

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****LEO PLUS****Stents intracrâniens auto-expansibles****Modification des conditions d'inscription****Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 7 juin 2022**

Faisant suite à l'examen du 7 juin 2022, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 7 juin 2022.

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 références des stents intracrâniens LEO PLUS inscrits sur la LPPR.
Amélioration du Service Rendu (ASR)	ASR de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	Jusqu'au 30 avril 2024, date de la fin de prise en charge du reste de la gamme LEO PLUS figurant sur la LPPR.

Données analysées**Données non spécifiques**

Aucune.

Données spécifiques

Huit études rétrospectives ont été fournies. Aucune n'a été retenue.

Par rapport à l'avis de la Commission du 22/10/2019, aucune nouvelle donnée spécifique ne remet en cause les conclusions émises lors de la dernière évaluation des stents intracrâniens LEO PLUS.

La référence citée correspond à un complément de la gamme LEO PLUS ayant obtenu un avis favorable dans l'indication revendiquée (avis du 22/10/2019). Les conclusions de la Commission du 22/10/2019 concernant la gamme LEO PLUS s'appliquent aux nouvelles références. Les données de matériovigilance ont été actualisées.

Éléments conditionnant le Service Rendu – Spécifications techniques – Modalités de prescription et d'utilisation	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. Celles mentionnées au chapitre 5.2. La Commission recommande la mise en œuvre de l'article L.1151-1 du code de la santé publique pour l'encadrement des actes associés. IRM compatibilité Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable LEO PLUS est IRM compatible sous conditions, décrites au chapitre 5.2.
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.
Population cible	La population cible du stent intracrânien LEO PLUS ne peut être estimée en l'absence de données épidémiologiques précises dans l'indication retenue. Pour information, la population rejointe de la classe des stents intracrâniens augmente depuis 2017 et peut être estimée à 545 patients en 2019.

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	5
3. Caractéristiques du produit	5
3.1 Marquage CE	5
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	6
3.4 Actes associés	6
4. Service rendu	7
4.1 Intérêt du produit	7
4.2 Intérêt de santé publique	12
4.3 Conclusion sur le Service rendu	13
5. Éléments conditionnant le Service rendu	13
5.1 Spécifications techniques minimales	13
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	13
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	15
8. Durée d'inscription proposée	15
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 – juin 2022

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande de modification des conditions 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).

La demande de modification d'inscription porte sur un ajout de 7 références.

1.2 Modèles et références

Les nouvelles références correspondent à l'ajout de 7 nouvelles références correspondant à des nouvelles dimensions de diamètre de 4,0 mm et dont les longueurs sont précisées dans le tableau ci-dessous.

Modèles	Descriptif des produits	Dimension	Références
LEO PLUS	Stent intracrânien auto-expansible, BALT, LEO +	D : 4 mm L : 15 mm	LE0.4.0x15
		D : 4 mm L : 20 mm	LE0.4.0x20
		D : 4 mm L : 25 mm	LE0.4.0x25
		D : 4 mm L : 30 mm	LE0.4.0x30
		D : 4 mm L : 35 mm	LE0.4.0x35
		D : 4 mm L : 40 mm	LE0.4.0x40
		D : 4 mm L : 50 mm	LE0.4.0x50

Le diamètre de ces nouvelles références correspond à une taille intermédiaire. Le diamètre des autres stents intracrâniens LEO PLUS allant de 2,0 à 7,5 mm.

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'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. »

1.4.2 Comparateurs revendiqués

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

1.4.3 ASR revendiquée

ASR de niveau V.

2. Historique du remboursement

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

La dernière évaluation des stents intracrâniens LEO PLUS par la Commission date du 22/10/2019¹. Leur prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté² du 20/12/2019 (Journal officiel du 24/12/2019). La date de fin de prise en charge est fixée au 30 avril 2024.

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 PLUS comprend :

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

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

- Un microcathéter armé de mise en place (peut-être inclus dans la boîte des stents LEO PLUS selon la référence commandée).
- 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 PLUS selon la référence commandée).
- Un torqueur.

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

Les nouvelles références correspondent à l'ajout de nouvelles dimensions de diamètre de 4,0 mm et de longueur de 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50 mm.

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, publié au Journal Officiel de la République Française le 24/12/2019. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000039663260> [consulté le 21/04/2021]

Les tailles des références actuellement inscrites sur la LPPR sont les suivantes :

Références	Ø : Diamètre	L : Longueur	Contenu
LEO PLUS 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 PLUS (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

* En 2012, le fabricant a décidé d'étendre la gamme LEO PLUS en proposant des stents de petits diamètres allant de 2 à 3 mm dits LEO PLUS Baby (« Baby » étant une terminologie marketing). Ces stents ont les mêmes spécifications techniques et les mêmes indications que les stents LEO PLUS.

