



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. Audition — Demande d'inscription (titre V) — iTIND : Endoprothèse urétrale implantable temporairement (7320)

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

M. le Pr AMABILE.- Nous allons commencer l'audition iTIND. Bonjour à tous, pour cette audition, je vois que nous avons fait rentrer les quatre participants. Je vais vous rappeler juste, avant que vous le fassiez, les règles de l'audition. Vous aurez donc 15 minutes de présentation concernant votre dispositif médical et vous ne devez pas apporter d'éléments nouveaux que vous n'auriez pas donnés lors de l'étude du dossier la dernière fois. Vous aurez ensuite 15 minutes de questions par les membres de la commission et ensuite, nous nous retrouverons sans vous pour délibérer sur la décision finale.

M. PAGE.- Mesdames et Messieurs membres de la CNEDiMTS, par ma voix, OLYMPUS vous remercie de nous laisser aujourd'hui l'opportunité d'échanger avec vous sur notre dispositif médical iTIND.

Je m'appelle Olivier Page, je suis Directeur du département urogynécologie chez OLYMPUS Ouest qui regroupe la France et la Belgique, et je suis accompagné de trois personnes aujourd'hui : un membre de mon équipe, Benoît Morian, chef de produit qui reviendra sur les études cliniques et vos remarques, un représentant de la société NEXTEP, Monsieur Hadrien Meunier, qui nous a accompagnés dans la préparation de cette demande de réévaluation du service attendu.

Enfin, nous avons le plaisir d'avoir un expert reconnu en chirurgie urologique et qui fait partie des premiers praticiens français à avoir pu proposer notre dispositif, le Professeur Marc-Olivier Timsit, qui opère en particulier à l'HEGP. Il nous fait l'honneur de bien vouloir partager son retour d'expérience.

M. le Pr AMABILE.- Merci beaucoup. Nous allons commencer cette audition avec le chef de projet qui va nous rappeler les éléments du dossier. Ensuite, nous vous donnerons la parole.

Le chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous, cette demande d'audition se tient dans le cadre de la première demande d'inscription sur la LPPR pour iTIND qui est une endoprothèse urétrale implantable temporairement.

Je vous rappelle que ce dispositif est composé de trois branches d'élongation en nitinol allongées et entrelacées qui sont positionnées à 12 heures, 5 heures et 7 heures, et d'un point d'ancrage également en nitinol positionné à 6 heures. Il est inséré sous guidage cystoscopique, reste implanté pendant 5 à 7 jours puis est retiré.

L'objectif est que les branches d'élongation exercent une force radiale afin d'induire une nécrose ischémique des tissus et ainsi permettre une incision du col de la vessie et de l'urètre prostatique. Concernant la demande, l'indication revendiquée était le traitement des symptômes du bas appareil urinaire liés à une hypertrophie bénigne de la prostate, à l'exclusion du lobe médian chez les patients dont le volume prostatique est inférieur ou égal à 80 millilitres et intolérants à un traitement médical optimal ou en cas de refus ou de contre-indication aux autres traitements chirurgicaux endoscopiques.

Il était revendiqué une ASA de niveau IV par rapport à la RTUP (résection transurétrale de prostate).

Concernant les éléments de preuve fournis, ont été analysés, en termes de données non spécifiques :

- quatre recommandations professionnelles relatives à la prise en charge de l'HBP ;
- une méta-analyse en réseau qui hiérarchisait différentes techniques mini-invasives dont iTIND et qui les comparait à la RTUP.

Cette méta-analyse portait sur 27 essais randomisés versus RTUP ou procédure SHAM pour 3 017 patients inclus, et un essai sur iTIND a été inclus.

En revanche, deux publications relatives à l'étude MT01 portant sur la génération antérieure d'iTIND nommée TIND ont été exclues.

Concernant les données spécifiques de cette deuxième génération du dispositif, deux évaluations technologiques du NICE ont été analysées, quatre publications relatives à l'étude MT02 qui était une étude prospective, multicentrique, non comparative qui a porté sur 81 patients ayant un volume prostatique initial inférieur à 75 millilitres, qui a évalué la faisabilité, l'efficacité et la sécurité du dispositif à 6 mois. Un suivi à 3 ans était disponible notamment pour 50 patients.

Il a été également analysé une publication, la publication principale relative à l'étude MT03, qui était une étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée comparant iTIND à une procédure SHAM sur 180 patients, 128 dans chaque groupe, qui avaient un volume prostatique initial compris entre 25 et 75 millilitres. L'efficacité a été évaluée à 3 mois.

En revanche, la publication complémentaire relative à l'étude MT03 n'a pas été retenue et une publication d'analyse intermédiaire de l'étude MT06, prospective multicentrique et non comparative, n'a également pas été retenue.

Les raisons des exclusions sont précisées dans l'avis.

Concernant les conclusions de la CNEDiMTS, dans son projet d'avis du 5 décembre 2023, la commission a considéré que les études soutenant la demande ne permettaient pas de démontrer un effet de l'endoprothèse urétrale iTIND supérieur au placebo dans l'amélioration de la fonction urinaire.

Par ailleurs, les recommandations internationales ne positionnent pas iTIND comme une technique à privilégier dans la prise en charge chirurgicale des symptômes du bas appareil urinaire liés à une hypertrophie bénigne de la prostate alors que de nombreuses alternatives sont disponibles. Par conséquent, l'intérêt de l'endoprothèse urétrale implantable iTIND ne peut être déterminé et un service attendu insuffisant a donc été voté.

