



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 17 décembre 2024

1. Audition—Demande d’inscription (LPP)—TOPS SYSTEM : Implant vertébral de stabilisation dynamique (7474)

M. le PRÉSIDENT.- Nous passons à l’audition de TOPS SYSTEM, un implant vertébral de stabilisation dynamique qui fait suite à un projet d’avis adopté le 5 novembre dernier.

(Les représentants de l’industriel rejoignent la séance.)

M. le PRÉSIDENT.- Bienvenue pour cette audition que vous avez sollicitée auprès de la CNEDiMTS. Je vous propose que vous vous présentiez brièvement l’un comme l’autre. Ensuite, nous ferons une présentation du projet d’avis à la suite duquel vous aurez quinze minutes pour nous faire part de vos observations et nous entamerons ensuite pendant quinze minutes une discussion avec les membres de la CNEDiMTS. Je vous passe la parole.

M. YANI.- Je suis Idir Yani, consultant ICON, et nous accompagnons PREMIA SPINE dans ce dossier. Nous aurons pour cette audition Ron Sacher, qui est Président-Directeur général de PREMIA SPINE, mais aussi Jeff qui sera potentiellement présent, qui est aussi Vice-Président des affaires cliniques.

Nous aurons en notre présence le Docteur Lescure qui est neurochirurgien à la clinique des cèdres à Toulouse. Nous aurons également Marie-Christine Reymond, qui est statisticienne indépendante et qui a été impliquée dans ce dossier de manière indépendante de la part d’ICON pour le compte de PREMIA SPINE. Nous aurons potentiellement Greg Meslin qui est principal biostatisticien et qui a été impliqué dans la réalisation du rapport d’étude clinique pivotale pour ce dossier.

M. le PRÉSIDENT.- Je passe la parole au chef de projet, qui va présenter le projet d’avis.

Le chef de projet, pour la HAS.- Je vais présenter d’abord le projet d’avis. Ensuite, vous aurez votre présentation.

Je vais redécrire un peu TOPS SYSTEM. C’est un implant vertébral qui est composé de quatre vis pédiculaires et de l’implant TOPS MOTION. TOPS MOTION, ce sont deux plaques de titane reliées par un noyau principalement en pic, qui est mobile. Ce noyau en pic permet une rotation axiale, une flexion latérale et une extension et une flexion du dispositif. Par contre, la translation sagittale postérieure et antérieure est limitée.

Dans le dossier, nous n’avions pas la compatibilité IRM définie par le marquage CE. La demande était une demande d’inscription pour l’indication des patients adultes présentant des douleurs dans le bas du dos et les jambes avec ou sans claudication neurogène, résultant d’une sténose rachidienne lombaire modérée ou sévère au niveau des vertèbres entre L3 et L5. Les patients

peuvent également présenter en plus de la sténose rachidienne lombaire un spondylolisthesis dégénératif jusqu'au grade I ou une arthrose facettaire. Le système TOPS est indiqué pour les patients âgés de 40 à 75 ans.

Les revendications, pour l'ASA, étaient d'une ASA de niveau II, modérée, par rapport à la chirurgie de fusion vertébrale ou arthrodèse. Les modalités de prescription et d'utilisation revendiquées, c'était une implantation par voie postérieure préservant le mouvement, TOPS étant inséré dans l'articulation vertébrale lombaire et fixé à la colonne vertébrale par des vis pédiculaires. Le dispositif est implanté par une approche chirurgicale postérieure pour remplacer les éléments osseux dégénérés, tels que le lamina et les facettes articulaires qui sont retirés lors de la décompression.

Il était revendiqué que l'intervention était pratiquée sous anesthésie générale dans un bloc opératoire avec un service d'imagerie qui prenait quatre étapes que je ne vais pas redécrire maintenant. Les modalités d'utilisation prévoyaient que l'implantation était réalisée par un chirurgien maîtrisant parfaitement l'anatomie et la biomécanique vertébrale, avec une expérience de la chirurgie rachidienne par voie postérieure et ayant reçu une formation sur l'implantation du dispositif.

Le projet d'avis du 5 novembre 2024 présentait les données retenues à l'appui de la demande, avec des données non spécifiques d'abord, des recommandations de la HAS de 2015 et de la Société française de chirurgie du rachis de 2019 sur la lombalgie chronique et des recommandations de la Société américaine du rachis sur la prise en charge du spondylolisthesis dégénératif lombaire et de la sténose spinale lombaire. Il y avait une étude spécifique, une étude pivot multicentrique randomisée contrôlée, qui visait à évaluer la sécurité et l'efficacité de TOPS par rapport à la chirurgie de fusion vertébrale lombaire, dont le rapport et le protocole étaient fournis.

