



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 25 juin 2024

1. Examen - Demande de renouvellement d'inscription (LPP) LAMBRE, Implant exovasculaire, fermeture AAG (7465) DIMED CARE

M. LE GRALL, Président.- Dossier suivant, demande de renouvellement d'inscription de LAMBRE, implant exovasculaire.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous, nous voyons justement aujourd'hui la demande de renouvellement d'inscription du dispositif de fermeture transcutanée de l'appendice auriculaire gauche LAMBRE de la société DIMED CARE.

Je vais faire un bref rappel de la pathologie concernée et son origine de l'appendice auriculaire gauche, même si cela a été fait très récemment pour le dispositif WATCHMAN FLX. Cet appendice est un résidu embryonnaire qui se présente sous la forme d'un tube trabéculé, une sorte de cul-de-sac au niveau de l'oreillette gauche. Sa morphologie et sa taille sont très variables d'un patient à l'autre et sont généralement caractérisées par plusieurs lobes. Chez les patients avec une fibrillation auriculaire, il y a une perte de la contractilité de l'oreillette et de l'auricule avec un risque de stase sanguine qui prédispose à la formation de thrombus. Ce thrombus peut migrer dans la circulation générale et obstruer une artère, causant une complication thromboembolique, comme un AVC ou un AIT, ou une embolie artérielle.

Le traitement de référence de la prévention des AVC chez les patients en FA est le traitement par anticoagulant au long cours et la décision de mise sous anticoagulant est fondée sur l'évaluation du risque thromboembolique basé sur le score CHAS-VASC2. Ce score est calculé avec tous les facteurs de risques listés ici, comme l'âge de plus de 75 ans, les antécédents d'AVC et le sexe féminin, ce qui donne un total de points indiquant le risque thromboembolique lorsque l'on est en FA. Les systèmes de fermeture de l'appendice moléculaire gauche par voie transcutanée ont leur intérêt chez des patients en fibrillation auriculaire, mais avec une contre-indication d'un traitement anticoagulant. Le but de ces dispositifs est d'éviter que des emboles passent dans la circulation générale.

Je rappelle que la HAS a réalisé un rapport d'évaluation de cette technique en 2014 et que le groupe de travail s'était positionné sur une indication de cette technique en dernier recours, c'est-à-dire que les patients concernés ont une fibrillation auriculaire non valvulaire à haut risque thromboembolique avec un score CHAS-VASC ≥ 4 et une contre-indication formelle et

permanente aux anticoagulants. Cette contre-indication devait être établie en comité pluridisciplinaire.

Actuellement, plusieurs dispositifs sont remboursés sur la LPPR dans ces indications, la gamme AMPLATZER et WATCHMAN depuis 2016, et le dispositif LAMBRE en 2019 que nous examinons aujourd'hui.

Pour le renouvellement de ces gammes, la CNEDiMTS avait demandé pour tous ces dispositifs une étude de post-inscription afin d'évaluer leur efficacité et leur sécurité en France, ainsi que de documenter le type et la durée de traitement antithrombotique en post-intervention et les taux de migration du dispositif.

Pour le renouvellement d'AMPLATZER AMULET LAAO et de WATCHMAN FLX en 2022, les données spécifiques analysées par la CNEDiMTS étaient les résultats d'une EPI commune FLAAC 2 sur plus de 1 000 patients, ainsi qu'une étude contrôlée et randomisée comparant AMPLATZER AMULET LAAO à la gamme WATCHMAN sur 221 patients. En plus, pour AMPLATZER, une étude observationnelle sur plus de 1 000 patients et cinq registres multicentriques sur plus de 3 000 patients ont été analysés. Pour WATCHMAN, deux registres sur 330 patients au total. À noter que nous avons vu, en mai dernier, le dispositif WATCHMAN-FLX pour les modifications de son indication.

Après ces rappels, je passe au dispositif LAMBRE. LAMBRE a été évalué par la commission et inscrit à la LPPR la même année, en 2019, et son inscription s'arrête à la fin de ce mois. L'indication inscrite à la LPPR est celle du rapport de la HAS de 2014 que je viens de rappeler. Dans cet avis, aucune amélioration du service d'attendu n'avait été retenue par rapport aux autres dispositifs de fermeture de l'AAG inscrits sur la LPPR. Les données de LAMBRE, analysées en 2019, étaient basées sur trois études prospectives simple bras :

- l'étude Huang et collaborateurs de 2017 multicentrique réalisée en Chine et son rapport d'études de 2016 portant sur 153 patients suivis un an ;
- l'étude de Park et collaborateurs de 2018 bi-centrique allemande sur 60 patients suivis 12 mois ;
- l'étude de Chen et collaborateurs de 2018 sur 30 patients suivis six mois.