M. le Pr AMABILE.- Merci beaucoup. Je vais vous donner la parole. Je ne sais pas qui va s'exprimer pour cette présentation.

M. PAGE.- Je vais prendre la parole. Afin de conserver le maximum de temps pour revenir sur vos remarques et sur les études cliniques à proprement parler, je vous propose de passer rapidement sur la présentation de notre société. OLYMPUS est une société internationale d'origine japonaise.

Elle est plus que centenaire, il y a plus de 30 000 personnes qui travaillent en son sein dont 364 en France, notamment sur notre siège social de Rungis. Il comprend également un centre technique européen.

Acteur majeur de la santé depuis des décennies, nous aidons à traiter des cancers majeurs et plus de 100 maladies. Nous sommes reconnus notamment en gastroentérologie, pour laquelle nous sommes leader mondial. Après plus d'un siècle à nous développer autour de trois thématiques différentes, nous avons cédé nos activités grand public, notamment les appareils photo, mais aussi plus récemment la partie industrielle et sciences de la vie. Nous sommes donc désormais uniquement concentrés sur les activités médico-chirurgicales, d'où ce leitmotiv que vous avez à l'écran : « OLYMPUS s'efforce de rendre la vie des gens plus saine, plus sûre et plus épanouissante ».

Nous allons aujourd'hui parler de la chirurgie urologique pour laquelle, là aussi, OLYMPUS est un des leaders, présent sur l'ensemble des pathologies du bas au haut appareil. La majeure partie de notre activité se concentre sur la prostate, via nos électrodes PLASMA pour la RTUP, mais aussi nos lasers HOLMIUM et THULIUM. C'est afin d'avoir la possibilité de procéder une palette d'alternatives thérapeutiques complètes qu'OLYMPUS, dès 2018, s'est associé à la société israélienne Medi-Tate.

L'acquisition et l'intégration au sein d'OLYMPUS ont lieu en 2021. Cette société avait dans son catalogue un unique produit dont nous parlons aujourd'hui, iTIND. Je laisse la parole à Benoit Morian qui va nous expliquer sa conception et ses propriétés cliniques.

M. MORIAN.- Je vais revenir brièvement sur la présentation du dispositif iTIND. Ce dispositif contient trois brins en nitinol ainsi qu'un dispositif d'ancrage qui va éviter à ce dispositif de migrer dans la vessie le temps de l'implantation. Il est également composé d'un fil en polyester qui va nous permettre, après ces 5 à 7 jours, de retirer facilement ce dispositif. Ces trois bras en nitinol vont exercer une force radiale sur trois points : à midi, à 5 heures et à 7 heures. Au bout de 5 à 7 jours, ce dispositif va être retiré.

Il faut retenir qu'on a une courbe d'apprentissage très rapide. Pour la pose de ce dispositif, nous n'avons pas besoin de matériel spécifique. On utilise un matériel présent dans tous les blocs opératoires, [inaudible – audio 1 – coupure son 0:32:22] thérapeutique avec un canal opérateur et ce dispositif, comme il est retiré à l'issue de ces 5 à 7 jours, n'empêche aucune intervention chirurgicale future, que ce soit au niveau de la résection ou du laser.

Au niveau de la pose ou du retrait, je voudrais laisser la parole au Professeur Timsit, qui a une expérience concernant ce dispositif.

M. le Pr TIMSIT.- Absolument, nous avons pu en poser une dizaine. Je tiens à préciser que je ne suis pas du tout auteur des articles et des communications scientifiques. En revanche, j'ai un contrat avec OLYMPUS sur l'activité de conseil.

Nous avons donc pu poser ces dispositifs qui se font en ambulatoire stricte, avec une endoscopie dans le même temps, ce qui correspond à la partie SHAM dans les études, qui est le fait de faire une endoscopie vésicale dans le même temps en plus de la pose du dispositif. Cela prend environ une quinzaine de minutes, c'est une mise en place très simple, que nous avons pu faire dans le

service et que les assistants-chefs de clinique ont pu faire également de façon assez rapide avec, comme vous l'avez très bien expliqué en introduction, un déploiement qui se fait au niveau de l'urètre prostatique et du dispositif qu'on va laisser en place.

Le retrait, lui, est fait 5 jours après et peut se faire en consultation puisqu'il suffit juste de mettre une sonde urinaire. On va venir enchâsser dessus pour pouvoir replier le dispositif à l'intérieur de la sonde urinaire, puisqu'il va ne va rester que 5 jours en place.

M. MORIAN.- L'objectif de cette audition est de vous présenter notre argumentation pour garantir que les données précédemment exclues du dossier de soumission puissent être incluses et ainsi appuyer notre demande d'ASA IV versus la résection transurétrale. Nous aborderons les cinq points suivants :

- une discussion sur le deuxième critère d'évaluation primaire de l'étude MT03 ;
- considérer la pertinence clinique des résultats du deuxième critère d'évaluation primaire ;
- revenir sur l'exclusion de l'étude MT06 ;
- accepter nos commentaires concernant les points en suspens ;
- revenir sur les recommandations internationales concernant ce dispositif.

Le premier point concerne donc l'étude MT03 puisque vous avez mentionné que le premier critère d'évaluation primaire n'ayant pas été atteint, les résultats des analyses des critères d'évaluation secondaires sont considérés comme exploratoires et ne sont fournis qu'à titre d'information.