Je vais redétailler un peu plus précisément cette étude pour rappel. L'hypothèse était le succès sur un critère composite de TOPS en analyse non inférieure ou supérieure par rapport à la fusion à 24 mois postopératoires chez des patients avec des douleurs de jambes, plus ou moins des douleurs dorsales situées entre L2 et L5 en échec depuis au moins 6 mois des traitements conservateurs. Ces douleurs devaient être dues à un spondylolisthesis dégénératif ou un rétrolisthesis de grade 1 combiné à une sténose de spinale lombaire modérée à sévère et un pincement du ligament flavum ou une arthrose facettaire.

Ces patients devaient avoir un score ODI de plus de 40 sur 100, c'est-à-dire une incapacité sévère ou une paralysie au minimum, et une claudication neurologique et des douleurs sur au moins une jambe supérieure à 40 sur 100 sur l'échelle de douleur.

Ils avaient prévu des analyses de non-infériorité ou de supériorité et le nombre de sujets nécessaires avait abouti à 330 patients. Ils présentent une analyse intermédiaire qui était prévue lorsque 70 % des patients étaient évaluable à 24 mois, donc 240 patients.

Le critère de jugement principal composite était composé de nombreux sous-critères dont la réduction d'au moins 15 points de score ODI, aucune aggravation ou nouveau déficit neurologique, aucun traitement invasif de la douleur au niveau lombaire, aucun échec (absence de fusion dans le groupe fusion et fusion dans le groupe TOPS, aucune révision ou retrait de TOPS, aucune fixation supplémentaire nécessaire de TOPS au niveau vertébral index ou à un niveau adjacent et aucun événement indésirable sévère, tel que la dégradation ou la rupture de l'implant, le désassemblage de l'implant ou une perte de vis ou une aggravation du spondylolisthésis).

Les résultats portaient sur 210 patients inclus dans le groupe TOPS et 96 patients inclus dans le groupe fusion. Les patients avaient un score ODI en moyenne supérieur à 55, donc une incapacité sévère et des douleurs en moyenne assez sévères. L'analyse intermédiaire portait sur 160 patients parmi les patients inclus et le critère de jugement principal composite est rapporté en analyse de supériorité sur la population évaluable à 24 mois avec un succès défini dans le groupe TOPS pour 73 % des patients et dans le groupe fusion pour 25 % des patients, avec une différence moyenne de 47,9 %.

Lorsqu'on regarde les composants du critère de jugement principal à 24 mois, on peut observer qu'il y a une réduction d'au moins 15 points de score ODI, qu'il n'y a aucune aggravation ou nouveau déficit neurologique. Cependant, la différence n'est pas concluante sur les événements indésirables graves, le traitement invasif de la douleur et le nouveau déficit neurologique ou l'aggravation du déficit neurologique.

Il s'agit d'une étude portant sur des résultats intermédiaires qui étaient prévus au protocole. Les résultats sont présentés dans le rapport d'étude en analyse de supériorité réalisée en post hoc pour l'analyse de l'étude de la FDA. En fait, il y a eu une discussion sur le protocole avec la FDA après la rédaction du protocole sur les patients qui ont terminé leur suivi à 24 mois post-opératoire. Cette population est très inférieure à celle de la population qui est randomisée. La population randomisée, ITT, étant la population de choix pour une analyse de supériorité, les résultats sont à interpréter avec précaution, mais il s'agit d'une analyse intermédiaire.

Enfin, le rapport d'étude ne présente pas les résultats d'une analyse de non-infériorité. Il rapporte que l'analyse de non-infériorité est concluante sans rapporter les résultats chiffrés. Pour l'instant, la non-infériorité n'est pas établie. J'avais noté que l'évaluation des critères de jugement hors critères radiographiques n'était pas effectuée en aveugle, mais il s'agit d'une erreur.

En bilan des données concernant les données non spécifiques, la chirurgie est en seconde intention après les traitements conventionnels médicamenteux ou interventionnels. Concernant la chirurgie, le traitement privilégié de la sténose spinale modérée à sévère et du spondylolisthésis de grade I est la décompression des racines nerveuses. La décompression avec fusion, avec ou sans implant, est favorisée par rapport à la décompression seule en cas d'association de la sténose et du spondylolisthésis.

Concernant l'étude contrôlée randomisée, il s'agit d'une analyse de supériorité qui rapporte un critère composite avec des composants qui ne sont pas tous dans le même sens. La conclusion sur l'intérêt du produit avait été celle-ci. « Au regard des limites d'interprétation des données cliniques disponibles, de l'IRM incompatibilité et des données de sécurité en défaveur de TOPS SYSTEM, l'intérêt de celui-ci ne peut être déterminé ».