Ces trois études totalisaient 243 patients traités par LAMBRE en fibrillation auriculaire, non valvulaire, non éligibles ou contre-indiqués à la warfarine ou à un anticoagulant oral, avec un score CHAS-VASC ≥ 2 ou un score CHADS ≥ 1 . Dans son avis d'inscription, il était indiqué que ces données étaient d'un niveau de preuve limité et la commission avait donc accepté l'extrapolation des données non spécifiques portant sur d'autres dispositifs de fermeture de l'AAG au dispositif LAMBRE. Comme dit précédemment, la CNEDiMTS avait conditionné son renouvellement à la réalisation d'une EPI.

Concernant la description du dispositif LAMBRE, LAMBRE est composé d'une structure auto-expansive en nitinol et elle a la particularité d'être en deux parties distinctes avec une ombrelle qui se place dans le lobe distal, un couvert qui se place dans le lobe proximal et une jonction centrale permettant la réunion des deux parties. Une membrane en PET recouvre l'ombrelle et le couvercle, ce qui empêche la migration des thrombus et d'améliorer l'étanchéité du dispositif. Une fois placés dans l'auricule gauche, les crochets situés au niveau de l'ombrelle permettent de la stabiliser.

Sur cette diapositive, vous avez une comparaison des trois dispositifs auto-expansifs en nitinol. Pour LAMBRE comme pour AMPLATZER, l'obturateur est composé de deux parties distinctes, contrairement à WATCHMAN. Pour WATCHMAN comme pour LAMBRE, la partie proximale est en forme d'ombrelle ou de parapluie. Concernant leur référence de diamètre, elles sont quasi-identiques pour les trois dispositifs et les références de profondeur ou de hauteur de LAMBRE sont proches de celles de WATCHMAN. La firme indique que le dispositif LAMBRE, grâce à son design particulier et à sa large gamme de taille, répond également à un besoin thérapeutique non couvert, notamment pour les patients présentant une AAG de forme complexe.

Passons à la demande de la firme. Pour ce renouvellement d'inscription, les indications revendiquées sont celles inscrites à la LPPR pour cette gamme de dispositifs. Comme dans l'avis initial, la firme ne revendique aucune amélioration de service rendu par rapport aux autres dispositifs de même type.

Les éléments de preuve spécifiques fournis par la firme sont deux études publiées monocentriques allemandes :

- étude de Schnupp et collaborateurs de 2020 avec des résultats retenus ;

- l'autre publication n'est pas retenue car elle concernait 30 patients traités par LAMBRE déjà analysés dans l'étude Chen, avec en complément une comparaison avec AMPLATZER et de nature descriptive.

Sur les deux rapports d'études fournis, nous n'avons pas retenu le rapport de l'étude chinoise LA-02 déjà fourni et analysé au travers de la publication de Huang de 2017 dans l'avis précédent.

L'autre rapport de l'étude européenne LA-EU-01 a aussi déjà été analysé au travers de la publication de Park de 2018. Néanmoins, ce rapport est retenu car il renseigne sur les migrations de LAMBRE.

Deux autres études n'ont pas été retenues : l'étude Boboma basée sur une collecte rétrospective de données d'imagerie analysées à court terme et l'étude Barocelli car elle concernait le cas d'un seul patient implanté par le dispositif LAMBRE réalisé sur mesure.

Concernant la demande d'EPI formulée pour le renouvellement de LAMBRE dans l'avis de 2019, l'étude ESCALLE a pour but de répondre à cette demande. Elle prévoit d'inclure 220 patients selon l'indication inscrite à la LPPR sur une période de deux ans dans 9 centres en France. À ce jour, quatre sont activés et les premières inclusions sont en cours depuis début juin. La firme indique que cette EPI a pris du retard pour des raisons de crise et de contexte sanitaire impropres à la mise en place d'une étude comme celle-là et de la liquidation de l'entreprise en charge de la distribution de LAMBRE.

En termes d'éléments non spécifiques, nous avons deux recommandations professionnelles dont la recommandation américaine de 2023 a été ajoutée à ce dossier. Dans les dernières recommandations professionnelles européennes de 2022 comme américaines de 2023, la décision de mise en place du traitement anticoagulant de référence est basée sur le score thrombo-embolique CHAS-VASC ≥ 2 pour l'homme ou ≥ 3 pour la femme. Pour les patients contre-indiqués, il est possible de proposer un traitement par occlusion de l'AAG et les recommandations américaines de 2023 précisent en plus que le score des patients à prendre en compte doit être ≥ 2 . Pour l'occlusion, les recommandations sont d'un niveau de preuve plus faible.