Notre réponse est de dire qu'il n'y a jamais eu de hiérarchie définie entre ces deux critères. Le premier et le deuxième critère devaient être considérés comme égaux et par conséquent ne pas exclure l'un et l'autre. Sur cette slide, vous avez justement un extrait du protocole qui mentionne ces deux critères. L'étude elle-même s'appuie sur l'hypothèse d'un critère d'évaluation secondaire, ce qui est nécessaire compte tenu de certaines limites de l'extrapolation ou de la collecte de données sur 12 mois.

L'hypothèse du critère d'évaluation secondaire est un élément de l'étude. Si l'un des critères est contesté, cela ne remet pas en cause les données provenant d'un critère d'évaluation égal et primaire de cette étude.

On vient de voir que la prise en compte de ce second critère était primordiale. Il faut maintenant souligner pourquoi les données du critère d'évaluation secondaire sont si fondamentales.

Sur le premier critère, nous n'avons pas noté de différence statistiquement significative entre le groupe iTIND et le groupe SHAM. Nous prenons note de ce résultat. Il est à noter qu'OLYMPUS, en tant que société internationale, adhère aux normes de l'industrie et donc notamment aux documents d'orientation de la FDA. Là aussi, vous avez un extrait des recommandations de la FDA concernant la durée des études, donc sur 12 mois.

Ce qui est important aussi, c'est que l'analyse des répondants qui était demandée par la FDA et acceptée par la FDA a servi à l'approbation de ce dispositif par cette même agence. Il est vraiment essentiel de considérer les résultats à 12 mois du score IPSS.

L'effet SHAM est connu et commun à plusieurs dispositifs. Vous avez un extrait comparatif de cet effet SHAM sur des dispositifs conséquents, avec un impact du score IPSS plus important dans le groupe iTIND.

Sur l'étude MT03 pour les résultats à 12 mois, vous notez qu'il y a une diminution de 9,25 points du score IPSS et une amélioration significative également du Qmax du débit urinaire. On a une amélioration rapide et durable des symptômes du bas appareil pendant la durée de l'étude. Toujours concernant l'étude MT03, vous avez mentionné que le comparateur choisi, à savoir le SHAM, pouvait être discuté et qu'il y avait un nombre important de données manquantes dans cette étude.

OLYMPUS, en tant que société internationale, a fait le choix de respecter les recommandations de la FDA, mais OLYMPUS s'engage à continuer des études comparatives à d'autres technologies. Concernant les données manquantes, c'est un fait commun à toutes les études, mais il est à noter que les données manquantes ont été imputées à l'aide des informations de la baseline, ce qui constitue l'approche la plus conservatrice pour l'étude.

Je passe maintenant à l'étude MT06. Cette étude n'a pas été retenue car elle était jugée comme intermédiaire. Vous avez également souligné le manque de méthodologie. La réponse d'OLYMPUS est que cette étude MT06 est une publication scientifique complète, évaluée, qui a été revue par ses pairs. OLYMPUS peut notamment mettre à votre disposition le protocole d'étude. OLYMPUS demande à ce que cette étude soit considérée dans son évaluation ainsi que les résultats qui sont prometteurs au niveau de cette étude.

Je vous ai mis les résultats à 6 mois, qui incluent quand même 70 patients dans l'étude. Là, on a une diminution de 12,7 points du score IPSS et une augmentation du débit urinaire. Je rappelle que ces deux paramètres sont quand même le gold standard quand on parle d'amélioration de la fonction urinaire.

Au niveau du résumé des preuves d'efficacité, on a plusieurs études qui montrent l'amélioration du score IPSS et du débit urinaire, notamment des études sur le plus long terme puisqu'on a des études à plus de 4 ans de recul maintenant concernant la durabilité et l'efficacité de ce dispositif dans les syndromes du bas appareil urinaire.

Au niveau des preuves de sécurité et des effets indésirables, on voit qu'il y a très peu d'effets indésirables et que ceux-ci sont tous classés comme mineurs.

Monsieur Timsit, voulez-vous dire un mot sur le profil sécuritaire de ce dispositif ?

M. le Pr TIMSIT. - C'est un point important. Nous avons voulu l'utiliser parce qu'il y avait des résultats d'efficacité à 12 mois qui étaient satisfaisants sur les études. Ce qui nous a un peu convaincus, c'est cette tolérance. Ce n'est pas très bien toléré pendant la semaine où le dispositif est en place, mais cela dure uniquement cinq jours, et c'est vrai qu'il n'y a pas d'effet à long terme.

Il n'y a aucune éjaculation rétrograde, il n'y a aucune complication à distance puisqu'il n'y a plus le dispositif. C'est un point important puisque quand on regarde les études — et c'est le clinicien que je suis qui veut juste le souligner — on peut difficilement randomiser l'iTIND sur une autre alternative. Il y a des alternatives, mais il n'y a aucune alternative qui existe qui ne laisse pas le

dispositif en place ou qui donne une absence d'éjaculation rétrograde. Cela remplissait pour nous une niche de patients. Ce ne sont pas 50 patients par semaine, mais je rappelle que les traitements médicamenteux donnent aussi une éjaculation rétrograde dans plus de 60 % des cas, donc pour les malades qui veulent préserver leur éjaculation, on n'a pas d'alternative pour les randomiser.

Il y avait éventuellement l'UROLIFT qui en donne moins que la chirurgie, mais qui en donne quand même, mais qui laisse un dispositif en place, donc il y a une incertitude quant à savoir ce que l'on peut faire si on doit les opérer secondairement avec le dispositif.