Par conséquent, la commission avait voté un service attendu insuffisant.

M. le PRÉSIDENT.- Mesdames, messieurs, je vous passe la parole pour quinze minutes pour nous faire part de vos observations.

M. YANI.- Merci, Monsieur le Président. Merci, mesdames et messieurs de la commission pour cette opportunité de dialogue concernant ce dossier. Je vais vous présenter notre présentation qui s'articulera autour de différents points. Vous aurez une intervention du Docteur Lescure concernant son expérience clinique du système TOPS en France. Nous offrirons une autre lecture des données de tolérance et d'efficacité.

Nous aborderons les objections méthodologiques concernant l'étude pivotale, en particulier sur l'analyse post hoc et la démonstration de non-infériorité. Enfin, nous aborderons les autres points concernant la compatibilité IRM et l'évaluation en aveugle. Je laisse la parole au Docteur Lescure.

M. le Dr LESCURE.- Bonjour à tous. C'est un honneur pour moi de prendre la parole devant vous. Je suis neurochirurgien depuis 30 ans, installé depuis 26 ans à la Clinique des cèdres. Autant vous dire que par rapport à la population de patients dont on parle aujourd'hui, j'ai pu, dans mon expérience professionnelle, essayer toutes les techniques, de la laminectomie jusqu'aux techniques de fusion. Cela fait maintenant 7 ans que j'utilise le TOPS dans le traitement des spondylolisthésis dégénératifs avec beaucoup de satisfaction et j'espère vous convaincre du caractère novateur et innovant de cet implant.

Je voudrais d'abord vous le représenter en direct pour que vous voyiez bien les capacités de l'implant qui ne sont amenées aujourd'hui par aucun autre dispositif disponible sur le marché. En effet, c'est un implant qui, bien sûr, va fonctionner en flexion-extension, mais surtout en inclinaison latérale et partiellement en rotation. Or, vous comprenez bien que, notamment sur le plan de l'inclinaison latérale, aucun autre dispositif disponible sur le marché, que ce soit au niveau des dispositifs dynamiques mobiles ou ce qu'on appelle des implants dynamiques, ne peut avoir la prétention d'avoir une inclinaison latérale puisqu'il faudrait alors que les vis se rapprochent ou s'écartent, ce qui est totalement impossible une fois que l'implant est fixé.

Concernant les indications, c'est essentiellement le spondylolisthésis dégénératif qui associe trois éléments pathologiques : l'arthrose articulaire postérieure qui est le point de départ, qui engendre un canal étroit et donc des douleurs radiculaires, et qui engendre aussi une instabilité vertébrale. C'est un point important à signaler.

Sur cette diapositive, vous avez le TOPS en place. Je vous le remontre aussi sur une maquette, mais je pense que vous avez bien compris ce caractère tout à fait innovant dans le dispositif et dans l'emplacement d'un implant rachidien, car c'est le seul qui se met de façon médiane après une laminectomie. Bien sûr, il y a des implants interépineux, mais pour lesquels on ne peut pas faire de laminectomie, donc de geste de décompression.

Il a été démontré sur des modèles anatomiques qu'après une laminectomie, l'instabilité vertébrale est majorée. Les techniques de fusion viennent à la bloquer totalement. Il a été démontré, c'était publié dans Spine, que le TOPS restaure une physiologie segmentaire proche de la normale.

Cette diapositive est redondante à ce que je venais de vous dire, mais on comprend bien que les mouvements d'inclinaison latérale sur des systèmes rigides ou dynamiques sont très limités. Or, le TOPS restaure totalement la mobilité. C'est pour cela que je pense que c'est le seul implant qui puisse prétendre à être une véritable prothèse, ce qui est quand même une tendance générale dans la chirurgie, qu'elle soit rachidienne ou autre, que de remplacer des segments osseux lésés par un implant qui remplace la physiologie.

M. YANI.- Je prends le relais pour apporter une autre lecture des données de tolérance. Contrairement à ce qui a pu être présenté lors des débats, au vu des données du rapport d'étude clinique, le profil de tolérance de TOPS est comparable à celui de la fusion. On voit bien que pour les données à 24 mois, pour les effets indésirables liés aux dispositifs et liés à l'intervention, on a des pourcentages comparables entre les deux groupes, voire même le groupe TOPS rapporte moins d'événements indésirables liés aux dispositifs et à l'intervention.

