



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 23 avril 2024

1. Examen — Demande d’inscription (titre V) — NEVA : Stent retriever (7422)

M. le Président.- Nous passons à la demande d’inscription du stent retriever NEVA.

Le chef de projet, pour la HAS.- C’est un nouveau stent retriever que nous allons voir, le stent retriever NEVA, pour une demande d’inscription par la société VESALIO. Je vous montre cette diapositive pour vous représenter un peu le paysage des stent retrievers, avec les derniers que nous avons vus.

Il y a eu le renouvellement en début d’année des premières gammes qui ont été vues en 2016 avec TREVO, SOLITAIRE et EMBOTRAP. Après 2020, les nouveaux stents sont arrivés, avec notamment TIGERTRIEVER, CATCHVIEW, la gamme de stents PRESET, puis, lors des dernières commissions, le stent CERENOVUS NIMBUS qui s’inscrivait dans une indication un peu différente des autres que nous avons vus jusqu’à maintenant puisque c’était après l’échec d’une première technique de thrombectomie mécanique.

Voilà un peu pour le rappel sur ces stents.

Je rappelle également que lors de ces inscriptions, des études post-inscription ont été demandées. Jusqu’à maintenant, nous avons vu, lors du renouvellement des premières gammes SOLITAIRE, EMBOTRAP et TREVO, les résultats avec l’EPI EFFECT-FR. Concernant les autres stents, les EPI sont normalement en cours et les résultats devraient être présentés au moment de leur demande de renouvellement. Concernant le stent NEVA en lui-même, il s’agit d’un stent en nitinol auto-expansible avec des marqueurs radioopaques aux extrémités distale et proximale.

Ce qui fait un peu la caractéristique de ce stent, c’est qu’il possède des drop zones, des zones de largage qui sont en fait des ouvertures décalées de 90 degrés les unes par rapport aux autres, et qui ont pour objectif d’avoir une meilleure entrée dans le thrombus, donc de permettre selon le demandeur une insertion dans le thrombus à 360 degrés. Ce nombre de drop zones varie un peu en fonction des stents. Elles sont au nombre de deux pour 6 références qui font l’objet de la demande. Comment fait-on la distinction de ces références ? Elles ont obtenu un marquage CE en 2017 et n’ont pas forcément la même forme de référence que les 11 autres qui ont obtenu leur marquage CE en 2019 et qui possèdent trois drop zones. Voilà pour les caractéristiques de ce stent.

Concernant l’indication revendiquée pour ce stent, c’est globalement l’indication classique aujourd’hui inscrite dans la LPPR, à savoir les patients présentant 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. On a également des critères de

sélection des patients selon les critères d'inclusion des études DEFUSE-3 et DAWN. Au niveau des conditions d'utilisation de ce stent, il est revendiqué l'utilisation en technique de recours après échec d'un traitement par thrombolyse intraveineuse ou seul en cas de contre-indication à la thrombolyse intraveineuse.

Dans le cadre de cette indication, c'est une amélioration du service attendu mineure, de niveau IV, qui est revendiquée par rapport aux autres stent retrievers inscrits sur la LPPR avec notamment comme revendication la technologie drop zone qui vient de vous être présentée et qui, selon le demandeur, faciliterait l'incorporation du thrombus et permettrait donc de réduire le nombre de passages.

Je projette juste une diapositive complémentaire pour vous présenter ce qui est inscrit dans le marquage CE du dispositif et pour vous dire également que l'indication revendiquée n'entre pas en contradiction avec le marquage CE. Pour la petite anecdote, il n'y a pas de référence qui fait l'objet de cette indication, mais ce stent peut également être utilisé dans le système vasculaire coronaire. Le demandeur nous a bien précisé que les références aujourd'hui revendiquées ne font pas l'objet de cette indication.

Concernant les conditions de prescription et d'utilisation revendiquées, ce sont celles classiques qui sont imputables aux conditions techniques de fonctionnement de neuroradiologie en vigueur.

Sur les données cliniques disponibles, on va retrouver, au niveau des données non spécifiques, le rapport d'évaluation de la HAS de 2016 sur l'évaluation de la thrombectomie mécanique et les six recommandations qui en découlent depuis la publication du rapport d'évaluation ainsi que les études DEFUSE-3 et DAWN, qui sont les deux études pivots qui permettent d'aller jusqu'à 24 heures après l'apparition des symptômes de l'AVC. L'ensemble de ces données sont décrites dans le document de synthèse. Nous pourrions y revenir si vous avez besoin, mais je ne vais pas les redéfinir pour la présentation.