Pour nous, la sécurité était un point essentiel. Je ne suis pas un expert des auditions de la HAS et peut-être que c'est quelque chose qui peut paraître secondaire, mais pour nous, c'était essentiel. Il n'y a pas une très bonne tolérance, avec à peu près un quart des patients qui vont avoir une gêne pendant les 5 jours, qu'on traite d'un point de vue médicamenteux, mais une très bonne tolérance à moyen et long terme. Sur le service, nous avons maintenant un peu plus de 1 an de suivi pour ces patients.

M. MORIAN.- Merci pour votre retour.

Le dernier point que je voulais aborder avec vous concerne les recommandations des sociétés savantes. Il est à noter que les sociétés canadienne et américaine ont validé ce dispositif dans leur arsenal thérapeutique. Précision importante, nos recommandations sont vraiment alignées avec les recommandations de ces deux sociétés savantes. Enfin, il est à noter que la société allemande d'urologie a également validé ce dispositif dans son arsenal thérapeutique, notamment pour les patients qui souhaitent conserver leur éjaculation.

Je redonne la parole à Olivier Page pour le résumé de cette demande.

M. PAGE.- OLYMPUS sollicite la bienveillance de la CNEDiMTS aujourd'hui et notamment qu'elle reconsidère son évaluation compte tenu de ce qui a été présenté, c'est-à-dire le caractère innovant du dispositif, son absence de risque à long terme, le fait qu'après une semaine aucun implant ne reste dans le patient, la relative simplicité de son fonctionnement, sa rapidité de mise en place et de retrait qui permettrait à terme d'envisager une activité hors bloc opératoire, et enfin et surtout, ses bénéfices patients à 12 mois et au-delà, à commencer par les soulagements des symptômes d'hypertrophie bénigne de la prostate et la préservation des fonctions sexuelles sans risque d'éjaculation rétrograde.

Il est important de préciser que de futures interventions chirurgicales seraient totalement réalisables pour les déjà plus de 2 600 patients traités dans le monde avec iTIND. Voilà pourquoi OLYMPUS sollicite une ASA IV pour son dispositif médical, pour la même indication que ce qui a été initialement revendiqué, par rapport à la RTUP qui reste le gold standard, mais aussi face aux alternatives déjà mises sur le marché pour lesquelles vous avez été amenés à statuer par le passé. Nous sommes à votre disposition pour toute question.

M. le Pr AMABILE.- Merci beaucoup pour cette présentation et pour avoir tenu le temps qui vous était imparti. Nous allons passer au temps des questions. Avez-vous des questions dans la salle ou à distance ? Je ne vous ai pas précisé qu'un certain nombre des experts sont présents dans la salle à la HAS et d'autres sont à distance. Nous allons commencer les questions.

M. le Pr DE KERVILER.- Bonjour, j'ai une question pour Marc-Olivier. Quel est le positionnement par rapport à l'embolisation de prostate, qui a également peu d'effet sur l'éjaculation, les fonctions érectiles, etc.

M. le Pr TIMSIT.- C'est vraiment l'alternative. Comme tu le sais, à l'HEGP, les radiologues ont pas mal d'expérience sur l'embolisation. C'est très efficace sur les gros volumes prostatiques. C'est vrai que les petits volumes prostatiques, c'est un peu le cœur de cible, puisqu'avec l'iTIND on peut aller jusqu'à 80 centimètres cubes, mais pour les petites prostates avec des cols obstructifs et des prostates de 40 ou 50 centimètres cubes, ce sont plutôt des patients qui sont récusés sur l'embolisation parce qu'il n'y a pas assez d'hypertrophie. Ce sont vraiment ces patients-là.

On a peu d'éjaculations. On ne peut pas dire qu'il n'y en a pas, il y en a assez peu avec l'embolisation. On est sur environ 5 % à 7 % sur la série qui avait été publiée, mais c'est sur ces petits volumes prostatiques qui sont récusés, qui sont des non-indications d'embolisation.

M. le Pr AMABILE.- Jean-Charles ?

M. le Dr MIKAELIAN.- Je vous remercie pour cette présentation qui est très claire. J'ai bien vu et entendu vos questions et votre argumentaire, mais je n'ai pas de questions supplémentaires à poser.

M. le Pr AMABILE.- J'avais quelques petites questions. En quoi consistait la procédure SHAM ?

M. MORIAN.- Elle consistait à l'insertion d'une sonde urinaire.

M. le Pr AMABILE.- En post-opératoire, Monsieur Timsit nous a dit que dans la suite de l'implantation, les patients sentent le dispositif. Cela veut dire que le malade sait s'il a eu ou pas le dispositif, en termes de gêne.

M. le Pr TIMSIT.- Oui, d'autant plus que quand on laisse le dispositif en place, il y a un petit fil qui dépasse et qui est scotché avec un strip sur l'extrémité de la verge et ils le voient. Cela ne peut pas être en aveugle, effectivement. Encore une fois, en lecteur externe, parce que je n'ai pas du tout participé aux études, comme le critère est le score IPSS qui évalue beaucoup la pollakiurie, les troubles du remplissage, il faut bien comprendre que quand on évalue à 3 mois l'IPSS, on évalue sur un instant t ce qu'il s'est passé sur le mois précédent ou les deux mois précédents.

Comme les critères des effets secondaires pendant la pose du dispositif sont les mêmes que le score IPSS, forcément, quand on a le SHAM, si vous faites une enquête à 1 mois, on peut même imaginer que les patients qui ont le dispositif ont un moins bon score IPSS que le SHAM parce qu'ils ont eu, au cours du mois écoulé, un épisode impérieux de gêne, etc. C'est ce que je voulais dire par là par rapport à cette évaluation. C'est pour cela que ce qui nous intéressait beaucoup quand on nous a proposé le dispositif, ce sont des résultats à 1 an, parce que c'était ça la demande de nos malades et je trouvais cela pertinent que ce soit le cocritère principal de l'étude.

