



TRANSCRIPTION DES DÉBATS

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire.

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du code de la sécurité sociale.

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

CNEDiMTS

Mardi 16 janvier 2024

1. Examen – Demande de renouvellement d’inscription (LPP) - EMBOTRAP III : Stent retriever (7305)

M. le Pr AMABILE.- Pendant presque deux heures maintenant, nous allons passer à l’étude des systèmes qui permettent d’extraire les caillots de la circulation cérébrale au cours d’un AVC. Nous allons voir des stent retrievers et des cathéters de thromboaspiration. Nous allons commencer par les stent retrievers.

Le chef de projet, pour la HAS.- Nous allons voir plusieurs dispositifs qui s’inscrivent dans la thrombectomie mécanique. Nous allons commencer avec une première gamme de dispositifs, les stent retrievers, avec d’abord EMBOTRAP III.

Avant de commencer sur le stent en lui-même, je vous fais un petit rappel du contexte et des circonstances dans lesquelles s’utilise ce dispositif. Messieurs Laissy, Cornu et de Kerviler, n’hésitez pas à me reprendre ou à appuyer certains dires.

Ces stent retrievers vont notamment être utilisés au niveau des artères cérébrales. Là, vous avez un plan large avec les différentes artères sur lesquelles ces stents peuvent être utilisés. C’est surtout au niveau proximal, avec les artères qui peuvent être au niveau du tronc basilaire, des artères cérébrales moyennes ou encore au niveau des artères carotidiennes.

Comment se présente un stent retriever globalement ?

Sur la partie gauche de la diapositive, vous avez une vue dans son ensemble. Vous avez donc le maillage qui peut avoir une longueur variable, constituant plusieurs types de références pour ces stents. Ce stent est généralement contenu dans une gaine et va être déployé au niveau du caillot.

Il existe aujourd’hui plusieurs gammes de stents qui se distinguent notamment par leur maillage qui peut avoir un aspect différent. Le dernier point, c’est que ces stents sont généralement utilisés en association avec la thrombolyse au moment de l’intervention.

Comment cela se passe-t-il un peu plus concrètement ? C’est une présentation très générale et très simple. On va aller positionner le microcathéter contenant le stent retriever au niveau du thrombus. On va chercher à passer à travers ce thrombus pour ensuite rétracter le microcathéter et pouvoir ainsi permettre le déploiement du stent au niveau du caillot.

Généralement, on laisse quelques minutes le stent déployé au niveau du thrombus pour que le stent puisse bien ancrer le caillot. Une fois que ce temps est passé, on va effectuer un retrait de l’ensemble du dispositif, microcathéter du stent et du caillot. On va le faire de manière progressive pour pouvoir l’extraire. C’est souvent dans les conditions idéales si on réussit à le retirer du premier coup. On peut également répéter plusieurs fois l’opération afin de pouvoir bien retirer le caillot.

Généralement, on estime au maximum entre deux et trois passages nécessaires pour pouvoir retirer le caillot de manière efficace.

Concernant ces stents, depuis un rapport qui a été effectué en 2016 concernant la thrombectomie mécanique, il y a déjà eu trois premières grandes gammes de stents qui ont été vues. Dans ces gammes, il y a plusieurs dispositifs distincts, mais on a notamment la gamme TREVO, la gamme

SOLITAIRE et la gamme EMBOTRAP qui ont été vues sur une première période entre 2016 et 2020, avec comme indication retenue initialement la prise en charge des AVC ischémiques à la phase aiguë, notamment avec un délai d'intervention possible jusqu'à 6 heures après le début des symptômes.

Suite à cette première inscription, il y a eu notamment plusieurs études qui ont été publiées entre temps et qui ont permis l'extension de ces indications différentes en fonction des gammes de stents, avec notamment un délai permettant une intervention jusqu'à 24 heures après les débuts des symptômes, notamment pour les gammes TREVO et EMBOTRAP, et pour SOLITAIRE jusqu'à 16 heures.

Depuis 2020, donc dans un deuxième temps, on observe également d'autres stents qui sont arrivés comme les stents ERIC, 3D REVASCULARISATION, TIGERTRIEVER, CATCHVIEW ou encore une gamme que nous avons vue l'été dernier, la gamme PRESET, qui sont donc des stent retrievers qui ont également pu avoir l'indication directement dans la prise en charge d'AVC ischémiques en phase aiguë dans un délai de 24 heures après le début des symptômes.

Ces indications se basent surtout sur deux études assez pivot qui sont DAWN et DEFUSE-3 avec, comme vous pouvez le voir, notamment une exception pour le stent 3D REVASCULARISATION puisque son délai d'intervention peut aller jusqu'à 8 heures en raison d'une restriction du marquage CE qui ne permet pas un délai d'intervention au-delà de ces 8 heures. Concernant la valorisation qui a été associée à ces inscriptions, les premières gammes qui ont été vues ont bénéficié d'améliorations du service attendu assez importantes, puisqu'on avait notamment des ASA II par rapport au traitement médical optimal.

On a pu voir finalement qu'au fur et à mesure de l'inscription de nouveaux stents, on a commencé à estimer que le besoin thérapeutique commençait à être bien couvert avec un arsenal thérapeutique qui s'est étoffé au fur et à mesure jusqu'à aujourd'hui et finalement maintenant, on estime qu'on a assez de recul pour pouvoir comparer les stents entre eux, et donc aller vers une ASA V par rapport aux autres stent retrievers, notamment dans le cadre des indications qui sont retenues puisque certains peuvent avoir des particularités dans les indications.