Autre donnée de tolérance concernant le taux de réintervention chirurgicale, à 24 mois, on observe un taux de réintervention chirurgicale plus faible pour le groupe TOPS par rapport à celui de la fusion, avec des pourcentages inférieurs (5,29 % pour le groupe TOPS et 8,51 % pour le groupe fusion). Concernant spécifiquement le point de la pathologie du segment vertébral adjacent, qui est une complication connue et associée à l'arthrodèse, les données à 24 mois n'indiquent pas d'intervention supplémentaire pour cette raison pour le groupe TOPS, alors que pour le groupe fusion, on en dénombrait 3.

Vous l'aurez bien compris, vis-à-vis des données de tolérance, nous estimons que le profil de tolérance de TOPS est comparable à celui de la fusion.

Pour l'interprétation du critère de jugement primaire et des données d'efficacité, le critère de jugement principal composite, comme vous l'avez expliqué, prend en compte plusieurs sous-critères. À 24 mois, on observe une supériorité du dispositif TOPS par rapport au groupe fusion, avec une différence moyenne de 47,9 % qui est significative. Lorsqu'on s'intéresse aux différents sous-critères, il est vrai qu'il y en a plusieurs, mais ceux-ci sont regroupés en cinq sous-critères. Parmi ces cinq sous-critères, trois sont concluants. Ceux-ci sont la réduction du score ODI, le nouveau déficit neurologique ou aggravation et l'absence d'échec de l'intervention.

Deux sont non-concluants, certes (aucun traitement invasif de la douleur/aucune réintervention et aucun événement indésirable grave). On le voit bien dans la diapositive suivante visuellement avec le tableau, où parmi les cinq sous-critères qui composent ce critère de jugement principal composite, trois sont concluants et deux sont non concluants. Au-delà des différences et au-delà de la conclusion statistique, il y a des différences cliniques positives qui sont tout de même à noter en faveur de TOPS.

Une autre interrogation que nous avons pu lire lors de la transcription des débats est celle de la réduction de la douleur, qui est certes un point très important dans notre indication. Les données liées à la réduction de la douleur sont évaluées par l'intermédiaire de l'amélioration de l'échelle visuelle analogue, avec deux points : la douleur liée à la jambe la plus affectée et la douleur lombaire. À 24 mois, on observe des données concluantes pour la douleur lombaire, et on le voit bien dans le tableau, la réduction de la douleur apparaît plus importante dans le groupe TOPS par rapport à celui de la fusion, avec des pourcentages de 84,4 % pour le groupe TOPS versus 61,8 % pour le groupe fusion.

Cette évolution au fil du temps, à T12 et à T24 par exemple, suggère que les avantages liés à la préservation du mouvement pourraient être de plus en plus marqués avec le temps. On observe

cette différence en faveur du groupe TOPS qui est significative et qui tend à s'accroître avec des temps de suivi beaucoup plus longs à l'avenir en fonction des résultats collectés.

Je laisse la parole à Marie-Christine pour revenir sur les points de méthodologie concernant l'étude.

Mme REYMOND.— Bonjour, messieurs-dames. Merci de me donner l'opportunité de présenter le point de vue du laboratoire concernant la méthode statistique et le design qui ont été retenus pour ce projet. En fait, les deux slides sont complémentaires, car tout est lié en termes de reproches réalisés par votre commission.

La première chose que nous tenons à souligner, c'est que les analyses qui ont été présentées jusqu'ici, c'est-à-dire une analyse intermédiaire numéro 1 et numéro 2, sont conformes à ce qui avait été prévu à la fois dans le protocole, le plan d'analyse et le rapport adaptive design report, à savoir que la première analyse intermédiaire devait se dérouler après l'enrôlement des 240 premiers sujets et devait être conduite selon un modèle bayésien.

La difficulté qui s'est présentée au laboratoire est qu'au cours de cette première analyse intermédiaire, il y a eu un nombre de patients pour lesquels les données ont été imputées par méthode bayésienne jugé trop important par la FDA. Alors que le plan adaptatif par méthode bayésienne avait été accepté par la FDA, celle-ci s'est rétractée au vu du nombre de patients imputés par cette méthode, qui était avoisinant une cinquantaine de pour cent. En conséquence de cela, une discussion s'est engagée entre le laboratoire et la FDA pour trouver un compromis afin de pouvoir présenter la deuxième analyse intermédiaire et apporter des conclusions quant à la non-infériorité ou la supériorité.

Le compromis qui a été obtenu est que les patients pour lesquels au cours de la deuxième analyse intermédiaire (celle dont nous discutons aujourd'hui) la visite à 24 mois était théoriquement attendue, ont été sélectionnés, ce qui allait avoir pour conséquences directes que l'imputation par méthode bayésienne allait être de fait fortement réduite, puisqu'on excluait de ce fait tous les patients pour lesquels le recul n'était pas d'au moins 24 mois.