Mme le Dr HIDDEN LUCET.- Vous parlez à la fois de sonde urinaire et votre argumentaire est de dire que pour le SHAM, il y a eu de bons résultats parce qu'il y avait un cystoscope qui est rigide, si j'ai bien compris. Pour cela, je voudrais bien une précision. Quand vous faites le SHAM, est-ce uniquement une sonde urinaire ou utilisez-vous le cystoscope aussi ?

M. PAGE.- Il y a bien un cystoscope qui est utilisé, d'où ce soulagement et cette dilatation que l'on imagine facilement au niveau anatomique, qui fait qu'il y a ce soulagement et ce traitement temporaire, à 2 ou 3 mois, des symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate. C'est une très bonne remarque. Il y a bien un cystoscope rigide.

M. le Pr AMABILE.- Sarah Zohar ?

Mme le Dr ZOHAR.- Je reviens sur vos doubles critères. Sur quel critère était basé le calcul du nombre de sujets nécessaires de cette étude ?

M. MORIAN.- Les deux critères.

Mme le Dr ZOHAR.- Non, il y a un critère qui permet un calcul. En termes statistiques, quand on fait un calcul de nombre de sujets nécessaires, on utilise une estimation de ce qu'on pense par rapport à un bras contrôle. Sur quel critère cela a-t-il été fait ?

M. PAGE.- C'est une question qui est évidemment pertinente. Je vais me tourner vers Hadrien Meunier. Je ne sais pas si tu as des éléments pour répondre sur des éléments statistiques sur l'étude.

M. MEUNIER.- Non. Parlez-vous de l'étude MT06 ou MT03 ?

Mme le Dr COSTAGLIOLA.- MT03.

M. MEUNIER.- Benoît ou Olivier, je ne sais pas si vous avez le protocole sous les yeux.

M. PAGE.- J'avais le protocole MT06 au cas où, je vais regarder si j'ai le MT03. Je suis navré, nous n'avions pas anticipé cette question.

M. le Pr AMABILE.- Nous allons vous laisser chercher.

Mme le Pr DULY-BOUHANICK.- En attendant, pour la dysfonction érectile, comment avez-vous évalué l'éjaculation antégrade ou rétrograde, les troubles sexuels chez les patients ? Vous dites qu'il n'y a pas de trouble, mais comment l'avez-vous évalué ? Y avait-il une échelle ? Était-ce un interrogatoire ?

M. PAGE.- Oui, il y a un interrogatoire qui a été posé avec des questions spécifiques. Autant, sur la partie IPSS, on a des questionnaires assez standards et reconnus de manière internationale, autant, sur ces questions-là, nous avons défini un questionnaire spécifique.

Mme le Pr DULY-BOUHANICK.- Qui était propre à l'étude, mais qui n'était pas international ou permettant d'être utilisé dans d'autres systèmes ?

M. PAGE.- Nous avons été relativement basiques avec deux questions assez directes sur le sujet.

Mme le Pr DULY-BOUHANICK.- J'ai une question pour Monsieur Timsit. Est-ce une question importante pour les patients ? Vous en parlent-ils spontanément après avoir eu ce dispositif ?

M. le Pr TIMSIT.- Ils ne nous en parlent pas spontanément dans le sens où nous leur demandons. Comme nous étions en début d'expérience, c'est vraiment quelque chose que nous avons recherché. L'éjaculation rétrograde est aujourd'hui la problématique majeure des patients qui souffrent d'une hypertrophie de la prostate.

Comme je l'ai dit, comme les médicaments inhibent les muscles, il y a aussi un orgasme qui est modifié en plus de ce que l'on appelle l'éjaculation rétrograde, mais qui, en réalité, n'est pas tout à fait rétrograde.

Aujourd'hui, sur les stratégies chirurgicales, et c'est pour cela que l'embolisation s'était positionnée à un moment donné, la question est de savoir comment proposer à des patients jeunes de préserver cela. Ce n'est pas l'enjeu à 75 ans même si je ne dis pas qu'à 75 ans il n'y a pas de sexualité, mais la préservation de l'éjaculation est un peu moins un enjeu ou une demande de nos malades, mais encore une fois, la problématique, pour nous, ce sont les patients jeunes qui ont des symptômes sur une petite prostate.

Pour eux, l'incision cervicoprostatique comme la résection de la prostate quand on les propose, ont cet élément bloquant qui est cette probabilité d'éjaculation rétrograde plus ou moins importante et en tout cas que l'on ne peut jamais exclure. Il est assez rare pour nous d'avoir quelque chose qui soit à 0 % ou pour lequel c'est un non-événement pour pouvoir le proposer aux malades sans avoir cette problématique.

Sinon, cela veut dire pour les patients un CECOS que l'on doit faire avant, etc. Quand on leur fait une incision cervicoprostatique, ce n'est pas un grand pourcentage, ce sont 10 % ou 15 %, mais cela veut dire que ceux qui ont un souhait de paternité et qui sont en âge de procréer sur la PMA en France doivent faire un CECOS avant.

Mme le Pr DULY-BOUHANICK.- Est-ce que les petites prostates, c'est chez des gens plus jeunes ?

M. le Pr TIMSIT.- Très souvent, oui. Dans l'ensemble de l'application, le fait qu'on essaie de le faire en ambulatoire voire de le faire en consultation, pour l'exérèse, etc., le fait de préserver l'éjaculat, d'avoir un effet, j'imagine bien qu'on repousse dans le temps une prise en charge.