Enfin, voici une dernière slide sur ce rappel. Étant donné que sur les premières études, nous avons des résultats d'efficacité, la commission avait quand même subordonné le renouvellement d'inscription — et c'est un peu la raison pour laquelle nous allons revoir tous ces stents aujourd'hui — à la réalisation d'une EPI. Forcément, sur les premiers stents qui ont été vus, c'est une EPI commune qui a été réalisée, l'étude EFFECT-FR, et les stents suivants ont eu leur EPI un peu spécifique.

Globalement, nous allons nous concentrer notamment sur l'étude EFFECT, dans laquelle il y avait notamment le souhait de pouvoir évaluer les événements indésirables qui étaient liés à la procédure et au dispositif et également les indications dans lesquelles ces dispositifs étaient utilisés, avec un recueil sur les modalités d'utilisation.

Là, nous sommes surtout sur la partie des stent retrievers, mais, vous le verrez un peu plus tard, l'EPI qui a été mise en place pour SOLITAIRE et EMBOTRAP intègre également une autre catégorie de dispositifs qui sont les cathéters de thromboaspiration qui font partie également de la

thrombectomie mécanique, mais qui vous seront présentés après avec les dispositifs PENUMBRA, AXS CATALYST et VECTA.

Nous allons maintenant entrer plus spécifiquement sur le stent EMBOTRAP III. C'est un stent qui est en nitinol. Comme vous pouvez le voir, son maillage est réalisé avec un motif à 3 cellules. Comme tous les autres stents, il est équipé de marqueurs radio-opaques à la partie distale et proximale. Concernant la demande dans le cadre de ce renouvellement, ce sont trois références qui se distinguent notamment par des différences au niveau du diamètre de la cage extérieure, de la longueur de travail ou encore de la longueur de la cage extérieure.

Dans le cadre de cette demande de renouvellement pour EMBOTRAP III, l'indication revendiquée est celle qui est actuellement inscrite à la LPPR, sans demande de modification, à savoir les patients ayant un AVC ischémique à la phase aiguë avec une occlusion proximale d'une artère intracrânienne de gros calibre de la circulation antérieure, visible à l'imagerie dans un délai de 24 heures après la dernière fois où le patient a été vu asymptomatique.

Pour les patients sélectionnés dans un délai de 6 à 16 heures, les critères d'inclusion doivent répondre aux études de DEFUSE-3 ou DAWN. Pour les patients sélectionnés dans un délai de 6 à 24 heures, ce sont les critères d'inclusion liés à l'étude DAWN. Enfin, il est également précisé que le stent retriever EMBOTRAP III doit être utilisé d'emblée en association avec la thrombolyse intraveineuse, qui peut être également utilisée en technique de recours après échec d'un traitement par thrombolyse IV ou seul en cas de contre-indication à la thrombolyse IV.

En parallèle de cette indication, c'est une ASR de niveau V qui est revendiquée avec comme comparateur les autres stents retrievers inscrits sur la LPPR dans les indications retenues.

Pour supporter cette revendication, nous avons beaucoup de données qui ont été transmises. Au niveau des données non spécifiques, dans celles qui ont été fournies, nous avons notamment une méta-analyse, celle de MASTRO. On a également des publications, par exemple celle de Baek ou celle de Brinjikji, et également la méta-analyse de Bai. Celle-ci n'a pas été retenue pour plusieurs limites méthodologiques.

Il a également été identifié, avec les autres dossiers, d'autres publications comme notamment les recommandations cliniques pour les AVC au Royaume-Uni et en Irlande et également une publication supplémentaire issue d'autres dossiers avec la publication de Maier. Au niveau des données spécifiques, nous avons une publication qui a été également fournie, celle d'Omrani, mais qui n'a pas été retenue, notamment de par son aspect monocentrique et rétrospectif, et également au regard des autres données avec notamment les résultats de l'EPI qui ont été transmis.

Dans la suite de la présentation, pour simplifier un peu la présentation des données, je vais surtout me concentrer sur les résultats de la méta-analyse de MASTRO et les rapports de l'EPI EFFECT-FR, qui sont notamment spécifiques à la gamme EMBOTRAP. Néanmoins, la plupart des résultats sont d'une part résumés sur la fiche de synthèse pour les autres publications. D'autre part, pour aller très vite concernant notamment les études de Baek, de Brinjikji et de Maier, pour le faire très rapidement, l'étude Baek est prospective, multicentrique, a été réalisée en Corée du Sud et évaluait le degré de reperfusion, avec des résultats intéressants, mais qui souffraient

notamment de l'absence de bras comparatif dans l'interprétation des résultats. Concernant les études de Maier et de Brinjikji, ce sont des études plutôt observationnelles et qui étaient assez limitées dans l'interprétation, avec notamment des données manquantes pour l'étude de Maier. Cela reste des résultats plutôt favorables, mais avec certaines limites. C'est pour cela que nous allons plutôt nous concentrer sur la méta-analyse de MASTRO et sur les résultats d'EFFECT, spécifiques à EMBOTRAP.

La méta-analyse de MASTRO est une méta-analyse qui avait notamment pour objectif de comparer trois gammes de stent retrievers, EMBOTRAP, TREVO et SOLITAIRE. C'est une méta-analyse qui a donc inclus à peu près 51 études avec plus de 9 800 patients. La recherche documentaire a été réalisée entre 2015 et 2022.

Au niveau des critères, il y avait des critères en termes d'efficacité et en termes d'événements indésirables. Ce qui a été montré dans un premier temps avec l'ensemble des études, c'était par exemple que sur le premier critère, le score mRS, sur les premières analyses, il y avait une différence qui semblait être mise en avant avec un résultat en faveur d'EMBOTRAP par rapport aux stents TREVO et SOLITAIRE. Le score mRS évalue notamment la capacité fonctionnelle après un AVC, et plus ce score est faible plus c'est favorable pour le patient.

