



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 12 mars 2024

CNEDiMTS

Du 12 mars 2024

Examen - Demande d'inscription (titre V) ICEFORCE 2.1 CX 90 , Aiguille de cryoablation (7286) ICEPEARL 2.1 CX 90 , Aiguille de cryoablation (7287) ICEROD 1.5 CX 90 ET ICEROD 1.5 MRI 90 , Aiguilles de cryoablation (7288) ICESEED 1.5 90 ET ICESEED 1.5 MRI

1. Examen - Demande d'inscription (titre V) ICEFORCE 2.1 CX 90°, Aiguille de cryoablation (7286) ICEPEARL 2.1 CX 90°, Aiguille de cryoablation (7287) ICEROD 1.5 CX 90 ° ET ICEROD 1.5 MRI 90°, Aiguilles de cryoablation (7288) ICESEED 1.5 90° ET ICESEED 1.5 MRI 90°, Aiguilles de cryoablation (7289) ICESPHERE 1.5 CX 90°, Aiguille de cryoablation (7290) BOSTON SCIENTIFIC SAS

M. LE GRALL, Président.- Je vous propose que l'on passe à l'examen de la demande d'inscription d'aiguilles de cryoablation ICEFORCE par Boston Scientific. Il y a cinq types.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour. Nous allons voir une demande d'inscription sur la LPPR de 7 aiguilles de cryoablation ICE de la société Boston, associée à une demande de création de deux actes. C'est le premier dispositif de cette catégorie que nous voyons, c'est pour cela que le Docteur Hajjaji va nous faire une courte présentation.

M^{me} le D^r HAJJAJI.- Merci. On m'a demandé d'apporter quelques éléments pour éclairer la discussion sur ce dossier, donc je vais vous parler de principes généraux concernant les tumeurs desmoïdes et la cryoablation. Ce sont des tumeurs un peu particulières qui sont des proliférations de myofibroblastes. C'est une pathologie rare dont l'étiologie n'est pas très bien connue, qu'on rapporte à certains facteurs comme des facteurs hormonaux et parfois des facteurs génétiques, comme la polypose familiale. Dans la grande majorité des cas, on a affaire à des tumeurs sporadiques. Elles sont très rares parce qu'on a environ 300 cas par an en France, avec un âge médian de 37 ans, mais cela peut toucher tous les âges, y compris les enfants. Les deux tiers des patients concernés sont des femmes jeunes et la taille tumorale médiane est d'environ 7 cm, mais c'est pareil, c'est très variable.

J'ai mis des photographies et des images d'imagerie IRM scanner pour illustrer. Les sites anatomiques concernés, dans plus de 80 % des cas, il s'agit de tumeurs qui ne sont pas intra-abdominales, c'est-à-dire que cela peut concerner la tête et le cou dans 6 % des cas, le tronc dans 28 % des cas, la paroi abdominale – on n'est pas dans l'abdomen, on est à la surface, c'est non intra-abdominal – dans 17 % des cas, l'intérieur de la cavité abdominale dans 11 % des cas, les fesses, les membres. Il peut y avoir plusieurs sites touchés à la fois. Le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic est en général de plusieurs mois.

Elles ont la particularité et la complexité d'évoluer de façon imprévisible. Elles peuvent rester stables pendant des années, elles peuvent aussi régresser spontanément, cela a été rapporté dans 20 à 30 % des cas. Elles peuvent malheureusement aussi progresser. Le pronostic est, pour cette raison, très variable. Cela dépend de la localisation et du profil évolutif qui n'est pas prédictible. L'évolution est essentiellement loco-régionale, c'est là qu'on a un enjeu. Les métastases sont rares. Les rechutes locales sont fréquentes, cela a été rapporté aussi dans 70 % des cas. Et le risque de mortalité pour les formes qui nous intéressent dans l'indication, c'est-à-dire non intra-abdominale, le risque est faible. Par contre, il y a une morbidité associée importante. Il y a également un impact psychologique que vous pouvez imaginer assez facilement en fonction de la taille de ces masses.

C'est une maladie qui se diagnostique par de l'imagerie, idéalement IRM scanner. Elle doit être confirmée par une biopsie et le tableau clinique, du fait de la localisation et du profil évolutif, est très variable. Elles peuvent rester asymptomatiques très longtemps et lorsqu'elles deviennent progressives, vu l'aspect et la localisation, vous imaginez bien que cela peut générer des douleurs, des impotences fonctionnelles, des compressions, par exemple nerveuses, des occlusions, des perforations, etc.