J'imagine qu'à 5 ou 10 ans, les patients auront probablement besoin d'un traitement ou de reprendre des médicaments, donc on voit bien qu'on s'adresse à une cohorte de patients de 45 ou 50 ans, qui ont des symptômes et qui ne veulent pas avoir un traitement un peu mutilant ou qui ne veulent pas avoir un dispositif en place. On n'a pas envie de laisser à 50 ans un implant définitif pour 10 ou 15 ans. C'est cette cohorte de patients, en tout cas pour nous, qui semble être la cible idéale.

Mme le Pr DULY-BOUHANICK.- D'accord, donc on gagne du temps. Merci.

Mme le Dr COSTAGLIOLA.- Entre temps, j'ai la réponse à la question sur le calcul du nombre de sujets nécessaires. Cela détaille un objectif pour chacun des deux coprimaires, et cela dit qu'on s'attend à avoir une différence de 4 points sur le critère primaire de jugement dans la comparaison versus SHAM à 3 mois et que pour cela, il faut inclure en tout 170 patients, alors que pour l'autre coprimaire qui est l'évolution à 12 mois, il fallait inclure 100 patients.

M. PAGE.- Je vous remercie pour ce complément de réponse.

Mme le Dr COSTAGLIOLA.- C'est ce qui est marqué dans le protocole.

M. PAGE.- En effet, c'est ce que je venais de récupérer auprès de mes collègues européens le temps de m'absenter.

Mme le Dr COSTAGLIOLA.- Le critère le plus exigeant était donc le critère à M3 et c'est celui qui n'a pas été atteint.

Mme le Dr ZOHAR.- Merci, Dominique.

M. le Pr AMABILE.- J'ai une dernière question. Il y a une vieille opération qui est l'incision cervicoprostatique. Comment se positionne iTIND par rapport à l'incision cervicoprostatique, et l'incision cervicoprostatique par rapport à la prise en charge globale des patients avec une hypertrophie de la prostate ?

M. le Pr TIMSIT.- C'est une excellente question. Je ne détiens pas une vérité, je vous fais part d'une expérience préliminaire. L'incision cervicoprostatique, on la propose aujourd'hui aux patients qui ont un peu le même profil que ce dont je parle pour l'iTIND, c'est-à-dire des patients jeunes qui ont une prostate qui n'est pas grosse, qui est obstructive.

Il y a aussi la maladie du col. C'est autre chose. Ce n'est pas un problème prostatique, c'est un problème vésical. Un col très serré, ce sont des patients pour l'ICP. Peut-être que l'iTIND marche, mais ils n'étaient pas dans les critères d'inclusion donc nous n'avons pas ce retour-là. Ce sont des patients uniquement pour l'ICP.

Sinon, les patients pour iTIND avec une petite prostate obstructive, etc., peuvent avoir une incision cervicoprostatique. Le problème c'est que l'incision cervicoprostatique a un risque hémorragique qui n'est pas nul. À partir du moment où on coupe le col, cela ne se fait pas en ambulatoire en France, c'est au moins un jour d'hospitalisation, voire deux, un peu comme une résection de prostate. On dit souvent aux malades « ce n'est pas parce qu'on coupe moins que cela saigne moins », parce que c'est là où il y a les artères, donc cela ne peut pas être en ambulatoire.

Même si le taux d'éjaculation rétrograde est relativement faible puisqu'on préserve la muqueuse postérieure, on les prévient toujours qu'il y a un risque non nul, un risque significatif, donc il faut que les patients aient accepté ce risque.

Ça c'est la balance avec iTIND, des patients qui sont à peu près les mêmes au départ, mis à part les maladies du col ou lobe médian. Ceux-là, on les fait en résection en ICP. Les autres, on peut les faire en iTIND avec un profil de tolérance qui est un peu différent. Je ne sais pas si j'ai été clair dans ma réponse, mais c'est un positionnement avec, au départ, des malades qui ont une symptomatologie similaire et des conditions locales qui ne sont pas tout à fait les mêmes, et surtout le risque hémorragique.

Par exemple, chez un patient sous anticoagulant, etc., on considère que l'ICP, c'est comme une résection de prostate avec l'arrêt des anticoagulants, etc., ce qu'on n'aura pas forcément du tout pour l'iTIND.

M. le Pr AMABILE.- Ma deuxième question est la suivante. Pourquoi comparez-vous cela à la RTUP plutôt qu'à l'incision cervicoprostatique ? Je vois bien que c'est moins morbide, mais en même temps, s'il y a deux opérations qui sont identiques, l'iTIND et la section du col, pourquoi avoir choisi la RTUP comme référence ? C'est une indication différente, si j'ai bien compris.

M. le Pr TIMSIT.- Je vous donne juste mon opinion, mais je vous laisse répondre parce que je ne connais pas l'étude. Dans l'incision cervicoprostatique vraie, on va juste sectionner le col. En réalité, on le fait pour les maladies du col.

Dans les petites prostates, on dit qu'on fait aussi une ICP, mais il est vrai qu'on la fait généralement avec une anse de résection et on fait souvent quelques copeaux de résection au niveau du col de la vessie. Quand on regarde, sur les ICP que l'on fait dans les hypertrophies de prostate, il y a souvent une mini-résection du col.