Concernant les critères de mortalité ou d'hémorragie intracrânienne, on avait également une différence qui semblait apparaître avec des effets indésirables moins nombreux pour EMBOTRAP et TREVO par rapport à SOLITAIRE, cette fois-ci en comparaison.

Néanmoins, dans les analyses de sensibilité, il y a eu une disparition de ces différences qui ne mettait pas finalement un stent retriever favorable par rapport aux autres. Il n'y en avait pas un qui était mis en avant. Ça, c'était la première analyse.

Ce que nous pourrions rajouter en commentaire sur cette méta-analyse, c'est que la plupart des études sont rétrospectives. C'est-à-dire qu'il n'y a pas de données qui ont été collectées prospectivement.

Je pense que la critique principale qui pourrait être faite dans l'analyse de ces résultats, c'est surtout une forte hétérogénéité dans les résultats puisque, comme on peut le voir sur la dernière colonne avec le test I^2 , l'hétérogénéité est globalement assez élevée avec le taux le plus faible qui est rapporté sur le score mRS compris entre 0 et 2 à 90 jours, une hétérogénéité de 74 % qui peut même monter, pour le mRS dans sa globalité, jusqu'à 93 %.

Voilà pour la méta-analyse.

Concernant le cœur de ce dossier, à savoir les résultats concernant l'EPI EFFECT, son objectif était de répondre à la demande de la CNEDiMTS qui avait souhaité évaluer ces dispositifs de thrombectomie en pratique courante, avec en particulier comme critères les événements indésirables liés à la procédure et au dispositif, les indications et les modalités d'utilisation de ces dispositifs. Pour ce faire, les industriels ont réalisé une étude observationnelle descriptive, multicentrique à l'échelle nationale, dans toute la France, qui a collecté des données de manière prospective et rétrospective de patients qui étaient initialement inclus dans leur registre français multicentrique ETIS.

Pour ce faire, cinq groupes ont été définis, qui ont chacun inclus 207 patients et qui ont été formés en fonction du type de dispositif utilisé. On a donc eu trois groupes pour les trois gammes de stents, TREVO, SOLITAIRE et EMBOTRAP, qui ont été utilisés soit seuls soit avec un cathéter de thromboaspiration. Il y a également eu un groupe pour le système de thromboaspiration PENUMBRA seul. Enfin, le dernier, c'était le système de thromboaspiration AXS CATALYST.

Sur les centres qui ont participé à cette étude, les 26 centres inclus dans l'étude ETIS, 22 ont été pris pour participer à l'étude EFFECT-FR. Concernant la collecte des données pour ces patients, celle-ci a été réalisée de juin 2020 à février 2023.

Au niveau des critères de jugement qui ont été définis, le critère principal était le taux de patient avec au moins une complication, caractérisée soit par une perforation, une dissection ou une embolie dans un autre territoire vasculaire au cours de la stratégie de première intention avant un éventuel traitement de secours.

Au niveau des critères de jugement secondaires, ils étaient multiples, avec notamment, en termes de sécurité, un critère composite de mortalité toutes causes confondues et hémorragies intracrâniennes symptomatiques à 24 heures post-procédure, avec également l'incidence des complications jusqu'à 24 heures.

Concernant l'efficacité, il y en avait plusieurs avec notamment le degré d'invalidité à 90 jours évalué par un score mRS, le taux de reperfusion avec le score MTC ou encore la description de la pratique clinique.

Au niveau des premiers résultats concernant les patients, comme je vous l'ai dit, 22 centres ont participé, et parmi ces 22 centres, 17 ont implanté en tout cas un stent de la gamme EMBOTRAP. Au niveau de la répartition, sur la première ligne de traitement, on a eu 6 patients qui ont eu l'utilisation d'un stent retriever seul. Pour le reste, c'était l'association à un cathéter de thromboaspiration pour plus de 97 %, donc largement la majorité.

Sur les deuxième lignes de traitement, pour les stent retrievers seuls, il a fallu pour un patient compléter avec une thromboaspiration seule et pour l'autre patient, associer le stent avec un cathéter de thromboaspiration. Pour le deuxième groupe, stent retriever + cathéter de thromboaspiration, il a fallu compléter avec une thromboaspiration seule pour 22 patients et avoir une association avec un cathéter de thromboaspiration pour 12 patients et enfin une autre stratégie pour 3 autres patients.

Au niveau des caractéristiques des patients, en tout cas pour les résultats liés à la gamme EMBOTRAP, l'âge moyen était de 73,7 ans avec une répartition hommes/femmes d'environ 55 % d'hommes et 45 % de femmes. Le poids moyen des patients était de 76 kilogrammes. Il faut savoir qu'une thrombolyse IV n'a pas été réalisée pour 120 patients sur les 216, donc plus de la moitié, avec notamment comme justification le dépassement de la fenêtre temporelle pour 53 d'entre eux, la prise d'un anticoagulant pour 18 d'entre eux et également le haut risque de saignement intracrânien pour 6 d'entre eux.

Au niveau du suivi, sur le suivi à 24 heures, la très grande majorité des patients a pu compléter le suivi, à peu près 99 %. A 90 jours, on a quand même un quart des patients qui n'ont pas pu compléter ce suivi parce qu'on est à peu près à 76 % des patients qui ont pu le compléter.