On va tout de suite se concentrer sur les données spécifiques qui sont transmises avec au total cinq publications. Parmi ces cinq publications, deux études n'ont pas été retenues, l'étude de Borggrefe et celle de Ribo, notamment au regard des faiblesses méthodologiques assez importantes de ces études, avec notamment un recueil rétrospectif des données, l'absence de hiérarchisation des critères de jugement et également un trop faible nombre de patients inclus. Néanmoins, concernant ces études, les événements indésirables ont quand même été décrits dans le paragraphe dédié dans le document de synthèse et, au besoin, nous pourrions nous attarder dessus.

Pour l'instant, nous allons surtout nous concentrer sur les trois dernières publications, celle de Bajrami, celle d'Akpinar et enfin, l'étude CLEAR, pour laquelle nous avons le rapport d'étude clinique, le protocole, ainsi que la publication.

La première étude, celle de Bajrami, est une étude observationnelle monocentrique qui a été réalisée en Turquie, avec pour objectif d'évaluer classiquement l'efficacité et la sécurité du stent NEVA chez les patients avec un AVC ischémique aigu. Nous n'avons pas les références utilisées, mais la publication nous précise que ce sont des stents NEVA avec deux drop zones qui ont été utilisés. Au niveau des critères de jugement pour atteindre les objectifs, va être notamment évaluée la reperfusion via le score mTICI. Il y a également l'évaluation globale du handicap avec le score mRs, ainsi que les complications qui survenues durant l'étude.

Au total, il y a 145 patients qui ont été inclus dans cette étude à partir d'une base de données avec une période d'inclusion comprise entre octobre 2018 et octobre 2021. Au niveau des caractéristiques de ces patients, on a une moyenne d'âge autour de 67 ans, avec une répartition hommes-femmes à 45 % d'hommes et 55 % de femmes. On peut également retenir que l'occlusion avait principalement lieu au niveau des artères cérébrales antérieures.

Au niveau des résultats, il y a eu une évaluation de la reperfusion après le premier passage du stent et après le dernier passage du stent. Ce qui peut être observé, c'est surtout une amélioration de cette reperfusion puisqu'il y a plus de patients qui ont atteint un score mTICI élevé à la fin de la procédure, ce qui se traduit par une meilleure reperfusion.

Au niveau du score mRs, on a une répartition assez importante, avec jusqu'à 66 % de patients à 90 jours qui ont un score mRs compris entre 0 et 2 et la dernière observation qui peut être faite, c'est le nombre de transformations hémorragiques au cours de cette étude, avec environ 45 % des patients qui ont eu au moins une transformation hémorragique.

La deuxième étude, celle de Akpinar, a été réalisée également en Turquie, cette fois-ci au sein de deux centres, mais cela reste quand même une étude observationnelle avec le même objectif, évaluer l'efficacité et la sécurité du stent. Là, on a 3 références de stents qui ont été utilisés. Il s'agit de références qui possèdent 2 drop zones. Là encore, les critères de jugement étaient sensiblement les mêmes (l'évaluation de la reperfusion, le score mRs et les complications survenues au cours de l'opération). On a un total de 118 patients inclus, toujours sur une base de données, entre janvier 2019 et janvier 2020.

La moyenne d'âge est sensiblement la même, de 69 ans, avec une répartition hommes-femmes à peu près similaire. Là, on est plus sur 50 % hommes-femmes. Là encore, la majorité des occlusions sont localisées au niveau des artères de la circulation antérieure. Concernant les résultats à l'issue

de l'opération, là, ce sont quasiment plus de 95 % des patients qui ont un score mTICI au moins égal à 2b, caractérisant donc une bonne reperfusion après l'utilisation du stent. Il y a eu ensuite des analyses en sous-groupes en fonction du premier, deuxième ou troisième passage du stent, qui montrent là encore une amélioration au niveau de la reperfusion.

Concernant les événements indésirables rapportés, on peut voir en majorité des hématomes qui sont apparus au cours de l'opération et sur la cohorte totale, 17 patients qui sont décédés durant l'intervention, en tout cas jusqu'au suivi de 90 jours.

Enfin, la dernière étude, la plus importante, est l'étude CLEAR, une étude de non-infériorité qui a été réalisée à travers plusieurs centres à l'international et qui a inclus notamment 3 centres français avec un recueil prospectif des données. L'objectif était d'évaluer la sécurité, la performance et l'efficacité du stent NEVA, toujours chez des patients avec un AVC ischémique à la phase aiguë, avec un suivi de 90 jours.