C'est cette analyse-là qui a été présentée et elle respecte à la fois le design prévu par le protocole et prévu dans le rapport adaptive design report et est aussi compliant avec les réflexions et les échanges qu'il y a eu entre la FDA et le laboratoire.

En ce qui concerne l'analyse de non-infériorité, il me semble que tout a été fait dans l'ordre prévu au protocole et au plan d'analyse. En tout état de cause, les résultats observés sur la supériorité sont excessifs, au sens où ils ne laissent pas de doute que la supériorité est atteinte et donc la

non-infériorité l'est nécessairement, quel que soit la borne de non-infériorité qui aurait été choisie, qui, je le rappelle, était de 10 % dans ce projet.

Dans l'adaptive design report, la grosse difficulté a été qu'il n'a pas été prévu d'avoir un fort taux d'imputation de données manquantes et c'est ce qui a conduit à la modification du timing et de la population d'analyse pour l'analyse intermédiaire numéro 2.

C'est tout ce que j'ai à communiquer à cette heure.

M. YANI.- Merci, Marie-Christine. Je voulais aussi revenir sur les autres points, notamment sur la compatibilité IRM. Il est vrai que cette notion n'était pas communiquée dans le dossier à la date de la soumission, mais pour information — et vous avez totalement raison, c'est un point très important à prendre en compte dans la stratégie thérapeutique —, il faut que les dispositifs dans ces indications-là soient compatibles à l'IRM. C'est nécessaire.

Le système TOPS a été approuvé par la FDA avec la mention IRM compatible et j'ai mis les différentes conditions. Sachez qu'à ce jour, une modification du marquage CE est en cours pour inclure cette mention. Pour prouver que le système TOPS est IRM compatible, vous avez des images en préopératoire et à 24 mois post-opération où on voit que le système TOPS génère de petits artefacts.

Le dernier point concernant l'évaluation en aveugle, c'est un point qui a été modifié, mais nous voulions revenir là-dessus. Il est vrai qu'à l'inclusion, il était peu probable que l'aveugle puisse être maintenu tout au long de l'étude. Lorsqu'on s'intéresse à la question de savoir quel aurait été l'effet sur l'évaluation des critères pour les patients de connaître la nature de la procédure, lorsqu'on s'intéresse aux différents critères, on voit bien que l'effet reste tout de même limité avec des biais informatifs qui apparaissent non pertinents, notamment pour des sous-critères tels que le déficit neurologique ou l'aggravation et la réduction du score ODI.

Docteur Lescure, avez-vous une conclusion sur les données qui ont été présentées à date ?

M. le Dr LESCURE.- En guise de conclusion, concernant les résultats cliniques à court terme et sur mon expérience personnelle, on a des résultats cliniques qui sont excellents, voire au-delà des attentes par rapport à tout ce que j'ai pu connaître précédemment dans ce type de traitement au cours de ma carrière, et qui sont conformes aux résultats de l'étude qui a été présentée pour la FDA.

L'élément important à voir — et c'est un sentiment que nous les cliniciens avons tous — c'est que quand on a fait une ostéosynthèse, une arthrodèse vertébrale, on a un résultat clinique initial qui est très satisfaisant et on voit à partir de 6 mois les résultats cliniques se détériorer jusqu'à

24 mois. C'est ce que montre aussi cette étude où manifestement, dans le groupe fusion, au bout de 6 mois, vous voyez les scores moins bons.

Concernant le long terme, maintenant j'ai 7 ans de recul quant à l'emploi de cet implant avec une série qui est largement supérieure à tout ce qui a été publié concernant les études antérieures où les séries étaient très petites, d'une dizaine de patients. Maintenant, je le répète, j'arrive à 380 patients et j'ai le sentiment — j'espère le démontrer dans une étude que je ferai en 2025 — que les résultats se maintiennent sur le long terme. C'est le sentiment clinique que j'ai. Je pense que ce sont des patients qui vont bien, qui restent bien, qui consomment moins en termes de soins médicaux, et cela se maintient dans le temps.

Je pense que le TOPS mérite d'être accordé à l'emploi de la communauté et l'ensemble des chirurgiens pour prendre en charge la pathologie dégénérative issue de l'articulaire postérieur, donc le spondylolisthésis dégénératif. Merci de m'avoir écouté.