Au niveau des résultats, concernant tout d'abord le critère de jugement principal, qui était donc le taux de patients avec une complication d'intérêt au cours de la première ligne de traitement, il faut savoir que pour les patients ayant eu un stent retriever seul, aucune complication n'a été rapportée. C'est dans le deuxième groupe avec les patients ayant eu un stent retriever associé à un cathéter de thromboaspiration qu'au moins 6 patients ont rapporté une complication en première intention avec notamment la répartition suivante : majoritairement un embole dans un autre territoire, deux cas de perforations et un cas de dissection.

Au niveau des critères de jugement secondaires, là c'est une diapositive qui résume de manière générale la fiche de synthèse. Si vous avez des questions nous pourrions y revenir après, là c'est plus pour vous présenter de manière assez synthétique. Au niveau de la mortalité toute cause et des hémorragies intracrâniennes symptomatiques à 24 heures, on peut voir que 19 patients au total ont apporté ce critère. Sur le critère global de mortalité toute cause ou hémorragies crâniennes symptomatiques à 24 heures, on peut voir surtout que ce sont les hémorragies intracrâniennes qui drivent ce score puisque la mortalité à 24 heures, ce sont 2 patients qui ont rapporté sur 207. Sur ces critères, ce sont donc plutôt les hémorragies qui sont les plus fréquentes.

Au niveau des complications jusqu'à 24 heures post-procédure, 56 patients ont rapporté des complications avec 68 complications rapportées qui sont cohérentes avec le critère précédent puisqu'on rapporte environ 30 hémorragies en événements les plus fréquents. Il y a également eu des AVC et des perforations ou des ruptures vasculaires, des embolies ou encore des hématomes au site de ponction.

Sur le critère de mortalité, cette fois-ci à 90 jours, il est rapporté 40 décès dont 19 de cause neurologique. Au niveau du score mRS à 90 jours, on a une évolution. Ce n'est pas forcément à T0 de l'étude, mais avant l'AVC, les patients qui avaient un score mRS entre 0 et 2 étaient estimés à plus de 90 % et finalement, à 90 jours, ce pourcentage est passé à 33 %. La seule incertitude au niveau de la réalisation de ce score mRS avant AVC, c'est de savoir comment il a été vraiment évalué.

Enfin, en dernier critère d'efficacité, on avait le score mTICI. Plus ce score est élevé, plus il traduit une meilleure reperfusion au niveau de l'artère. À l'issue de la procédure, les résultats ont rapporté que plus de 90 % des patients avaient un score mTICI supérieur ou égal à 2b.

Enfin, en dehors de ces critères, concernant les événements indésirables rapportés pour l'étude EFFECT concernant la gamme EMBOTRAP, sur les 207 patients entrés dans le groupe EMBOTRAP, 109 événements indésirables ont été rapportés pour 79 patients, ce qui représente à peu près 40 % de la cohorte des 207 patients et 66 ont été classés comme graves pour 50 patients.

Au niveau des principaux événements qui ont été rapportés, c'était notamment des événements au niveau du système qui concernaient le système nerveux avec 60 troubles dont plus de la moitié qui concernaient des hémorragies cérébrales ou encore 10 AVC rapportés.

En termes de commentaires que l'on peut faire sur les résultats de cette EPI, qui peuvent aussi bien s'appliquer sur les résultats globaux que pour la gamme EMBOTRAP, on a une exhaustivité et une représentativité des centres participant en parallèle au registre ETIS qui n'ont pas été

discutées par rapport à l'ensemble des centres français. Parmi les centres qui ont été inclus dans EFFET, comme tous participaient à la base à ETIS, il y a ce problème d'absence de discussion.

L'autre critique qui pourrait être faite est au niveau du critère de jugement principal puisqu'il avait été demandé le suivi des complications. Le critère y répond, mais disons qu'on reste un peu sur notre faim puisque finalement, ce sont trois complications qui sont représentées.

On a également le fait que la méthode de sélection des 207 patients par groupe par rapport au registre ETIS n'a pas été forcément précisée et qu'en plus, il n'y a pas eu de volonté d'aller au-delà de 207 patients une fois que ce chiffre était atteint pour constituer chaque groupe.

Une autre critique qui peut également être faite, c'est au niveau des données manquantes puisque comme on l'a vu au niveau des caractéristiques des patients, on avait, à 90 jours de suivi, 75 % des patients qui avaient complété le suivi et, notamment en termes de données manquantes, il n'y a pas eu de méthode de gestion des données manquantes qui a été prévue au protocole.

Ce sont donc les commentaires pour l'EPI EFFECT dans sa globalité. Si on se concentre uniquement sur les résultats liés au groupe EMBOTRAP, la critique qui peut être un peu faite, c'est que l'on n'a pas individualisé les résultats en fonction des stents EMBOTRAP II ou EMBOTRAP III, surtout que la demande concerne spécifiquement EMBOTRAP III. Nous aurions souhaité avoir des résultats concernant chaque stent distinct.

Ça, c'était pour les données cliniques. En parallèle, sur les données de matériovigilance spécifiques à EMBOTRAP, sur la période de 2019 à mars 2023, on a une incidence relativement faible en France, en Europe ou dans le monde, puisqu'on est inférieur à 1 % en termes d'incidence et dans les principaux événements qui sont rapportés, on retrouve la cohérence avec ce qu'on a déjà vu dans l'étude EFFECT, à savoir notamment des hémorragies intracrâniennes ou encore, en termes pratiques, une difficulté de retrait ou de friction pour le cathéter au moment de l'intervention.