Les critères d'inclusion des patients correspondent aux critères des patients qui sont dans l'indication revendiquée, donc des patients majeurs, avec des symptômes compatibles avec un diagnostic d'AVC ischémique aigu, quelle que soit la localisation, que ce soit les artères carotide, cérébrale antérieure, basilaire ou vertébrale, et également un délai d'intervention inférieur à 8 heures suivant l'apparition des symptômes.

Concernant cette étude, au niveau de la méthodologie, le critère de jugement principal a été le taux de patients avec un score eTICI, qui caractérise toujours la reperfusion. Ce score devait être au moins égal à 2b après trois passages ou moins du stent NEVA. En fonction de ce taux de patients retrouvés pour le stent NEVA, il va être comparé à un objectif de performance qui a été établi à partir de 2 études qui sont ARISE II et TIGER, qui ont été réalisées pour deux stent retrievers (EMBOTRAP et TIGERTRIEVER). L'objectif de performance trouvé en termes de critère de jugement principal sera comparé par rapport à cet objectif de performance de référence qui est de 72 % avec une marge de non-infériorité établie à 10 % pour pouvoir déterminer la non-infériorité ou pas du stent NEVA.

En parallèle, des critères de jugement secondaires ont également été établis, avec une analyse hiérarchisée concernant les critères d'efficacité qui concerne là encore la reperfusion, qui sera évaluée sur plusieurs autres critères que le critère de jugement principal, ou encore le score mRs, et également une évaluation des critères de sécurité, avec notamment un critère composite de sécurité qui combine la mortalité et l'hémorragie, ou encore l'incidence des événements indésirables graves.

Au niveau des patients qui ont été inclus, on a 139 patients qui ont été inclus. On a une population en intention de traiter qui a été déterminée et sur laquelle vont être notamment réalisés des tests pour le critère de jugement principal. Ce qu'on peut faire ressortir au niveau de ces patients, c'est que la moyenne d'âge reste sensiblement la même, à 66,7 ans, donc pareil que les 67 ans ou 69 ans des deux autres études. Ce que l'on peut voir, c'est que ce sont des patients dont, notamment au niveau de la reperfusion, plus de 90 % ont un score eTICI égal à 0, donc une absence de reperfusion au moment de l'inclusion.

On peut également constater, au niveau de la localisation de l'occlusion, qu'elle est là encore majoritairement au niveau des artères antérieures. Il y a également un dernier point. On a les trois références de stents NEVA qui ont été utilisées pour cette étude, à savoir M1-S, T-3S et NEVA 5.5 x 37 millimètres et on peut notamment noter que les deux dernières références, T-3S et 5.5 x 37, sont des références qui ont trois drop zones là où la référence M1-S en a deux. Voilà pour la présentation des caractéristiques et de la procédure.

Maintenant, au niveau des résultats issus du critère de jugement principal, on a notamment observé que la borne basse de l'intervalle de confiance, que ce soit pour la population en intention de traiter ou en intention de traiter modifiée, est supérieure à l'objectif de performance initialement prévu, ce qui rapporte donc une non-infériorité du stent NEVA par rapport à cet objectif de performance, et donc EMBOTRAP ou encore TIGERTRIVER.

En parallèle de cette analyse de non-infériorité, c'est une analyse post hoc qui a été rapportée au sein de la publication, mais qui n'était pas prévue au protocole. Ils ont réalisé un test de supériorité, toujours sur ce score de reperfusion, où un résultat significatif a été rapporté avec néanmoins comme limite qu'aucune modalité de réalisation du test statistique - et même la méthodologie définie a priori - n'a été rapportée. Nous n'avons aucune valeur numérique pour objectiver ce résultat.

Au niveau des critères de jugement secondaires, concernant l'analyse hiérarchisée des critères secondaires d'efficacité, il y a une déclinaison de l'analyse du score eTICI au moins égal à 2b dès le premier passage qui rapporte un résultat plutôt significatif. Concernant les patients avec un score mRS inférieur à 2 à 90 jours, la déclinaison de l'analyse des autres scores eTICI ne rapporte pas forcément un résultat significatif et ce après tous les passages, que ce score eTICI soit au moins égal à 2b voire à 2c, mais là encore nous n'avons pas d'analyse statistique pour les patients eTICI égal à 3.

Concernant en parallèle l'analyse des critères de sécurité, les critères retenus concernent notamment les événements indésirables graves, avec là encore 13 décès rapportés, 7 cas

d'hémorragie sous-arachnoïdienne symptomatique dans les 24 heures. Concernant le critère composite qui combine les décès et les hémorragies, 17 patients sont concernés par ce critère-là.