En termes de données spécifiques, l'étude de Schnupp de 2020, monocentrique allemande, simple bras, compare, sur la base d'un appariement par score de propension, LAMBRE à AMPLATZER chez des patients avec une FA non valvulaire et un score CHAS-VASC ≥ 2 . Après

appareillement selon un score 3:1, 147 patients consécutifs ont été analysés, dont 40 dans le bras LAMBRE et 107 dans le bras AMPLATZER. Dans la population analysée, le score moyen CHAS-VASC est de 4,8 dans les deux bras et plus de 95 % de ces patients étaient sous aspirine associée à un autre traitement anti-agrégant plaquettaire. Avec une durée de suivi de 3,6 ans dans le bras LAMBRE et de 2,5 ans dans le bras AMPLATZER, les critères composites principaux d'efficacité incluant décès et AVC ou embolie systémique et de sécurité incluant complications péri-procédurales et hémorragies majeures montraient des résultats comparables dans les deux bras.

À noter que le taux global de complications péri-procédurales n'est pas renseigné dans la publication, contrairement aux autres sous-critères, et que pour le taux de risque combiné pour LAMBRE, la borne supérieure de l'intervalle de confiance est plus basse que la borne inférieure.

Sur cette diapositive, les complications péri-procédurales et à long terme sont détaillées. Dans la péri-procédure, deux tamponnades péricardiques ont été rapportées dans le bras LAMBRE et une dans le bras AMPLATZER. Les hémorragies majeures en péri-procédure étaient de 5 % dans le bras LAMBRE et de 1,9 % dans le bras AMPLATZER. À long terme, les résultats s'inversent car le taux est de 1,4 % dans le bras LAMBRE et de 1,1 % dans le bras AMPLATZER. Aucune embolisation du dispositif n'est rapportée en péri-procédure à long termes dans les deux bras.

En commentaires, je souligne le caractère monocentrique, mais également mono-opérateur pour LAMBRE dans un centre avec un grand volume d'activité. Concernant le score de propension, les variables prises en compte ne sont pas indiquées et la taille de l'échantillon ne reposait sur aucune hypothèse en lien avec les trois critères d'évaluation énoncés comme principaux.

Comme je l'ai précédemment indiqué, la firme a également fourni le rapport d'études européennes LA-EU-01 qui avait déjà été analysé au travers de l'article de Park de 2018 dans le précédent avis. Ce rapport renseigne sur les migrations évaluées par échographie jusqu'à un an. C'est une étude simple bras bi-centrique réalisée en Allemagne sur 60 patients. Dans le protocole, est également défini un critère composite pour le succès du dispositif basé sur l'absence d'évènements indésirables graves, le placement stable du dispositif et le succès de l'étanchéité.

Sur cette diapositive, vous avez les résultats du suivi par échographie trans-œsophagienne et transthoracique qui ne rapportent aucune migration, ni embolisation du dispositif de la sortie de l'hôpital jusqu'à un an de suivi. Cependant, à cette date, les données manquantes sont de l'ordre

de 20 %.

Pour terminer sur les données, la matériovigilance de LAMBRE en Europe comme dans le monde, évaluée sur les cinq dernières années, montre une incidence cumulée d'événements faibles. On peut noter 17 décès en Europe et 4 dans le monde et aucune migration. En France, aucun événement n'a été signalé.

En synthèse, pour ce renouvellement d'inscription, l'indication revendiquée est celle inscrite à la LPPR et la firme n'a aucune revendication d'ASR par rapport aux autres dispositifs inscrits. En termes de forme, LAMBRE est proche d'AMPLATZER car il est composé de deux parties distinctes et les hauteurs ou profondeurs de l'obturateur sont plus proches que celles de WATCHMAN.

L'EPI ESCALLE pour le renouvellement de LAMBRE n'apporte aucun résultat car l'étude vient de commencer en juin. La publication de Schnupp rapporte des résultats à long terme et des traitements antithrombotiques pour les post-interventions, mais c'est une étude monocentrique et mono-opérateur. Le rapport de l'étude européenne dont les résultats ont précédemment été analysés en 2019 ne montre aucune migration du dispositif, ainsi que les données de matériovigilance.

Au total, les nouvelles données analysées pour ce renouvellement ne concernent aucun patient traité par LAMBRE.

M. LE GRALL, Président.- Merci beaucoup. Qui veut prendre la parole sur ce sujet-là ? J'ai l'impression qu'on a un renouvellement avec une EPI dont les premières inclusions sont en cours pour des raisons qu'on comprend.

Françoise Lucet.