M. le PRÉSIDENT.- Merci beaucoup. Avez-vous un mot de conclusion très rapide ?

M. YANI.- Nous maintenons les revendications initiales. Nous espérons que vous aurez compris que le profil de tolérance est comparable par rapport au groupe fusion. Nous avons présenté une autre lecture des données et vous avez évidemment assisté à la présentation du Docteur Lescure, qui a une expérience clinique assez développée du dispositif, après qu'il a été implanté sur 370 patients dans un espace de temps assez long.

M. le PRÉSIDENT.- Merci beaucoup. Je vous propose de passer aux questions ou remarques de la part des membres de la CNEDiMTS.

Mme le Dr HAJJAJI.- Merci beaucoup pour cette présentation très claire. J'avais une question sur ces données de vie réelle. Je crois que vous avez dit que dans votre cohorte, il y avait 380 patients implantés.

M. le Dr LESCURE.- Exactement, le 380^e le sera cet après-midi.

Mme le Dr HAJJAJI.- Une chose m'interpelle. Est-ce que ces données sont publiées ? On se pose tous la question du recul de deux ans qu'on avait dans les données de suivi du dossier du demandeur et c'est vrai que la question de savoir quelles sont les données à long terme est absentes du dossier. C'est vrai que l'on peut le regretter, d'où l'intérêt d'avoir des données de vie réelle publiées.

Ma deuxième question, avant de vous laisser la parole, porte sur les conséquences, dans votre expérience, sur le rachis adjacent. C'était également un point que l'on avait soulevé la dernière

fois que l'on avait discuté votre dossier. C'est pareil, quelles sont les conséquences à long terme du dispositif, dans votre expérience, sur le rachis adjacent ? Merci.

M. le Dr LESCURE.- Pour répondre à votre question, ma série va faire l'objet d'une étude rétrospective concernant l'évolution clinique des patients sur le long terme. Je pense qu'en 2025, nous aurons des données chiffrées et publiées.

Concernant le syndrome adjacent, non, je n'ai pas eu à proprement parler de véritable syndrome adjacent. Une des complications que j'ai eues dans ma série a été une hernie discale sur l'étage opéré, ce qui témoigne de la fonctionnalité. Le patient a fait une hernie discale, mais je l'ai réopéré, j'ai enlevé la hernie, tout s'est bien passé. C'était il y a deux ans, il n'y a pas eu de suite difficile.

Pour les autres étages, il faut considérer que le TOPS restaure la physiologie. J'ai une petite vidéo, si vous le souhaitez, qu'on pourra vous montrer. Grâce au TOPS, et c'est un des seuls implants mobiles qui permettent de le faire, on va pouvoir réduire le spondylolisthésis. On a un disque sain, on va repositionner la colonne vertébrale comme elle doit être.

Voilà la vidéo. C'est du peropératoire, c'est visuel. Vous voyez le décalage initial, la manœuvre faite, on part d'un décalage initial, on arrive à une position finale, on verrouille l'implant, on le largue et à ce moment-là, la colonne est remise dans son état « originel ». C'est le seul dispositif dynamique qui permet de faire cela, sinon il faut fusionner les étages et avoir toutes les conséquences adjacentes sur les personnes d'un certain âge qui ont par définition une colonne relativement fragile.

M. le PRÉSIDENT.- Y a-t-il d'autres questions ?

M. le Dr GUILLON.- Je voulais savoir si à deux ans, ce n'est pas un peu précoce pour dire qu'il n'y aura pas d'atteinte des disques sus-jacents ou sous-jacents. C'est la première question.

La deuxième question est la suivante. Je sais que c'est IRM pas tout à fait compatible. J'ai vu qu'il y avait des images d'IRM. En avez-vous fait à deux ans ou plus pour savoir comment se comportaient les disques, notamment sur ces étages sus ou sous-jacents ?

M. le Dr LESCURE.- Concernant l'état de vieillissement des disques adjacents, je n'ai pas de choses précises à vous donner. Je ne peux vous dire que mon expérience clinique et je n'ai pas eu de syndrome adjacent sur le long terme. On pourra faire derrière une étude à distance.

M. YANI.- Une étude est en cours. Les résultats seront disponibles potentiellement l'année prochaine.

M. le Dr LESCURE.- Concernant l'autre question et l'IRM compatibilité, c'est un implant qui est totalement compatible à l'IRM, mais qui n'artefacte absolument pas l'analyse radiculaire. C'est extrêmement important parce qu'en scanner, c'est différent. En scanner, on a un artefact qui est plus important. On a un contenu du canal rachidien qui est beaucoup plus difficilement analysable, alors qu'en IRM, il est parfaitement analysable sans aucun doute.