3.3 Fonctions assurées

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

3.4 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 69, 01/04/2022), les actes associés à l'implantation du stent intracrânien LEO PLUS 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.
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 PLUS à plusieurs reprises :

	Avis du 14/11/2007 ³ :
Indications retenues/revendiquées	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
ASR/Comparateurs	ASR de niveau V par rapport à LEO STENT (version antérieure de LEO PLUS ⁴)
Données fournies	– une série⁵ 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 faisabilité⁶ 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.

³ Avis de la Commission du 14/11/2007 relatif au renouvellement d'inscription du stent intracrânien LEO PLUS, catégorie du DM. HAS ; 2007. <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/cepp-1466leoplus.pdf>

⁴ LEO PLUS est une évolution de LEO STENT (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

⁵ 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

⁶ 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 24/11/2009⁷ :
Indications retenues/revendiquées	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.
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 10/07/2012⁸ :
Indications retenues/revendiquées	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.
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 12/02/2013⁹ :
Indications retenues/revendiquées	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.
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.

⁷ 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>

⁸ 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

⁹ 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

	Avis du 09/09/2014¹⁰ :
Indications retenues/revendiquées	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.
SR	Suffisant
ASR/Comparateurs	ASR de niveau V par rapport aux autres stents intracrâniens.
Données fournies	– Résultats définitifs 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.
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 anévrismes traités et le recueil des évènements indésirables.

	Avis du 22/10/2019¹ :
Indications retenues/revendiquées	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.
SR	Suffisant
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 : ASR de niveau V par rapport aux autres références de LEO PLUS inscrites sur la LPPR.
Données fournies	– Le rapport d'étude de l'étude LEO PLUS II française, prospective, multicentrique, incluant 170 patients suivis à 18 mois, – Les données de matériovigilance.
Conditions de renouvellement	– 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.

4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

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

¹⁰ Avis de la Commission du 09/09/2014 relatif au renouvellement d'inscription du stent intracrânien LEO PLUS, catégorie du DM. 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)

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

La mise à jour de la revue de la littérature a identifié huit études^{11,12,13,14,15,16,17,18} spécifiques à la gamme LEO PLUS. Ces études rétrospectives n'apportent pas d'information susceptible de modifier les conclusions de l'avis du 22/10/2019¹ qui s'étaient basées sur des méta-analyses. Compte tenu de leur faible qualité méthodologique, ces études n'ont pas été retenues par la Commission.

Par rapport à l'avis de la Commission du 22/10/2019¹, aucune nouvelle donnée spécifique ne remet en cause les conclusions émises lors de la dernière évaluation des stents intracrâniens LEO PLUS.

4.1.1.4 Événements indésirables

Matéiovigilance

Les données issues de la matéiovigilance entre 2018 et 2021 transmises par le demandeur rapportent que, le pourcentage d'événements ayant fait l'objet de cas de matéiovigilance rapportés au nombre d'unités distribuées est de 0,16% en Europe et de 0,05% dans le monde.

En France, ce pourcentage est de 2,27% dont 0,14% de décès liés au dispositif, 0,28% d'hémorragie et 1,84% de décès toute cause confondue. Tous les événements rapportés sont décrits dans la notice d'utilisation du dispositif LEO PLUS et ne sont, par conséquent, pas des événements jugés inattendus.

4.1.1.5 Bilan des données

Par rapport à l'avis de la Commission du 22/10/2019¹, aucune nouvelle donnée spécifique ne remet en cause les conclusions émises lors de la dernière évaluation des stents intracrâniens LEO PLUS.

Les références citées correspondent à un complément de la gamme LEO PLUS ayant obtenu un avis favorable dans l'indication revendiquée (avis du 22/10/2019¹). Les conclusions de la Commission du 22/10/2019¹ concernant la gamme LEO PLUS s'appliquent aux nouvelles références. Pour mémoire, la Commission avait considéré en 2019 que l'utilisation de nouvelles références ne modifiait pas le service attendu.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement s'adresse d'une part aux anévrysmes rompus, qui constituent une urgence chirurgicale, et aux anévrysmes non rompus justifiant d'un traitement. Dans ce dernier cas, les recommandations

¹¹ Martínez-Galdámez M. et al. Safety and efficacy of intracranial aneurysm embolization using the « combined remodeling technique »: low-profile stents delivered through double lumen balloons: a multicenter experience. *Neuroradiology*. 2019 ; 61(9) : 1067-72

¹² Aydin K. et al. Long-term outcomes of wide-necked intracranial bifurcation aneurysms treated with T-stent-assisted coiling. *J Neurosurg*. 2019 ; 1-10.

¹³ Luecking H. et al. Stent-Assisted Coiling Using Leo+ Baby Stent : Immediate and Mid-Term Results. *Clin Neuroradiol*. 2021 ; 31(2) : 409-16.

¹⁴ Piasecki P. et al. Intra-aneurysmal pressure changes during stent-assisted coiling. *PLoS One*. 2020 ; 15(6) : e0233981.

¹⁵ Aydin K. et al. Safety, Efficacy, and Durability of Stent Plus Balloon-Assisted Coiling for the Treatment of Wide-Necked Intracranial Bifurcation Aneurysms. *Neurosurgery*. 2021 ; 88(5) : 1028-37.