Pour résumer un peu ce dossier EMBOTRAP, on est bien sur une demande de renouvellement pour le stent EMBOTRAP III avec des indications revendiquées qui sont déjà celles inscrites à la LPPR, donc qui ont été vues la dernière fois. Une ASR de niveau V est revendiquée par rapport aux autres stent retrievers inscrits sur la LPPR dans les mêmes indications.

Au niveau des données fournies pour appuyer cette revendication, on a notamment les résultats de la méta-analyse de MASTRO I qui n'a pas permis de démontrer la supériorité d'un stent par rapport à un autre, et également les résultats de l'EPI EFFECT, que ce soit dans sa globalité ou spécifiquement à la gamme EMBOTRAP. Il y a également des études observationnelles, comme on a pu le voir, celle de Baek ou de Maier.

Il n'y a pas de signal particulier au niveau de la matériovigilance. Ce sont des données qui en tout cas ne remettent pas en cause l'intérêt clinique du stent retriever EMBOTRAP III dans les indications revendiquées. Voilà pour la présentation générale. Bien sûr, je pourrai vous répondre plus précisément si vous avez des questions sur certaines études.

M. le Pr AMABILE.- Merci beaucoup pour cette présentation très claire. Nous commençons les questions.

M. le Pr CORNU.- Merci pour cette présentation très claire et qui ne devait pas être très simple à présenter du fait de sa complexité au sens propre du terme, des données et des modalités de traitement retenues. Je voulais rappeler que finalement, c'est l'arrivée au niveau des traitements de ces patients qui présentent au démarrage une maladie extrêmement grave, surtout lourde au niveau des séquelles puisque ce sont de gros vaisseaux de la base qui sont en général impliqués.

D'autre part, il est important de souligner leur gravité fonctionnelle et l'impact qui est donné dans l'évolution de ces patients au long cours. D'autre part, je voulais insister sur l'importance de l'arrivée de ces indications potentielles dans nos méthodes de traitement.

Quand je dis « nos », ce ne sont pas les miennes puisque je suis neurochirurgien, mais pour nos collègues neuroradiologues qui font vraiment un travail considérable et le plus souvent efficace, mais comme c'est le cerveau et comme c'est finalement assez délicat, et on l'a vu, il faudra revoir peut-être cette place des anticoagulants qui sont donnés sur les hématomes qui peuvent être associés.

En dehors de cela, la thrombolyse est systématique. En plus, et peut-être que j'anticipe un peu sur le résultat final, il ne semble pas exister de supériorité d'un dispositif par rapport à un autre, en tout cas dans ce que vous avez présenté.

Je voulais revenir sur l'avantage global écrasant de ces techniques et méthodes de traitement en urgence et de tout ce qui a été développé pour la prise en charge urgente de ces patients ces dernières années, qui en ont aussi beaucoup amélioré le pronostic.

M. le Pr AMABILE.- Françoise ?

Mme le Dr HIDDEN LUCET.- J'ai deux commentaires, en regardant tous les dossiers. C'est vrai que c'était très compliqué et très lourd. La première chose, c'est que j'ai bien compris qu'il faut faire une thrombolyse à ces patients, mais quand on regarde tous les dossiers qui ont été présentés, il y a pratiquement 60 % des patients qui n'ont pas de thrombolyse, parce qu'ils sont hors délais, parce qu'ils ont des contre-indications, parce qu'ils prennent des AOD au départ. Cela fait partie des questions que je me pose sur l'utilité.

La deuxième chose, c'est que quand on regarde tous les stent retrievers que vous avez montrés, il y en a très peu qui sont utilisés seuls. Ils sont utilisés majoritairement, à 90 %, avec un système de thromboaspiration. Finalement, est-ce que le stent retriever seul sert à quelque chose ? Je voudrais bien avoir l'avis des personnes compétentes sur le sujet.

M. le Pr AMABILE.- Éric, peut-être as-tu un avis ?

M. le Pr DE KERVILER.- Tout à fait. C'est un avis que j'ai demandé à mes collègues neuroradiologues interventionnels. Comme l'a dit Philippe Cornu, c'est une maladie qui est épouvantable parce que le patient a un AVC qui a été constitué ou en cours de constitution et si on ne fait rien, cela va laisser des séquelles très, très lourdes. L'objectif du neurologue interventionnel est d'être assez maximaliste pour essayer de tout retirer.

Pour répondre à la question précédente, ce que font les neuroradiologues interventionnels, c'est qu'ils essaient toujours de faire une thromboaspiration, qui consiste à arriver avec un cathéter assez gros, mais qui est très souple. Pour faire une comparaison, c'est une espèce de gros macaroni trop cuit qui va se coller à la partie proximale du caillot et qui va aspirer. On aspire donc le caillot par la tête. Le stent retriever, après, c'est une technique qui peut être utilisée seule, mais qui l'est très rarement, comme cela a été dit. On va traverser le caillot et on va le prendre par le cul. On va dépasser le caillot, on va déployer le stent, on va tirer et l'idée est de ramener complètement le caillot.

C'est traumatisant, c'est un geste qui est plus agressif, donc l'attitude systématique des neuroradiologues interventionnels c'est qu'on prend le caillot par la tête, on aspire, et comme on l'aspire on laisse toujours des morceaux de fibrine sur les bords des vaisseaux et on se dit « si ces petits morceaux de fibrine se détachent, ils vont aller encore plus loin » donc à ce moment-là, on prend un stent retriever, on va à l'endroit où il y avait le caillot, on racle un peu comme un goupillon dans une bouteille on essaie de racler les bords pour retirer les derniers morceaux de fibrine qui sont dans le vaisseau.

Le fait de mettre un corps étranger métallique dans un vaisseau, c'est potentiellement traumatisant, c'est pour cela qu'on a des complications hémorragiques. Il peut y avoir des spasmes, des dissections.