M. le PRÉSIDENT.- Très bien. Monsieur Barbot ?

M. le Dr BARBOT.- J'ai une question davantage méthodologique, parce que quand j'ai vu votre essai, cela m'a un peu perturbé même si ce n'est peut-être pas le terme. Votre critère principal est composite donc avec des critères de poids certainement différents. Est-ce que cela a été pris en compte ?

Deuxièmement, votre calcul du nombre de sujets doit reposer normalement sur la non-infériorité. Je pense que c'est sur le critère principal. Est-ce une vraie non-infériorité et pas une équivalence, c'est-à-dire que le calcul est fait en unilatéral avec un delta de 10 % ?

Mme REYMOND.- Exactement, je confirme. Le calcul de l'échantillon a été fait pour la non-infériorité avec une borne de 10 % donc ce n'est pas une équivalence.

M. le Dr BARBOT.- Du coup, quel est l'intervalle de confiance de la non-infériorité ?

Mme REYMOND.- Ce n'est pas communiqué dans le dossier, donc cela n'a pas été présenté au cours de l'analyse intermédiaire numéro 2, mais sachant que l'intervalle de confiance associé à la supériorité est largement au-dessus de zéro, l'infériorité est nécessairement démontrée. C'est ce qui est expliqué dans la slide.

M. le Dr BARBOT.- Vous avez fait des calculs et c'est tout simple de mettre l'intervalle de confiance.

Mme REYMOND.- Oui.

M. le PRÉSIDENT.- Très bien, merci. Y a-t-il d'autres remarques ?

M. le Dr GUILLON.- Avons-nous une idée du nombre de centres en France, en Europe ou dans le monde qui posent ce genre d'implant ?

M. YANI.- Je vais poser la question à Ron. Il indique que c'est plus de 100 dans le monde.

M. le PRÉSIDENT.- Y a-t-il d'autres remarques ? Non ? Je n'en vois pas. Il me reste à vous remercier de vous être connectés pour cette audition qui prend fin. Nous allons maintenant discuter entre nous.

(Les représentants de l'industriel quittent la séance.)

M. le Pr CORNU.- Je voulais préciser deux points importants. C'est d'une part la préservation de la mobilité. C'est un élément, je pense, innovant dans les matériels d'ostéosynthèse, puisqu'effectivement, cela a été évoqué à plusieurs reprises, souvent, les patients qui ont été fusionnés complètement souffrent des segments sus et sous-jacents.

Ceci est joint au fait que c'est un matériel sur un étage, à ce que nous avons vu, et je pense que c'est un élément important puisque les vertèbres doivent rester mobiles pour faire qu'une mobilité ne soit pas affectée. C'est un élément important, je pense, dans la discussion. D'autre part, globalement, cela paraît assez intéressant.

La deuxième chose aussi, en contrepartie, c'est que je suis étonné qu'il n'y ait pas eu de publication sur une série, à ce que j'ai compris. Je pense ne pas faire d'erreur. Y a-t-il une publication sur les résultats à long terme ?

M. GALMICHE, pour la HAS.- Non. Nous allons laisser le chef de projet confirmer.

Le chef de projet, pour la HAS.- Il n'y en a aucune.

M. le Pr CORNU.- C'est ce qui est un peu gênant puisque finalement, avec ce qui est avancé dans les présentations et les résultats évalués par l'équipe, il eut été intéressant d'avoir une publication à l'appui qui associe l'efficacité de ce qui est souhaité.

Mme le Dr LUCET.- J'ai une question pour le chef de projet. J'ai regardé les diapositives hier et globalement, au vu de la façon dont ils ont présenté leurs diapositives, on a l'impression qu'on a écrit n'importe quoi dans la fiche de synthèse, sur les complications en particulier et sur le suivi sur ce qui était surligné en jaune.

Le chef de projet, pour la HAS.- Effectivement, il y a eu des coquilles dans l'avis, mais cela ne change pas le sens de ce qui a été écrit. Les éléments de sécurité et de tolérance sont plutôt comparables, sauf pour les événements indésirables sévères qui sont en défaveur de TOPS.

Mme le Dr LUCET.- Ils sont en défaveur de TOPS ? Là, globalement, ils nous ont dit le contraire. Nous avons beaucoup discuté là-dessus la première fois en disant que premièrement, il y avait plus d'événements indésirables, et qu'il y avait toute la discussion sur l'absence de données au long cours, le fait que ce ne soit pas IRM compatible. On avait toute une liste de doléances qui n'entrait pas dans le fait que nous avons donné cet avis insuffisant qui avait déjà été pas mal débattu.

C'est une vraie question parce que si on se dit que nous avons fait des erreurs, il faut rediscuter du dossier correctement.