En parallèle, concernant les événements indésirables classés comme graves, il est principalement rapporté des cas d'hémorragie sous-arachnoïdienne ou intra-parenchymateuse, qui ont été classés comme asymptomatiques dans les 24 heures qui ont suivi l'intervention, ou encore des cas de vasospasmes qui sont majoritairement rapportés.

Enfin, la dernière diapositive concerne toujours les données fournies avec les données de matériovigilance puisque les données transmises couvrent la période de 2019 à 2023, avec en France aucun événement rapporté. C'est en Europe que la majorité des événements ont été rapportés avec une incidence très faible qui concerne notamment 4 dispositifs pour lesquels au moins un événement indésirable a été rapporté. Concernant ces événements, cela concerne surtout des cas de détachement de l'embout, d'endommagement du dispositif ou des cas ayant entraîné le décès d'un patient. Dans le monde, il y a un cas de détachement de l'embout qui a entraîné un décès qui a été rapporté.

En synthèse, pour ce stent, c'est une première demande d'inscription sur la LPPR pour le stent retriever NEVA avec 17 références revendiquées. Concernant les indications revendiquées pour la prise en charge de l'AVC ischémique, celles classiques qui ont été vues jusqu'à maintenant avec un délai demandé jusqu'à 24 heures après l'apparition des symptômes, une ASA IV est revendiquée par rapport aux autres stent retrievers inscrits sur la LPPR. En termes d'éléments de preuve fournis, il y a quatre études observationnelles dont deux qui n'ont pas été retenues. Les deux autres analysées présentent un faible niveau de preuve. En parallèle, il y a eu une étude de non-infériorité, l'étude CLEAR, qui rapporte des résultats favorables en termes de reperfusion par rapport à un objectif de performance établi.

Concernant les événements de matériovigilance, il n'y a pas de signal particulier qui ait été rapporté. Voilà le résumé.

M. le Président.- Merci beaucoup. Je passe la parole à qui veut la prendre.

M. le Pr CORNU.- Je remercie le chef de projet pour sa présentation. C'est un stent considéré comme équivalent aux autres stents, et globalement, nous en avons revu ces derniers temps de façon régulière, les résultats se reproduisent. Il a une particularité qui est qu'il serait intéressant de l'utiliser sur des caillots susceptibles d'être réfractaires, probablement peut-être sur la zone qui était indiquée et qui permet peut-être une plus grande inclusion, et le type de dispositif qui lui est associé. En tout cas, c'est un stent qui a cette spécificité supplémentaire.

Là, par rapport à la discussion que nous avons eu avec le NIMBUS qui est finalement utilisable dans un premier geste, théoriquement, si le caillot est réfractaire, il ne nécessite pas une deuxième procédure comme nous l'avions discuté pour le NIMBUS.

M. le Président.- Merci. Y a-t-il d'autres remarques ? Je n'en vois pas. C'est un stent identique à ceux que nous avons déjà vus, avec cette petite particularité. De votre point de vue, fait-elle la différence ? Je n'ai pas l'impression, au vu des études qui sont fournies.

M. le Pr CORNU.- On a l'impression quand même qu'il y a un taux de reperfusion assez intéressant. Vous confirmez ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Intéressant, mais pas plus que les autres stents au vu des études fournies.

M. le Pr CORNU.- Donc équivalent.

Le chef de projet, pour la HAS.- Oui, équivalent, mais pas moins bien.

M. le Pr CORNU.- Mais il a cette potentialité sur des caillots qui seraient plus réfractaires, encore une fois, par rapport à ce que nous avons discuté il y a quinze jours.

M. GALMICHE, pour la HAS.- Ils n'ont pas revendiqué cela.

Le chef de projet, pour la HAS.- NIMBUS avait présenté dans les études une analyse des caillots, là où, en tout cas pour NEVA, on n'a pas d'étude sur ce point.

M. SELLIER.- La question que je me pose, d'après ce que vient de dire Philippe Cornu, c'est de savoir si cela justifie un ASA IV ou si l'équivalence qui est indiquée dans ce qu'a dit le chef de projet amène à une ASA V. Pour moi, c'est la seule question qui se pose.