C'est un point qui n'a pas été donné maintenant, mais dans la nouvelle génération des stent retrievers, la façon dont ils sont faits a une importance. La plupart commencent maintenant à avoir un design lasercut, c'est-à-dire que c'est découpé d'une pièce au laser dans un morceau de nitinol alors qu'avant, c'était des fils qui étaient tressés et comme il y avait des effets de surface, c'était plus traumatique.

Le dernier point que je voudrais dire, c'est qu'actuellement la discussion tourne également sur la composition de l'embolie, mais c'est dans les études futures. Si c'est un embolie crurorique, on arrive relativement bien à les sortir avec la thromboaspiration et avec les stent retrievers, mais si ce sont des embolies cholestéroliques ou des plaques qui se détachent, cela commence à devenir plus compliqué. J'espère avoir répondu un peu à vos questions, mais, là encore, je n'en fais pas personnellement, ce sont les retours que j'ai eu après interrogation de neuroradiologues interventionnels qui en font énormément.

M. le Pr AMABILE.- Merci, Éric. Avez-vous d'autres questions concernant ce stent EMBOTRAP pour le chef de projet ?

Mme le Pr DULY-BOUHANICK.- J'ai une question pour Monsieur de Kerviler. Du coup, on augmente les délais. Jusqu'à combien d'heures peut-on aller pour faire ce type de procédure ?

M. le Pr DE KERVILER.- C'est 24 heures, mais le geste en lui-même, que l'on utilise une ou deux techniques, que ce soit thromboaspiration ou stent retriever, c'est à peu près pareil, c'est assez rapide.

Mme le Pr DULY-BOUHANICK.- Et la thrombolyse avant a eu lieu systématiquement ?

M. le Pr DE KERVILER.- Non, elle n'est pas faite systématiquement. Parfois, on est hors délais pour la thrombolyse. Une fois qu'on a fait la thrombolyse, cela peut être un inconvénient. C'est comme les anticoagulants. Si on arrive avec un stent retriever dans un vaisseau qui a déjà souffert et que le patient est sous anticoagulant ou sous thrombolytiques, cela peut aggraver les choses.

Mme le Pr DULY-BOUHANICK.- D'accord. Je pensais aux patients qui étaient en périphérique et qu'on rapatriait sur les centres qui font cela.

M. le Pr DE KERVILER.- Ceux-là auront une thrombectomie, une thromboaspiration ou une thrombectomie par stent retriever.

M. le Pr AMABILE.- Je parle sous le contrôle d'Éric et des spécialistes, mais je crois que c'est surtout une prise en charge qui est multimodale. La thrombolyse isolée, c'est moins de 50 % de repermeabilisations, donc tout ce qui peut améliorer le retrait du thrombus de l'intérieur du vaisseau va être utilisé, parce que l'objectif, quand on regarde les études, c'est que les patients qui ont une artère qui a été complètement recanalisée ont des résultats qui sont meilleurs que ceux qui ont une artère moins bien recanalisée. C'est le score mTICI. Si avec la thromboaspiration il reste du thrombus, tu vas le chercher avec un autre système. Cela explique un peu tous ces traitements multimodaux.

Pierre ?

M. le Pr LANTELME.- C'est intéressant par rapport aux cardiologues interventionnels parce que la stratégie est assez différente et l'équivalent de ces stent retrievers, nous ne les avons pas du tout en matière de coronaires. On a juste les cathéters de thromboaspiration dont d'ailleurs l'intérêt a pas mal été remis en cause ces dernières années. C'est juste une parenthèse.

J'avais juste une question par rapport aux critères d'éligibilité. Il y a les critères de DAWN et je ne comprenais pas bien le 6-16 heures et le 6-24 heures. J'avais l'impression qu'il y avait un overlap important entre les critères qui ont été présentés par le chef de projet au tout début et je me mettais à la place du clinicien, je me demandais quel critère on appliquait entre 6 heures et 16 heures puisqu'entre 6 heures et 16 heures, il y avait deux critères applicables et entre 6 heures et 24 heures il n'y en avait plus qu'un. Est-ce que ce n'est pas entre 6 heures et 16 heures puis entre 16 heures et 24 heures ? Je me pose la question.

C'était une des premières diapositives.

M. le Pr AMABILE.- DEFUSE a été faite entre 6 et 24 heures et DAWN, c'était entre 6 et 16 heures. Il y a des critères radiologiques qui permettent de déterminer si on peut faire une thrombectomie mécanique quand on est au-delà de 6 heures. Quand tu es entre 6 heures et 16 heures tu appliques les critères DEFUSE ou DAWN, et quand tu es au-delà de 16 heures, mais dans les premières 24 heures, tu ne peux plus appliquer que les critères DEFUSE.

M. le Pr LANTELME.- Ce n'est pas ce qui était marqué dans la plaque du départ, mais c'est un détail.

M. le Pr AMABILE.- Je ne sais plus. Peut-être que j'inverse. Oui, c'est cela, DEFUSE c'est entre 6 et 16 heures et DAWN c'est entre 6 heures et 24 heures. J'ai inversé.

M. le Pr LANTELME.- Je pense qu'il faut lire « entre 6 et 16 heures DEFUSE ou DAWN et entre 16 et 24 heures, DAWN ».

M. le Pr AMABILE.- Oui, c'est cela.

Le chef de projet, pour la HAS.- C'est ce qui est revendiqué par le fabricant, mais nous pourrions toujours proposer d'ajuster dans l'indication retenue.

