étude LEO+ II française, prospective, multicentrique, incluant 170 patients suivis à 18 mois (étude publiée en 2022¹³), - Deux méta-analyses (non retenues) - Les données de matériovigilance.
Conditions de renouvellement	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription (actualisation des données disponibles).

Avis du 07/06/2022³ :	
Indication retenue	Sans changement par rapport aux précédentes
SR	Suffisant
ASR/Comparateurs	Pour les nouvelles références : ASR de niveau V par rapport aux autres références de LEO+ inscrites sur la LPPR.
Données fournies	<ul style="list-style-type: none"> - Un total de 8 études rétrospectives spécifiques à la gamme LEO+ (non retenues) - Les données de matériovigilance.
Conditions de renouvellement	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription (actualisation des données disponibles).

4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

Aucune étude non spécifique à LEO+ n'est fournie.

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

La mise à jour de la revue de la littérature a identifié l'étude Eker et al. 2022 ¹³, correspondant à la publication de l'étude LEO+ II, évaluée par la Commission en 2019.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Sans objet.

¹³ Eker OF, Levrier O, Houdart E, Bonja M, Herbreteau D, Bonafé A, Desal H and the LEO+ II Investigators (2022) Endovascular Treatment of Complex Intracranial Aneurysms With LEO+ Stents: The LEO II Cohort Study. Front. Neurol. 13:848683. doi: 10.3389/fneur.2022.848683

Matériorigilance

Les données issues de la matériorigilance transmises par le demandeur indiquent le cumul des évènements, exprimés en % des unités vendues, survenus entre 2019 et le 06/10/2023 :

Zone géographique	2019	2020	2021	2022	2023	Total
Monde (Europe et France inclus)	0,04%	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%	0,02%
Europe (France incluse)	0,03%	0,14%	0,00%	0,05%	0,06%	0,05%
France	0,51%	1,78%	0,00%	0,00%	0,66%	0,66%
Principaux évènements rapportés, monde						
Décès toute cause confondue	3	1	1	1	0	6
Décès lié au dispositif	0	1	0	0	0	1
Hémorragie	0	1	0	0	0	1
Echec de libération	0	0	0	0	1	1

4.1.1.5 Bilan des données

Par rapport aux avis déjà rendus, aucune nouvelle donnée spécifique ne remet en cause les conclusions émises lors de la dernière évaluation des stents intracrâniens LEO+.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Les moyens disponibles pour la prise en charge des anévrismes intracrâniens sont :

- la chirurgie, qui consiste en l'exclusion de l'anévrisme par la pose d'un clip au collet de l'anévrisme,
- le traitement endovasculaire qui repose sur l'exclusion de l'anévrisme par la mise en place de micro-spines en son sein, éventuellement en s'assistant d'un ballon ou bien de la mise en place d'un stent. Dans de rares cas, un traitement non conservateur est entrepris et consiste en l'occlusion du vaisseau porteur de la malformation à l'aide de micro-spines ou de ballonnets,
- l'abstention thérapeutique.

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, l'*European Stroke Organisation* (ESO) a recommandé¹⁴, au vu du risque procédural (5 – 50 %) comparé au risque de rupture spontanée (0- 10 %), ainsi que du bénéfice (espérance de vie avec ou sans déficit mineur), que la décision de traiter ou non le patient soit prise en considérant 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 doit être fondée dans le cadre d'une discussion multidisciplinaire (classe III, niveau C). La mise à jour en 2022 de ces recommandations¹⁵ souligne le faible niveau de preuve des études disponibles et propose de réserver l'occlusion préventive d'un anévrisme aux situations dans lesquelles le risque de rupture estimé à 5 ans excède les risques liés à l'intervention.

¹⁴ 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

¹⁵ Etminan, N., de Sousa, D. A., Tiseo, C., Bourcier, R., Desal, H., Lindgren, A., ... & Rinkel, G. J. (2022). European Stroke Organisation (ESO) guidelines on management of unruptured intracranial aneurysms. *European Stroke Journal*, 7(3), LXXXI-CVI.

Les recommandations de l'ESO s'appuient notamment sur les résultats de l'étude ISUIA, mettant en 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 intracrânien 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 environ¹⁶, 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-spines 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, généralement en titane, se referme autour du collet et interrompt la communication entre l'anévrisme et l'artère.

Le traitement endovasculaire par micro-spines 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, à la suite de l'étude ISAT¹⁷, le traitement endovasculaire est conseillé dans la majorité des formes d'hémorragies anévrismales 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-spines 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-spines, 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-spine 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).