M^{me} le D^r HIDDEN-LUCET.- J'ai beaucoup regardé le dossier qui m'a ennuyé également, comme Philippe tout à l'heure, par la qualité du dossier présenté. La première chose, c'est que LAMBRE est un dispositif très peu implanté en France. Je ne le connaissais pas. Il y a actuellement deux centres qui en ont posé en 2023, 21 en tout, dont 17 pour un seul centre qui les implante depuis trois ans, ce qui fait un total de 40 dispositifs implantés à peu près. Ce n'est pas très étonnant qu'il n'y ait pas beaucoup d'événements de matériovigilance, alors que pour les autres dispositifs, en 2023, il y avait 54 centres qui implantaient des implants pour plus de 1 200 patients, et WATCHMAN dans 15 centres pour pratiquement 900 patients. Il y a une très grosse différence,

ce qui fait qu'on n'a pas de données françaises qui vont jusque-là.

Ce qui m'ennuie encore plus, c'est qu'il n'y a aucune donnée chinoise, (inaudible son 5, 00'24'42). Ils n'ont fait aucune étude supplémentaire depuis que le dispositif a été commercialisé puisqu'on avait 250 patients dans la première analyse en 2019, on avait dit que c'était insuffisant. Et là, on se retrouve avec les mêmes. Il y a aussi autre chose qui m'a ennuyé, c'est que dans l'étude de Schnupp, il n'y a que 40 LAMBRE qui ont été implantées, contre beaucoup plus d'AMPLATZER, mais il y a 6 ou 8 % de thrombus sur les LAMBRE. Peut-être qu'il n'y a pas de différence sur l'analyse des patients, mais pour moi, c'est quand même un signal qui me pose question.

Ensuite, il y a une question sur les thromboses. L'EPI n'a pas été faite, mais la défense de la société, c'est qu'il y a eu le Covid et surtout, le revendeur en France a fait faillite et a été remplacé. Même si on a autorisé LAMBRE en 2019, ils n'ont commencé la commercialisation qu'en 2021, mais il n'y a que 40 dispositifs qui ont été implantés. Je me pose vraiment la question de savoir si cette EPI est réalisable avec des données exhaustives puisque peu de centres les utilise.

La dernière chose, c'est que la défense de la société est de dire qu'il y a un besoin un non couvert sur le point anatomique des patients, alors qu'il n'y a aucun argument pour cela dans les études. Je trouve que le dispositif ressemble quand même beaucoup à l'autre qui est sur le marché. Pour moi, tout cela pose énormément de questions sur la fiabilité de ce dossier, alors que je suis très ennuyée, parce que manifestement, l'EPI a quand même été montée et on a l'impression qu'elle va débiter, mais je ne (inaudible son 5, 00'26'41) pas sa fiabilité ultérieure en termes d'exhaustivité.

M. LE GRALL, Président.- Françoise, tu étais là en 2019 ?

M^{me} le D^r HIDDEN-LUCET.- Non, je n'étais pas là.

M. LE GRALL, Président.- Qu'est-ce qui avait fait qu'on ait donné un avis favorable ?

M^{me} le D^r HIDDEN-LUCET.- Je crois que les données avaient été extrapolées en disant que c'étaient des dispositifs qui étaient relativement similaires. J'imagine que c'est à peu près cela.

Une chef de projet, pour la HAS.- C'est le cas, effectivement.

M^{me} le D^r HIDDEN-LUCET.- Une dernière chose, si jamais on doit accepter ce dispositif, il faudra revoir l'indication parce que récemment, pour WATCHMAN FLEX, on a étendu les indications aux

CHAS-VASC ≥ 2 et cela avait été accepté dans le (inaudible son 5, 00'27'28). On a aussi l'impression que le dossier a été présenté sans regarder. Le (inaudible son 5, 00'27'35), quand on le met sur la table, on ne regarde pas les indications, les évolutions, tout cela, je trouve, n'est pas de très bon augure pour la qualité du dossier.

M. LE GRALL, Président.- Monsieur Lantelme.

M. le P^r LANTELME.- J'ai les mêmes réserves que Madame Lucet avec deux éléments sur lesquels je fais un petit focus. C'est effectivement l'impression, sur des données qui sont très parcellaires, qu'il y aurait un phénomène thrombotique un peu plus important sur cette prothèse. C'est quand même un signal préoccupant puisque c'est exactement ce contre quoi cette prothèse est faite.