M. le Pr AMABILE.- Avez-vous d'autres questions ? Est-ce clair ? Pouvons-nous passer au vote ?

Le chef de projet, pour la HAS.- J'avais une question qui avait été soulevée au moment du Bureau concernant les indications. Cela avait été soulevé avec la recommandation du National Clinic Guidelines for Stroke au Royaume-Uni et en Irlande concernant la circulation postérieure. Ils parlaient de pouvoir utiliser la thrombectomie mécanique au niveau de l'AVC ischémique aigu dans la circulation postérieure, donc dans les 12 heures. Vouliez-vous avoir une discussion ? Dans les indications, le premier paragraphe concerne uniquement la circulation antérieure.

M. le Pr DE KERVILER.- Puis-je répondre ?

M. le Pr AMABILE.- Bien sûr.

M. le Pr DE KERVILER.- J'avais interrogé mes collègues neuroradiologues interventionnels qui me disaient qu'évidemment, ils faisaient leurs gestes, aussi bien thromboaspiration que stent retrieveur dans les deux circulations, antérieure et postérieure. C'est le premier point.

Deuxièmement, ils étaient très surpris que vous évoquiez ces recommandations anglosaxonnes puisqu'au Royaume-Uni, ils n'ont que trois unités neurovasculaires alors qu'en France nous en avons 130. Nous avons une avance, en France, sur la gestion de l'AVC. C'est pour cela qu'ils étaient assez surpris qu'on évoque cette étude et ces recommandations. C'est juste un petit commentaire.

M. le Pr AMABILE.- Ce sont des recommandations qui ne dépendent pas tellement du nombre de centres sur le territoire, sur le fond.

M. le Pr DE KERVILER.- Oui, mais nous avons quand même fait des efforts en France pour monter ces unités neurovasculaires. Je pense que nous pouvons en être fiers et ils n'ont pas cela au Royaume-Uni.

M. le Pr AMABILE.- Oui, je suis bien d'accord. La question était de savoir si nous intégrons dans les indications revendiquées les patients ayant un AVC ischémique aigu de la circulation postérieure. Philippe Cornu ?

M. le Pr CORNU.- Oui, bien sûr, puisque finalement ce sont des accidents qui peuvent être eux aussi avec des séquelles extrêmement graves d'emblée pouvant conditionner le pronostic fonctionnel et vital. Je pense que dans une indication réévaluée au moment où le geste doit être décidé, il n'y a pas beaucoup d'hésitation à le faire quand c'est faisable.

M. le Pr AMABILE.- Je suis d'accord avec toi. La question que je me posais, c'était de savoir si nous étions obligés de reprendre exactement la phrase des Anglais. D'après ce que vous nous avez dit quand nous en avons discuté, c'était une phrase qui n'était pas soutenue par une référence bibliographique.

Le chef de projet, pour la HAS.- Nous avons regardé et la recommandation s'appuie sur quatre essais randomisés contrôlés. Pour entrer un peu dans le détail, il y en a deux sur lesquels le critère ne ressort pas et deux autres sur lesquels cela ressort plutôt en faveur de la thrombectomie mécanique par rapport au traitement médical seul. C'est surtout au niveau des occlusions des artères basilaires postérieures.

M. le Pr CORNU.- Absolument.

Le chef de projet, pour la HAS.- J'ai peut-être une question pour les membres concernés. Est-ce que les stent retrievers dans la circulation postérieure sont déjà un peu utilisés en pratique ? On a une indication où on précise « antérieure », mais les stent retrievers sont-ils utilisés dans les artères de la circulation postérieure ?

M. le Pr LANTELME.- Oui, c'est couramment utilisé.

M. le Pr AMABILE.- Oui, bien sûr. Après, on précise juste les études DEFUSE et DAWN parce qu'il y a aussi des critères ASPECT dans les études DEFUSE et DAWN, mais je me demandais si nous étions obligés de remettre ces critères. Ce sont quand même des disciplines très mouvantes en termes de pratique. Du coup, je me demandais si nous étions obligés de mettre ces scores ASPECT, etc., ou plutôt mettre une phrase qui laisse la latitude aux spécialistes de faire le geste qu'ils estiment le plus adéquat.

Mme LE BAIL, pour la HAS.- Ou selon les recommandations en vigueur, quelque chose qui puisse se rapprocher et être mouvant.

Le chef de projet, pour la HAS.- Sur ces différents scores, selon la phrase qui a été mise dans la recommandation et qui vous est présentée ici, on a vraiment un délai dans les 12 heures. Il faudra également intégrer ce délai.

M. le Pr AMABILE.- Oui, nous pouvons laisser le délai de 12 heures en disant « selon les recommandations en vigueur ». Je ne sais pas ce que vous en pensez. Donnez-moi votre avis.

M. le Pr CORNU.- Je suis d'accord. C'est le jugement du clinicien et du neuroradiologue que l'on doit retenir. Pour les 12 heures oui, mais pour le reste, je pense que c'est à mettre et à considérer dans un tout.

Le chef de projet, pour la HAS.- Vous souhaiteriez donc écrire « AVC ischémique de la circulation postérieure dans les 12 heures suivant le début des symptômes ». Restons-nous aussi sur « avec occlusion confirmée de l'artère vertébrale ou basilaire intracrânienne », ou souhaitez-vous retirer et garder juste « circulation postérieure » ?

M. le Pr AMABILE.- De toute façon, c'est le gros tronc. C'est comme la carotide. J'aurais laissé « vertébrale et basilaire intracrânienne » et le score NIHSS.

M. le Pr CORNU.- Je suis d'accord.

Le chef de projet, pour la HAS.- On retirerait ASPECT et laisserait donc « selon les recommandations en vigueur » ?