M. le Pr CORNU.- Je ne me prononce pas sur l'ASA. C'est globalement équivalent, effectivement, comme on le sait. Comme nous en avons discuté avec nos collègues neuroradiologues, c'est effectivement un stent qui s'inscrit dans la logique habituelle des stents et qui reproduit des résultats intéressants avec la petite particularité qui est signalée, mais qui n'a pas été discutée dans l'intervention du chef de projet, et qui m'a été reportée par mes collègues, mais en deçà, je n'ai pas de recommandation particulière sur l'ASA et cela peut s'inscrire dans l'ASA V qui a été donnée aux autres.

Mme LE BAIL, pour la HAS.- Dans les données fournies, on a simplement une étude de non-infériorité par rapport aux autres stent retrievers.

Mme le Dr HAJJAJI.- C'est ce que je voulais préciser. C'est bien une étude de non-infériorité. On ne parle pas d'étude d'équivalence.

M. le Président.- Très bien. S'il n'y a pas d'autre remarque, je vous propose que nous passions au vote.

Le chef de projet, pour la HAS.- Pour mettre les choses au clair, je vous représente l'indication revendiquée. Je vous ai mis en jaune une proposition d'ajustement sur ce qui est revendiqué. En jaune, c'est juste de l'ajout, il n'y a pas de modification. En gardant le marquage CE qui ne présente pas de contre-indication et pour être homogène avec les derniers stents que nous avons vus, dans le premier paragraphe, il s'agit juste d'ajouter la notion d'intervention au niveau des artères dans la circulation postérieure, comme cela a déjà été fait pour les stents précédents.

Au niveau du dernier paragraphe concernant la modalité d'utilisation, il s'agit de préciser que le stent NEVA peut être prévu pour être utilisé avec la thrombolyse intraveineuse initiée puisqu'au regard du marquage CE, il n'y a pas de contre-indication à le faire. C'est ce que je peux vous proposer.

M. le Président.- Ce sont juste des propositions d'homogénéisation par rapport à tous ceux que nous avons vus jusque-là. C'est cela ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Oui.

Mme LE BAIL, pour la HAS.- Oui, parce que pour les autres, nous avons aussi élargi à l'indication de la circulation postérieure en cohérence avec les recommandations. Là, le marquage CE ne bloque pas non plus cet élargissement.

M. le Président.- D'accord. S'il n'y a pas d'observation ou d'opposition, je vous propose qu'on entérine ces modifications. S'il n'y a pas d'autre remarque, je vous propose que nous passions au vote.

(La commission n'exprime aucune observation.)

Mme LE FLOCH, pour la HAS.- Vous pouvez voter entre un service attendu suffisant, insuffisant ou l'abstention.

(Il est procédé au vote.)

Résultat du vote :

SA suffisant : unanimité

M. le Président.- Merci. Nous passons à la suite.

Le chef de projet, pour la HAS.- Concernant le comparateur, je peux vous faire une proposition d'ajustement en proposant les autres stent retrievers inscrits sur la LPPR dans les indications retenues pour un souci d'homogénéité avec les précédents avis concernant les stent retrievers.

M. le Président.- D'accord. S'il n'y a pas d'opposition, nous retenons cette mesure d'homogénéisation.

(La commission n'exprime aucune observation.)

Mme LE FLOCH, pour la HAS.- Vous pouvez voter entre l'ASA IV, l'ASA V ou l'abstention par rapport aux autres stent retrievers inscrits sur la LPPR dans les indications retenues.

(Il est procédé au vote.)

Résultat du vote :

ASA V : unanimité

M. le Président.- Parfait.

Le chef de projet, pour la HAS.- J'ai une dernière question. Souhaitez-vous la mise en place d'une étude post-inscription comme cela a pu être fait pour les autres stent retrievers ?

M. GALMICHE, pour la HAS.- Y compris comme cela a été demandé pour NIMBUS il y a quinze jours.

Le chef de projet, pour la HAS.- Exactement, même dans le cadre de CERENOVUS, il y a eu la mise en place d'une étude post-inscription. En durée d'inscription j'imagine que c'est cinq ans ou autre si vous souhaitez un certain temps.

M. le Président.- Je pense que sur les cinq ans, il n'y a pas de sujet. Sur l'étude post-inscription je ne sais pas, je n'ai pas d'avis. Si nous l'avons fait pour les autres, je ne vois pas pourquoi nous ne le ferions pas pour celui-là.

Mme LE BAIL, pour la HAS.- Oui, ce serait logique de le faire.

M. le Président.- Si tout le monde est d'accord nous demandons une EPI à l'instar de ce qui a été fait chez les autres.

Mme LE BAIL, pour la HAS.- Comme précédemment pour les autres stents.

M. le Président.- S'il n'y a pas d'opposition, on y va comme cela.

(La commission n'exprime aucune observation.)