Le chef de projet, pour la HAS.- Pour les données des événements indésirables liés au dispositif et à l'intervention, effectivement, ils sont comparables, mais quand on regarde les événements indésirables sévères, il y en a presque deux fois plus dans le groupe TOPS, et il y a eu 3 décès contre 0. Ce sont tous les événements indésirables liés au dispositif ou à l'intervention. Après, ce n'est qu'à deux ans et c'est vraiment la principale limite pour moi.

Mme le Dr HAJJAJI.- Est-ce que ce sont vraiment des coquilles ou est-ce que c'est simplement que le 210, ce n'est pas 210 qui a été pris pour faire le calcul, mais plutôt 156 qui correspond au nombre de patients qui ont effectivement terminé l'étude, donc évaluable au bout de deux ans ? Ce n'est pas cela, plutôt discordances de l'étude ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Non, là, c'est vraiment sur les 210 inclus, et non pas analysés.

M. GALMICHE, pour la HAS.- L'explication des coquilles que nous vous avons mises dans la fiche de synthèse et dans l'avis vient du fait qu'initialement, il y avait quatre ou cinq publications différentes qui étaient la publication des différents critères dans différentes revues, et donc nous avons préféré finalement prendre le rapport de l'étude qui faisait la synthèse de tout cela, qui était quand même plus complet, plutôt que de vous présenter chacune des publications qui morcelaient tout, et dans cette opération, on a eu des petites incohérences qui sont restées.

Ce qui me choque le plus, ce qui me dérange le plus, c'est ce qu'a relevé Monsieur Barbot. C'est la problématique de la non-infériorité. L'étude était prévue pour cela, et on n'a pas finalement le résultat de cette non-infériorité. On n'a pas les calculs, les intervalles de confiance, on n'a pas le temps de juger. On n'a pas ces résultats et ils passent directement en supériorité, et donc on a une étude qui a été dimensionnée pour faire une non-infériorité, qui nous a analysés en supériorité, et jusque-là, je ne sais pas comment l'analyser.

M. le Dr BARBOT.- J'ai encore une petite remarque. C'est vrai que le calcul du nombre de sujets est beaucoup plus important quand on le fait en non-infériorité. C'est-à-dire que parfois, il y a le double de patients, et je me pose la question. Là, le nombre de patients en intention de traiter n'est pas si élevé, et je me demande comment ils ont pu démontrer la non-infériorité.

J'ai un autre point. Il y a des méthodes d'imputation. A priori, l'essai est de mauvaise qualité, il y a un nombre de données manquantes qui est vraiment important au sein de l'essai, et cela relève de la qualité de l'essai. Si j'ai bien compris, c'était 50 %. S'il y a 50 % de données manquantes, c'est un essai à mettre à la poubelle.

M. GALMICHE, pour la HAS.- En plus, sous le contrôle de Monsieur Barbot, pour une analyse de non-infériorité, il faudrait le per protocole, et nous ne l'avons pas non plus. Nous n'avons rien.

M. le PRÉSIDENT.- Y a-t-il d'autres remarques ?

Mme FOLLET.- Ces échanges m'inquiètent quand même parce qu'on a quand même un médecin qui nous dit qu'il utilise ce système depuis des années, qu'il l'implante pas mal manifestement. Si nous estimons que cela peut potentiellement être dangereux ou plus dangereux que d'autres types d'intervention, au-delà du fait de ne pas la valider, y a-t-il d'autres choses à mettre en œuvre pour que ce système, s'il est réellement plus dangereux, ne soit plus utilisé ?

M. le PRÉSIDENT.- Madame Lemanissier ?

Mme LEMANISSIER, pour l'ANSM.- Les incidents graves sont censés être déclarés en matériovigilance.

M. le Pr CORNU.- Je ne pense pas qu'un chirurgien continue à opérer avec des événements indésirables importants sur un matériel donné, pour des raisons évidentes. C'est pour cela que je pense que nous manquons d'études fines plutôt que de dire que les effets indésirables s'associent pour pénaliser ce matériel.

Le chef de projet, pour la HAS.- Oui, je pense que ce qui pêche dans ce dossier, c'est vraiment la qualité des données plutôt que le profil de tolérance.

M. le Pr CORNU.- Exactement.

M. le Dr BARBOT.- Cet essai a peut-être été mal construit dès le départ. Je me pose la question. Je pense que c'est l'essence même du problème.

M. le PRÉSIDENT.- Je vous propose que nous passions au vote. Maintenons-nous ou non le projet d'avis insuffisant tel qu'il avait été libellé le 5 novembre dernier ?

(Il est procédé au vote)

Résultat du vote :

Maintien de l'avis : 16 voix

Abstention : 4 voix