La prise en charge, comme elles sont très rares et très complexes par nature, est réservée à des centres experts et des équipes pluridisciplinaires. La première option de traitement, c'est de ne rien faire et d'observer. Et lorsqu'on les prend en charge pour les formes progressives et/ou symptomatiques, les options possibles sont la chirurgie, avec des risques de morbidité évidents, des traitements médicaux, de la radiothérapie ou des techniques d'ablation qui concernent le dossier d'aujourd'hui, qui est une technique parmi d'autres.

Pour apporter un éclairage à la commission sur l'aspect du comparateur, j'ai repris deux types de recommandations internationales, les recommandations européennes de l'ESMO et celles du NCCN, les recommandations américaines. Je laisse le soin à la chef de projet, qui a très bien détaillé toutes les recommandations, en particulier celles du contexte français, de les présenter. Pour illustrer mon propos, l'ESMO en 2017 recommandait, lorsqu'on faisait le diagnostic de cette tumeur, donc d'avoir une surveillance active pendant un an ou deux. Si la maladie reste stable, ne rien faire de plus. Si la maladie régresse, on fait encore moins de choses. Par contre, si la

maladie progresse, en 2017, on disait d'attendre encore trois progressions successives avant de faire quelque chose.

Ce quelque chose, en 2017, était détaillé par types de localisation. J'ai entouré en orange ce qui représente l'indication concernée, c'est-à-dire tout ce qui est non intra-abdominal. Il y a un mix entre chirurgie en rose et approche médicale en bleu. À l'époque, tout le reste, y compris les techniques d'ablation, radiofréquence et autres, étaient considérées comme en investigation et la cryoablation était déjà citée.

En 2021, il n'y a plus eu cette tentative de définir une stratégie précise par type de localisation parce que c'est très localisation dépendant. La seule chose retenue en 2021 par les SMO était de dire que la stratégie optimale doit être discutée au cas par cas de façon pluridisciplinaire. On voit apparaître, en 2021, les indications possibles d'utilisation d'une cryoablation percutanée pour les cas extra-abdominaux, au même titre que les autres thérapeutiques que j'ai mentionnées tout à l'heure.

Pour la NCCS, recommandations de 2023, on est à peu près sur la même approche, c'est-à-dire observé aussi longtemps qu'il est possible et qu'il est cliniquement possible, c'est-à-dire un patient qui n'est pas symptomatique ou il n'y a pas de risque de complications évidentes vu la localisation. Lorsqu'il y a une prise en charge à proposer autre que la surveillance active, cela doit être basé sur la situation clinique du patient, sur ses préférences également. Il faut que ces options soient discutées en réunion multidisciplinaire. L'ablation est proposée au même titre, sans ordre de préférence, chirurgie, traitements médicaux, ablation, radiothérapie. C'est une discussion de RCP.

Pour l'aspect des traitements médicaux, j'insiste un tout petit peu sur ce point-là parce qu'il y a une notion de nombre de lignes qui apparaît dans le dossier. Aujourd'hui, nous avons à disposition un certain nombre de traitements. La plupart de ces traitements sont soit de la chimiothérapie, soit des thérapies ciblées qui ne sont pas spécifiques à ce type de tumeur. Le seul traitement relativement spécifique, c'est le Nirogacestat qui a aujourd'hui une autorisation uniquement dans le cadre d'un accès compassionnel en France. C'est la seule molécule spécifique de ces tumeurs desmoïdes qui a montré un bénéfice en termes de survie sans progression. Sinon, tout le reste

sont des molécules qu'on utilise déjà dans d'autres pathologies. Tout ça pour dire qu'il n'y a pas de recommandations claires sur un nombre précis ou un ordre précis d'utilisation de ces traitements médicaux. Cela dépend de la discussion de RCP, de l'état du patient. Certains patients ne pourront pas recevoir certains traitements parce qu'ils ne sont pas en état de recevoir de la chimiothérapie typiquement. Il n'y a pas de nombre de lignes très clairement définies, même si en général, les experts disent deux, mais ce n'est pas noté dans le marbre.

Les recommandations américaines incluent la cryoablation dans ces différentes techniques, mais aussi la radiofréquence, etc. Ils recommandent de choisir cette technique d'ablation en fonction de la taille tumorale, du site anatomique, des autres organes critiques adjacents, et de réaliser cette ablation pour qu'elle puisse inclure toute la lésion et également une marge. Ils insistent sur le fait que ce serait bien d'avoir des techniques dermo-protectrices pour essayer de limiter les complications au tissu adjacents. Ils insistent sur le fait que cela reste une discussion multidisciplinaire pour identifier les profils de patients qui peuvent bénéficier de ce type d'approche d'ablation générale.