C'est vrai que cela fait un patchwork un peu hétérogène de procédures même si on la code « ICP » parce qu'on ne fait pas une vraie résection, et probablement qu'il y a des gens qui la codent « résection de prostate ». Il y a là-dessus une petite zone de flou liée au fait de dire « on résèque un peu le col ». Ce n'est ni une ICP ni une résection de prostate. Ça, c'est dans notre pratique.

Après, pour l'étude clinique et le comparateur, je vais laisser les gens d'OLYMPUS vous répondre.

M. PAGE.- Il est vrai que la RTUP reste le gold standard. Aujourd'hui, le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate est en train d'évoluer. Il y a eu l'arrivée des lasers pour les énucléations laser qui sont aujourd'hui en train d'avancer grandement. Nous nous sommes référés à ce qui fait aujourd'hui office de procédure de référence à l'heure où je vous parle.

M. le Pr AMABILE.- Merci beaucoup. Je crois que nous sommes arrivés au bout du temps des questions. Avez-vous des choses à ajouter ?

M. PAGE.- Nous vous remercions pour cet échange.

M. le Pr AMABILE.- Merci à vous d'être venus. Nous allons maintenant délibérer en dehors de votre présence.

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

M. le Pr AMABILE.- Je vous laisse vous exprimer. Avez-vous des questions ?

Mme le Dr ZOHAR.- Comme l'a dit Dominique — et c'est pour cela que je leur ai posé cette question pour les mettre devant la contradiction — le critère le plus exigeant n'est pas significatif et c'est la raison pour laquelle cela n'avait pas été retenu. Est-ce que ce critère est un critère très important ?

M. le Pr AMABILE.- Nous sommes d'accord que le critère le plus exigeant est sur les résultats à 3 mois ?

Mme le Dr COSTAGLIOLA.- Oui, en comparaison du SHAM. Il y a un critère, le premier coprimaire, qui est de savoir quelle est la variation du score en comparaison du dispositif versus le SHAM. Là, on ne voit pas de différence. Ils ont bien sûr oublié d'en parler. L'autre critère, c'était, uniquement dans le bras avec le dispositif, de savoir ce qu'il en est à 12 mois.

On n'a pas ce qui s'est passé dans le bras SHAM à 12 mois.

M. le Pr AMABILE.- Oui. Ça, c'est incroyable.

Mme le Dr COSTAGLIOLA.- Ce n'était pas prévu au protocole et maintenant, ils viennent nous dire, y compris cliniquement – et je peux l'entendre – « à trois mois on n'a pas forcément encore

complètement récupéré ». Mais alors, il fallait avoir un critère à 12 mois et qu'ils comparent avec le groupe randomisé, parce que sinon, c'est comme si on avait fait une étude ouverte, ce n'est pas le même niveau de preuve, y compris pour réclamer une ASA IV.

Il y a un petit souci dans la façon dont ils choisissent de ne se focaliser que sur ce qui est significatif et pas sur ce qui ne l'est pas. Personne ne les a obligés à prendre comme coprimaire la comparaison avec l'autre groupe à 3 mois. Si 3 mois n'était pas le bon temps, il fallait prendre 6 mois. Il ne fallait pas venir me dire que tout va bien.

Le chef de projet, pour la HAS.- Il y a des avis qui ont déjà été repartagés sur ce qui a été dit concernant la hiérarchie des critères primaires. J'ai repris leurs diapositives et effectivement, dans le protocole, il y a un moment où cela apparaît sous forme de bullet point au moment de la description des critères. Cependant, un peu plus loin, au moment de la description des analyses statistiques prévues, ils parlent bien de « hierarchy order » et ce pour garder un risque alpha global à 5 % puisque chaque critère est analysé avec un risque à 5 %. Si, le critère à 3 mois a donc bien été analysé avant le critère à 12 mois.

Ensuite, l'analyse des répondeurs a été demandée, acceptée et publiée par la FDA. Elle est présentée dans le rapport, mais comme non-SAP donc comme non prévue au plan d'analyse statistique, dans les analyses additionnelles. Je vous ai mis ici en vert ce qu'il y a dans le rapport.

On voit les chiffres de 78,6 % et 60 % de répondeurs à trois mois avec 0,03 % de p value, qui correspond à ce qui est dans l'article que je ne vous ai pas présenté. En fait, l'analyse de répondeurs est le seul critère de jugement principal qui est présenté dans l'article. Cela nous plus, il n'en a pas été question. Je trouve que l'article est assez trompeur dans la mesure où ils ont changé le critère de jugement principal.

Mme le Dr COSTAGLIOLA.- L'article ne décrit pas le critère de jugement principal.

Le chef de projet, pour la HAS.- Ils ont changé le calcul du nombre de sujets nécessaires dans l'article, donc je m'étais basé uniquement sur les résultats du rapport dans les documents qui ont été fournis. Les 12 mois, nous vous en avons parlé.

Ensuite, concernant leur argumentaire qui dit qu'ils ont eu un résultat meilleur qu'attendu dans le bras SHAM, ils vous montrent là des comparaisons externes. Nous n'avons aucune idée des caractéristiques des populations à l'inclusion pour ces autres études, mais nous voyons par exemple quand même qu'à baseline, on n'avait pas tout à fait le même niveau du score IPSS, ce qui peut aussi expliquer pourquoi les résultats dans le bras SHAM ont été différents.

Ensuite, sur les histoires de données manquantes, l'objectif de ce qui était écrit dans l'avis, c'était uniquement de dire que l'on constate qu'il y a eu 30 % et 34 % de données manquantes dans les deux bras de l'étude, à 3 mois, sur le critère de jugement principal. Ils l'ont géré d'une manière ou d'une autre et on peut en discuter, mais concrètement, il y a quand même eu un nombre de données manquantes important.