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique aux stents LEO+, identique à celui des autres stents inscrits à la LPPR, dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des anévrismes intracrâniens dans l'indication suivante :

¹⁶ Mitchell P. et al, Unruptured intracranial aneurysms: benign curiosity or ticking bomb? Lancet Neurol. 2004, 3 : 85-92

¹⁷ 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

« 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. »

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

Les anévrismes intracrâniens non rompus peuvent être symptomatiques ou asymptomatiques. Ils ne constituent pas une urgence chirurgicale. Le risque de rupture augmente avec la taille de l'anévrisme¹⁸. Les taux de ruptures à 5 ans rapportés dans l'étude observationnelle multicentrique ISUIA¹⁹ (*International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms*) sont décrits dans le tableau suivant :

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

	< 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.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

La prévalence mondiale des anévrismes non rompus est estimée à 3,2 % (IC 95 % [1,9 – 5,2])^{20,21}. Ce chiffre tend à augmenter avec l'âge, en cas de prédisposition familiale ou en cas d'athérosclérose.

4.2.3 Impact

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

¹⁸ 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

¹⁹ 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.

²⁰ 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.

²¹ Pontes FGB, da Silva EM, Baptista-Silva JC, Vasconcelos V. Treatments for unruptured intracranial aneurysms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 May 10;5(5):CD013312. doi: 10.1002/14651858.CD013312.pub2. PMID: 33971026; PMCID: PMC8109849.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Le stent intracrânien LEO+ a un intérêt de santé publique, compte tenu de l'importance de la prise en charge des anévrismes intracrâniens, notamment lorsqu'ils sont rompus.

4.3 Conclusion sur le Service rendu

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service rendu est suffisant pour le renouvellement d'inscription de LEO+ sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient 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. »

5. Éléments conditionnant le Service rendu

5.1 Spécifications techniques minimales

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

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

- Utilisation en association avec des micro-spires à libération ou détachement contrôlé.
- Utilisation réservée à des équipes compétentes.

« Pour l'activité de soins mentionnée au 13° de l'article R. 6122-25 du code de la santé publique, "activité interventionnelle sous imagerie médicale en neuroradiologie", les conditions techniques de fonctionnement et les conditions d'implantation sont précisées respectivement aux articles D. 6124-147 à D. 6124-152 et aux articles R. 6123-104 à R. 6123-110 du code de la santé publique.

Les conditions techniques de fonctionnement et les conditions d'implantation applicables aux activités interventionnelles sous imagerie médicale en neuroradiologie sont précisées dans les décrets suivants :

- décret n°2022-21 du 10 janvier 2022 relatif aux conditions d'implantation de l'activité interventionnelle sous imagerie médicale en neuroradiologie modifiant le code de la santé publique,
- décret n°2022-22 du 10 janvier 2022 relatif aux conditions techniques de fonctionnement de l'activité interventionnelle sous imagerie médicale en neuroradiologie.

Conformément au décret n° 2022-21 du 10 janvier 2022, l'embolisation doit être entreprise par un spécialiste justifiant d'une expérience et d'une formation dans la pratique d'actes interventionnels en neuroradiologie dans un centre certifié.

L'arrêté du 10 janvier 2022 prévoit que, par site, le titulaire de l'autorisation de pratiquer l'activité interventionnelle sous imagerie médicale en neuroradiologie doit réaliser 140 actes par an. »

Ce dispositif est réservé aux médecins formés aux techniques et aux interventions percutanées travaillant au sein d'établissements médicaux dotés d'un équipement radioscopique approprié.

Le stent intracrânien LEO+ doit être utilisé exclusivement par des médecins ayant reçu une formation appropriée à son emploi. La décision de mise en œuvre du traitement est subordonnée à l'information orale et écrite du patient par le médecin des risques associés à la procédure par rapport aux risques de rupture spontanée de l'anévrisme. Le médecin veille à la bonne compréhension de ces informations par le patient. »

IRM compatibilité

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

Champ magnétique statique :

- Champ magnétique statique inférieur ou égal à 3,0 Tesla
- Gradient maximum du champ magnétique spatial inférieur ou égal à 720 Gauss/cm

Génération de chaleur :

Lors d'essais non cliniques, (réalisation d'une IRM pendant 15 minutes à 1.5 Tesla (1.5 Tesla/64-MHz, Magnetom, Siemens Medical Solutions, Malvern, PA. Software Numaris/4, Version Syngo MMR2002BDHHS) et à 3 Tesla (3-Tesla/128-MHz, Excite, Software G3.0-052B, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI), le stent LEO+ a généré les augmentations de température suivantes :

Variation de température la plus élevée	Condition du scanner IRM
+2.0°C	1.5-T/64 MHz
+2.1°C	3-T/128 MHz

Donc les expériences de mesure de la chaleur pour LEO+ à 1.5 Tesla et à 3 Tesla, utilisant un capteur/récepteur avec un débit d'absorption spécifique moyen sur tout le corps (DAS) de 2.9 W/kg (associé à un calorimètre de 2.1W/kg) et de 3.0 W/kg (associé à un calorimètre de 2.8W/kg) respectivement indiquent que l'augmentation de température maximale qui survient dans ces conditions est d'au plus 2.0°C avec un Tesla 1.5 et 2.1 °C avec un Tesla 3.