M. le Pr AMABILE.- Oui, voilà, exactement.

Le chef de projet, pour la HAS.- L'autre point sur l'indication est également dans un souci d'harmonisation avec ce qui a été vu précédemment. Dans l'indication qui est revendiquée, notamment sur le dernier paragraphe, il est revendiqué « le stent retriever EMBOTRAP III doit être utilisé d'emblée en association avec la thrombolyse intraveineuse ».

Pour faire le parallèle avec ce qui est aujourd'hui inscrit dans le marquage CE de ce stent, il y a cette notion d'utilisation du stent d'emblée en association avec la thrombolyse intraveineuse. Pour les autres stents que nous avons déjà retenus, nous avons déjà proposé « peut être utilisé avec la thrombolyse intraveineuse déjà initiée ». Pour être moins restrictif que le « doit être », souhaitez-vous en discuter et accepter cette proposition ? Le côté « peut être », c'est dans la possibilité où le stent peut être utilisé et pas forcément toujours en obligation.

M. le Pr CORNU.- Je pense qu'il faut quand même pouvoir préserver une liberté d'indication dans un sens ou dans l'autre. Il faut le signaler et finalement peut-être ne pas associer au signalement une indication précise qui peut bloquer à un moment donné dans un traitement.

Mme LEMANISSIER, pour l'ANSM.- J'ai juste un commentaire par rapport à l'indication. Il faut quand même veiller à ne pas élargir l'indication du marquage CE.

Mme LE BAIL, pour la HAS.- C'est conforme au marquage CE, oui.

Le chef de projet, pour la HAS.- Justement, nous avons vérifié dans le marquage CE comme nous l'avons déjà fait pour deux stents. Certains ne parlent pas de cette utilisation d'emblée, notamment le stent TIGERTRIEVER. Le marquage CE ne précisait pas l'utilisation en association avec la thrombolyse IV donc cela n'a pas été retenu pour vraiment coller au marquage CE à chaque fois. Là, on ne cherche pas à élargir. Comme l'a dit Monsieur Cornu, il s'agit de garder cette liberté, ne pas forcément l'imposer. Cela permet l'utilisation d'emblée, mais dans certains cas, comme ce n'est pas possible, c'est aussi pour ne pas non plus contraindre. C'est le but de cette proposition.

M. le Pr AMABILE.- Je vais donner mon avis et je l'ai déjà donné en Bureau. Il me semble que les recommandations sont assez claires quand même. Chaque fois que l'on peut utiliser le système, on doit l'utiliser. Il n'est pas question de ne pas proposer une thrombectomie mécanique à quelqu'un qui est éligible. Du coup, la première ligne, c'est le plus souvent la thrombolyse intraveineuse. On la démarre si c'est possible. Si ce n'est pas possible, on évalue tout de suite la possibilité de faire une thrombectomie mécanique et on envoie les patients au stroke center.

J'aurais tendance à trouver une phrase qui dise « autant que possible ». Il est compliqué de trouver une phrase idéale. Je trouve que « peut être utilisé » est un peu trop restrictif, personnellement, alors que c'est plutôt une recommandation forte d'utiliser le dispositif à chaque fois que l'on peut enlever un caillot d'un gros vaisseau.

Mme LE BAIL, pour la HAS.- Si on met juste « doit être utilisé seul », on dirait que c'est restrictif aussi dans l'autre sens.

Le chef de projet, pour la HAS.- Comme ce qui avait été retenu pour les autres stents, on était resté sur le « peut-être ».

M. GALMICHE, pour la HAS.- On peut mettre « est prévu pour être utilisé avec la thrombolyse ».

M. le Pr AMABILE.- Oui, « est prévu pour », cela peut être un bon compromis.

Le chef de projet, pour la HAS.- Est-ce que cela vous va, comme cela ?

M. le Pr AMABILE.- Oui. Tout le monde est-il d'accord ?

Mme le Pr DULY-BOUHANICK.- Et là, s'il n'y a pas de thrombolyse ?

M. le Pr AMABILE.- C'est seul ou en cas de contre-indication à la thrombolyse. Si tout le monde est d'accord, nous allons passer au vote. L'indication proposée est à droite de l'écran. Elle diffère un peu de l'indication revendiquée dans le sens où nous avons ajouté les AVC ischémiques de la circulation postérieure et l'utilisation de l'EMBOTRAP le plus rapidement possible et autant que possible avec un traitement par thrombolyse. Je vais vous poser la question.

Pensez-vous qu'EMBOTRAP est suffisant ou insuffisant dans ces indications ?

(Il est procédé au vote.)

Résultat du vote :

Service attendu suffisant : unanimité

M. le Pr AMABILE.- Nous votons l'ASA.

Le chef de projet, pour la HAS.- Il est proposé les autres stent retrievers inscrits sur la LPPR dans les indications retenues.

M. le Pr AMABILE.- Oui, nous avons vu tout à l'heure que les premiers stents étaient le traitement médical optimal. Ils avaient eu une ASA II puis nous étions revenus, avec l'augmentation du nombre de stents, avec comme comparateur les autres stent retrievers. C'est ce qui est revendiqué et il faut le pérenniser. Le comparateur sera donc les autres stent retrievers. L'amélioration du service rendu, c'est l'ASA V.

(Il est procédé au vote.)

Résultat du vote :

ASA V : unanimité

M. le Pr AMABILE.- La durée d'inscription est de 5 ans et concernant les conditions de renouvellement, pas d'EPI. Il y a juste l'actualisation des données si tout le monde est d'accord avec cela. C'était peut-être le premier qui était compliqué, nous allons continuer.