Je termine avec les recommandations professionnelles. Ils sont revenus dessus. Je tiens à attirer l'attention sur le fait que, dans ces recommandations, sur l'étude randomisée dont il est question, ils citent les résultats de la publication, donc avec un critère de jugement qui n'est pas ceux prévus

au protocole et qui est significatif alors que, dans le rapport d'étude, le vrai critère de jugement principal comparant à SHAM n'est pas significatif. C'est tout ce que je voulais préciser.

M. le Pr AMABILE.- Pascal ?

M. SELLIER.- J'étais intrigué par ce qu'a dit Monsieur Timsit. Il semble que l'arrêt d'une éjaculation rétrograde soit plus courant avec ce dispositif. J'aimerais avoir l'avis des urologues pour savoir s'ils ont des informations. Il parle des hommes de la cinquantaine, ce qui est assez compréhensible, et à 90 ans c'est peut-être moins évident, mais cela peut-il être confirmé ou conforté d'après votre expérience ?

M. le Dr MIKAELIAN.- Pour répondre à cette question, je pense que tout l'enjeu de ce que l'on va appeler les techniques miniinvasives de traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate tourne non seulement autour de cette question de la préservation de la sexualité, mais aussi accessoirement de la lourdeur du geste, l'anesthésie ou pas, l'hospitalisation ou pas, la présence d'une sonde.

C'est vraiment l'objectif de ces techniques et celle-là n'est probablement pas loin de répondre à cet objectif. Après, toute la question que je me pose sur ce dossier, ce n'est pas tellement le caractère miniinvasif, puisqu'on a probablement l'impression qu'ils cochent toutes les cases, mais l'efficacité. Le débat est peut-être moins urologique que méthodologique, mais à partir des données que l'on a, peut-on quand même avoir quelques arguments pour dire que c'est efficace et plus efficace qu'un aller-retour avec une sonde ?

M. le Pr AMABILE.- Hubert ?

Monsieur GALMICHE, pour la HAS.- J'aurais voulu que le chef de projet puisse rappeler à la commission la raison pour laquelle nous n'avons pas retenu l'étude MT06. Ils en ont parlé dans leur exposé et nous n'en avons pas beaucoup reparlé. Je crois que les choses étaient bien claires dans l'avis, mais cela vaut le coup de le rappeler à la commission.

Le chef de projet, pour la HAS.- L'étude MT06 était une étude prospective, multicentrique, non comparative, qui de toute façon ne permettra pas de répondre aux questions que l'on peut se poser sur la comparaison versus SHAM ou autre.

Il s'agit d'une publication d'analyse intermédiaire. Je n'avais que la publication et la méthodologie de l'étude ne précisait pas si l'analyse intermédiaire était prévue au protocole. Aucun calcul de nombre de sujets nécessaires n'était présenté dans cet article. Les critères n'apparaissaient pas comme hiérarchisés non plus dans cette étude, donc il était difficile d'en tirer quelque chose en sachant qu'il y avait, en dehors de l'étude MT03 qui est l'étude randomisée, l'étude MT02 qui a été retenue, qui est aussi prospective, multicentrique non comparative et qui a inclus, de mémoire, 81 patients, donc de toute façon plus de patients que les patients disponibles dans l'analyse intermédiaire où il y avait 70 patients.

M. le Pr AMABILE.- Merci pour ces précisions. Est-ce clair pour tout le monde ? Avez-vous d'autres questions à discuter sur cette audition ? Béatrice ?

Mme le Pr DULY-BOUHANICK.- Je reste un peu sur ma faim parce que c'est vrai que le critère principal du cocritère est négatif, il n'y a pas de différence. Quand on regarde les

recommandations, ils sont quand même situés dans les recommandations internationales. Je ne peux pas imaginer que les experts de ces recommandations soient des gens complètement à côté de la plaque.

Mme le Dr COSTAGLIOLA.- Ils n'ont lu que l'article.

Mme le Pr DULY-BOUHANICK.- Oui, mais, pour avoir fait des recommandations, on n'a jamais les protocoles d'étude. C'est ce qui m'ennuie un peu, mais c'était une remarque annexe. Si on touche des gens plus jeunes et qu'on évite les troubles sexuels, et qu'après tout on peut après faire quelque chose si cela ne marche pas, je me dis qu'on gagne du temps.

Le chef de projet, pour la HAS.- Je voudrais préciser une dernière chose. Le dossier qui a été fourni initialement ne contenait que les publications. Il se trouve que j'ai demandé de manière fortuite pour une autre raison le protocole et le rapport parce qu'il y avait quelque chose que j'avais du mal à comprendre dans la publication et j'ai constaté, à ma grande surprise, qu'il y avait une discordance importante entre la publication et le rapport. Manifestement, pour avoir lu les trois recommandations en question, les chiffres cités dans l'étude sont ceux de la publication et pas les chiffres du rapport.

M. le Pr AMABILE.- S'il n'y a plus d'autres commentaires, je pense que nous pouvons passer au vote. Je vais vous demander si nous maintenons le projet d'avis du 5 décembre ou si nous changeons, ce qui éventuellement entraînera un nouveau vote. Nous allons commencer par voter en salle puis à distance.

(Il est procédé au vote.)

Résultat du vote :

Maintien de l'avis : 12 voix

Non-maintien de l'avis : 4 voix

Abstention : 5 voix

Mme MARGUERITE, pour la HAS.- C'est un maintien.

M. le Pr AMABILE.- C'est un maintien de l'avis.