Les artéfacts d'images :

La qualité d'image de l'IRM peut être compromise si la zone concernée par l'examen est dans la même zone ou relativement proche du site d'implantation du LEO+. En conséquence, une optimisation des paramètres d'utilisation du scanner IRM peut être utile :

Pulse séquence	T1-SE	T1-SE	GRE	GRE
Signal Void Size	486 mm2	52 mm2	831 mm2	79 mm2
Imaging Plane	Parallèle	Perpendiculaire	Parallèle	Perpendiculaire

La Commission recommande la mise en conformité des informations données au patient selon la réglementation en vigueur pour les dispositifs médicaux implantables (règlement européen 2017/745, articles R.1112-1-2, R.5212-38 et R.5212-40 du code de la santé publique)²².

6. Amélioration du Service rendu (ASR)

6.1 Comparateurs retenus

Il existe actuellement d'autres stents intracrâniens inscrits sur la LPPR dans les mêmes indications retenues que pour LEO+. De ce fait, ces autres stents intracrâniens constituent un comparateur pertinent.

Comparateur : Autres stents intracrâniens inscrits sur la LPPR et utilisés dans des indications identiques.

6.2 Niveau d'ASR

Le besoin thérapeutique pour la prise en charge d'anévrismes intracrâniens, rompus ou non rompus, via une aide à l'occlusion endovasculaire est déjà couvert par d'autres stents intracrâniens déjà inscrits sur la LPPR.

De plus, les données cliniques disponibles comparant les différents stents intracrâniens ne permettent pas de conclure sur la supériorité de l'un d'entre eux par rapport aux autres en raison de limites méthodologiques.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service rendu (ASR V) de LEO+ par rapport aux autres stents intracrâniens inscrits sur la LPPR et utilisés dans des indications identiques.

7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

8. Durée d'inscription proposée

5 ans

²² Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDiMTS. HAS ; 2023. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-03/evaluation_de_la_compatibilite_irm_des_dispositifs_medicaux_implantables_guide.pdf

9. Population cible

À titre d'information, selon les données agrégées du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) le nombre de stents intracrâniens posés entre 2017 et 2022 est décrit dans le tableau ci-dessous :

Code LPP	Libellé	2017	2018	2019	2020	2021	2022
3101316	STENT INTRACRANIEN, BALT, LEO+	145	146	127	144	107	109
3171593	STENT INTRACRANIEN, BALT, LEO+ SUR MESURE	61	54	49	0	0	0
3163346	STENT INTRACRANIEN, J&J, ENTERPRISE	23	11	0	0	5	0
3148648	STENT INTRACRANIEN, J&J, ENTERPRISE 2	15	29	22	46	54	45
3196854	STENT INTRACRANIEN, MEDTRONIC, SOLITAIRE AB	93	57	24	0	5	0
3190455	STENT INTRACRANIEN, MICROVENTION, LVIS	5	30	17	0	24	27
3186525	STENT INTRACRANIEN, MICROVENTION, LVIS JUNIOR	27	83	100	57	29	20
3109513	STENT INTRACRANIEN, STRYKER, NEUROFORM 3	29	5	0	0	0	0
3129450	STENT INTRACRANIEN, STRYKER, NEUROFORM ATLAS	264	419	535	496	482	476
3114750	STENT INTRACRANIEN, STRYKER, NEUROFORM EZ 3	20	5	0	0	5	0
3118363	STENT INTRACRÂNIEN, MICROVENTION, LVIS EVO	0	0	0	35	193	240
	TOTAL	682	839	874	778	904	917

NB : Afin de préserver l'anonymat des informations diffusées, les références de stents intracrâniens pour lesquelles le PMSI a identifié moins de 11 stents ne sont pas disponibles avec une valeur exacte. La valeur arbitrairement retenue dans ces situations est de 5 stents, soit le remplacement de toute valeur <11 par la valeur 5.

Sur la période 2017-2022, le nombre total de stents intracrâniens implantés a augmenté de >20%.

Plusieurs stents intracrâniens peuvent être implantés chez un seul patient. L'étude ATLAS FR²³ rapporte à 1,25 le nombre de stents posés par patient (254 stents pour 203 patients traités). Ainsi, le nombre de patients traités par l'ensemble de la classe des stents intracrâniens auto-expansibles peut être estimée à 734 patients (917/1,25) en 2022.

Compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID-19, les données portant sur la population rejointe au titre de l'année 2020 sont à interpréter avec précaution. Elles sont données à titre informatif.

En l'absence de données épidémiologiques spécifiques à l'indication retenue, la population cible du stent intracrânien LEO+ ne peut être estimée. À titre informatif, la population de patients traités par des stents intracrâniens auto-expansibles est d'environ 734 patients.

²³ Avis de la Commission du 18/01/2022 relatif à NEUROFORM ATLAS, stent intracrânien auto-expansible. HAS ; 2022. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_657485/avis-rapports?cid=c_657485