L'autre élément, je me demande si en 2024 – j'ai bien compris qu'il y avait cet argument de problèmes de firme qui commercialise, etc. – de toujours ramener l'argument de la crise Covid pour dire qu'on n'a pas pu faire l'étude, on pourrait comprendre éventuellement que le suivi n'est pas complété parce que l'étude n'a pas démarré suffisamment tôt, mais là, on en est au démarrage des premières inclusions. Tout cela plus le très faible taux d'implantation réalisé en France, je partage vraiment les mêmes inquiétudes sur la fiabilité. Si notre commission dit qu'on subordonne le renouvellement à la réalisation d'EPI, quand l'EPI n'est pas réalisée, il faut en tirer les conséquences. Ce serait ma position.

M. LE GRALL, Président.- Je suis assez d'accord. C'est dans le dépôt du dossier qu'on a su que l'EPI n'était pas démarrée, mais est-ce qu'ils avaient pris contact avant avec l'équipe pour dire que pour telle raison et telle raison, on ne peut pas emmener l'EPI, ou cela arrive comme cela ?

M^{me} LE BAIL.- L'année dernière, ils avaient demandé un report au CEPS, mais le CEPS ne fait des reports que de six mois. Comme l'étude a été seulement lancée en janvier 2024, c'était compliqué pour le report.

M. LE GRALL, Président.- On avait subordonné l'avis suffisant à l'époque à la réalisation d'une EPI qui n'a pas été faite et qui commencerait actuellement, mi-2024, c'est-à-dire assez tard par rapport au début. Deuxièmement, les quelques éléments, on n'en a pas beaucoup, sur le plan des études laissent apparaître qu'il y aurait une tendance à un peu plus de thromboses, mais comme il y en a très peu qui ont été posés, on a du mal à avoir quelque chose qui soit très concluant. La question se pose du renouvellement ou pas.

Pascal.

M. le P^r SELLIER, Vice-Président.- Je suis complètement d'accord avec ce qu'ont dit Pierre Lantelme et Françoise. On leur a demandé une étude de post-inscription et visiblement, ils la démarrent au moment où ils demandent le renouvellement. On le leur a demandé en 2021 et on est en 2024, c'est un peu léger.

M. LE GRALL, Président.- D'autres remarques ?

M. le P^r BONNEVIE.- Ils avaient l'autorisation d'implanter depuis 2019 et on s'aperçoit, au final, que peu de dispositifs ont été implantés. Ça me fait poser question. Même s'ils sont arrivés après les autres et qu'il y a forcément une (inaudible son 6, 00'01'40) à ce type de dispositif, visiblement, cela n'a pas l'air d'entraîner un engouement auprès des équipes interventionnelles.

M. LE GRALL, Président.- D'autres remarques ?

M^{me} le D^r HIDDEN-LUCET.- Pour répondre à la question du Professeur Bonnevie, il n'y a eu aucun appareil implanté jusqu'en 2021. Un seul opérateur dans un seul centre en a mis 6 en 2021, 4 en 2022. Il en a mis 17 en 2023 et 4 autres ont été mis dans un autre centre, c'est-à-dire qu'actuellement, en dehors de l'EPI, vous dites qu'ils ont activé quatre centres, il n'y avait que deux centres, dont un majoritaire avec très peu d'implants.

M. LE GRALL, Président.- Je n'ai pas très bien compris, vous proposez un changement de l'indication.

M^{me} LE BAIL.- Cela dépend. Si on s'oriente vers un avis suffisant, on vous propose, comme le disait Madame Lucet, d'actualiser par rapport à ce qui a été voté la dernière fois vis-à-vis des nouvelles recommandations, avec un score CHAS-VASC à 2 et non plus à 4, 2 chez l'homme et 3 chez la femme. Si (inaudible son 6, 00'03'18), on retiendra l'indication revendiquée de toute manière.

M. LE GRALL, Président.- On vote sur l'indication revendiquée, c'est bien cela ? Ou sur l'indication que vous proposez ? *A priori*, ce serait plutôt sur l'indication proposée qu'on vote, non ?

M^{me} LE BAIL.- On vous propose de voter sur l'indication que l'on propose, mais si c'est insuffisant, de toute manière, on resterait sur l'indication revendiquée. Dans l'avis, on reprend l'indication revendiquée.

M. LE GRALL, Président.- Bien sûr. On part sur suffisant ou insuffisant sur l'indication que vous

nous proposez d'adaptation par rapport à ce que disait Françoise, c'est bien ça ?

M^{me} LE BAIL.- Oui.

M. LE GRALL, Président.- Kawtar, sur cette indication-là.

M^{me} LE FLOCH.- Vous pouvez voter suffisant, insuffisant ou abstention.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} LE FLOCH.- 18 avis insuffisants et 3 abstentions.

M. LE GRALL, Président.- Merci beaucoup.