¹⁶ Pumar J.M. et al. Five-Years Angiographic Follow-Up of Wide-Neck Intracranial Aneurysms Treated With LEO Plus Stent. *Front Neurol*. 2021 ; 12: 744962.

¹⁷ Lebeaupin F. et al. Short- and Long-Term Safety and Efficacy of Self-Expandable Leo Stents Used Alone or with Coiling for Ruptured and Unruptured Intracranial Aneurysms: A Retrospective Observational Study. *J Clin Med*. 2021 ; 10(19) : 4541.

¹⁸ Poker A. et al. Propensity Score Analysis of Flow Diverters Placed in Scaffolding Stents. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2021 ; 42(6) : 1093-8.

de l'European Stroke Organisation¹⁹ 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 tenant compte des facteurs liés au patient (tabagisme actif, âge, rupture d'un autre anévrisme), les facteurs liés à l'anévrisme (taille, localisation) et du 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 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 intra-crânien 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 environ²⁰, 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 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, à la suite de l'étude ISAT²¹, 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-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).

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

²¹ 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

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique aux nouvelles références de stents LEO PLUS, identique à celui des autres références de stents LEO PLUS, dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des anévrismes intracrâniens 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. »

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. Plus la taille de l'anévrisme est grande, plus le risque de rupture est important²². Les taux de ruptures à 5 ans rapportés dans l'étude observationnelle multicentrique ISUIA²³ (*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])^{24,25}. Ce chiffre tend à augmenter avec l'âge, en cas de prédisposition familiale ou en cas d'athérosclérose.

²² 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

²³ 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.

²⁴ 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.

²⁵ 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.

4.2.3 Impact

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

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

LEO PLUS 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 la modification des conditions d'inscription de LEO PLUS 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 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. »

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 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 endovasculaires 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).

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable LEO PLUS 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 Nu-
maris/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 PLUS a généré les augmenta-
tions de température suivantes :

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

Donc les expériences de mesure de la chaleur pour LEO PLUS 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 artefacts 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 PLUS. 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)²⁶.

6. Amélioration du Service Rendu (ASR)

6.1 Comparateurs retenus

Les autres références des stents intracrâniens LEO PLUS inscrits sur la LPPR.

6.2 Niveau d'ASR

Aucune donnée comparative ne permet de comparer les nouvelles références de LEO PLUS aux autres références de LEO PLUS déjà inscrites sur la LPPR.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service rendu (ASR V) des nouvelles références de LEO PLUS par rapport aux autres références des stents intra-crâniens LEO PLUS déjà inscrites sur la LPPR.

²⁶ Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDIMTS. HAS ; 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264825/fr/evaluation-de-la-compatibilite-irm-des-dispositifs-medicaux-implantables-par-la-cneditmts

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

Jusqu'au 30 avril 2024, date de la fin de prise en charge du reste de la gamme LEO PLUS figurant sur la LPPR.

9. Population cible

La commission ne dispose pas de données épidémiologiques fiables dans l'indication retenue.

Une analyse des données agrégées du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) par actes classants pour 2017, 2018, 2019, 2020, 2021 (Base Nationale Publique et Privée) est présentée dans le tableau ci-dessous.

Actes	Libellé de l'acte associé	2017	2018	2019	2020	2021
EASF001	Oblitération de plusieurs anévrismes sacculaires artériels intra-crâniens en dehors d'une période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée	119	106	105	129	211
EASF011	Oblitération d'un anévrisme sacculaire artériel intracrânien en dehors d'une période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée	2 593	2 865	2 949	2 766	3 288
EASF007	Oblitération intraluminale d'une artère intracrânienne porteuse d'un anévrisme en période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée	98	62	64	99	73
EASF008	Oblitération intraluminale d'une artère intracrânienne porteuse d'un anévrisme en dehors d'une période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée	138	134	127	110	113
EASF010	Oblitération d'un anévrisme sacculaire artériel intracrânien en période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée	2 089	2 182	2 110	2 046	2105
EASF013	Oblitération de plusieurs anévrismes sacculaires artériels intra-crâniens en période aiguë hémorragique, par voie artérielle transcutanée	100	83	98	140	93
Total		5 137	5 432	5 453	5 290	5883

* Base <http://www.scansante.fr> consultée le 11 mai 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 et 2021 sont à interpréter avec précaution. Elles sont donc données uniquement à titre informatif.

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'actes déclaré dans le PMSI en 2021, le nombre de patients justifiant de l'utilisation d'un stent et de micro-spires pourrait donc être estimée à 588 patients (10% de 5883).

La population cible du stent intracrânien LEO PLUS ne peut être estimée en l'absence de données épidémiologiques précises dans l'indication retenue. Pour information, la population rejointe de la classe des stents intracrâniens augmente depuis 2017 et peut être estimée à 545 (10% de 5453) patients en 2019.