Ce dont on va discuter et ce que la chef de projet va présenter, c'est une technique de cryoablation percutanée. Les aiguilles qui sont dans le dossier sont des circuits clôt dans lesquels circulent des gaz à haute pression, l'objectif étant de générer, dans ces aiguilles, des cycles de refroidissement et de réchauffement. Le refroidissement va permettre de créer des cristaux intracellulaires à des températures d'environ -20°C ou -25°C qui vont congeler les cellules et ce qui va les détruire, c'est le réchauffement induit. On va générer un œdème dans ces cellules par ce réchauffement avec un éclatement des cellules qui va les détruire. Il faut plusieurs cycles de refroidissement et de réchauffement pour obtenir cet effet de destruction.

L'avantage, c'est que le radiologue interventionnel, puisque c'est lui qui utilise ce type d'approche, qui travaille avec ces aiguilles-là, peut contrôler, sous imagerie, le positionnement des aiguilles. Vous avez deux images de scan qui montrent où sont placées les aiguilles dans des tumeurs de la paroi abdominale. Il peut aussi contrôler la taille du glaçon généré pour s'assurer que cela correspond à la zone tumorale et à la marge, et le guider aussi par rapport aux structures voisines pour essayer de limiter les complications. Apparemment, il y aurait des avantages avec moins de douleurs que les approches d'hyperthermie de type radiofréquence. Cela pourrait, à

plus long terme, stimuler l'immunité, cela a été évoqué.

Comme inconvénient, il y a des effets inflammatoires. Le cryo-choc est très rare, mais ce sont plutôt des œdèmes et des douleurs. Il y a des complications majeures peu fréquentes (hémorragie, nécrose, fistule). Il faut aussi que la salle de radiologie interventionnelle puisse stocker les gaz.

On peut utiliser une aiguille comme on peut en utiliser plusieurs, c'est ce qui est représenté sur la photo complètement à gauche, il y en a trois, pour couvrir toute la zone tumorale. La taille tumorale n'est pas une limite en soi pour l'utilisation de cette technique.

M. LE GRALL, Président.- Merci beaucoup. Je vous repasse la parole.

Une chef de projet, pour la HAS.- Merci beaucoup, Docteur Hajjaji. Je reprends avec la description des aiguilles. C'est une gamme qui se compose de cinq aiguilles dites standards non IRM compatibles. On retrouve l'aiguille ICEFORCE, ICEPEARL, ICEROD, ICESPHERE et ICESEED. Elles s'utilisent toutes avec le générateur Visual Ice ou Ice FX. Elles sont introduites dans la tumeur sous un guidage scanographique. Il y a également deux références d'aiguilles IRM compatibles, ICESEED 1.5 MRI90 et ICEROD 1.5 MRI90 qui s'utilisent avec le générateur Visual Ice MRI. L'introduction de ces aiguilles se fait sous guidage IRM. Elles ont donc la particularité d'avoir une tige en alliage nickel chrome.

À noter que toutes ces aiguilles sont à usage uniques. Elles sont composées d'une pointe tranchante, d'une tige métallique, d'une poignée avec un code couleur, d'un tube à gaz et d'un connecteur. Comme vous pouvez le voir sur la diapositive, elles sont toutes coudées pour faciliter la réalisation, que ce soit sous guidage scanographique ou IRM.

Chaque type d'aiguille est associé à une forme, un abaque de dimensions et d'isotherme de la boule de glace produite qui lui est propre. La différence entre chaque type d'aiguille, donc entre chaque forme et dimension de boule de glace produite, sera fonction du diamètre de l'aiguille et de la boule de glace et de la longueur thermique.

Comme l'a dit Madame Hajjaji, l'agent cryogénique utilisé est l'argon. Il va circuler à l'intérieur des aiguilles et sa décompression brutale, donc son passage de 300 bars à 1 bar, va entraîner une chute de température dans le tissu pouvant aller jusqu'à -40°C, c'est ce qu'on appelle l'effet

Thompson-Joule. Au niveau de tumorale, une boule de glace va se former en englobant la tumeur. Si plusieurs aiguilles sont utilisées en simultané, cela va créer une synergie, donc toutes les boules de glace vont fusionner entre elles. Au niveau intracellulaire, l'eau intracellulaire va être congelée, ce qui va provoquer une brutale augmentation du volume de la cellule, donc une lyse membranaire qui va conduire à la mort cellulaire. C'est le cycle de congélation.

Par la suite, un cycle de réchauffement des aiguilles est effectué, soit par une résistance électrique incorporée dans le corps des aiguilles pour toutes les aiguilles non-IRM compatibles et qui ont la dénomination CX, soit par la circulation et la décompression d'un autre gaz, l'hélium à haute pression également dans l'aiguille. Cela concerne uniquement les aiguilles IRM compatibles et l'aiguille ICESEED 1.5 90. L'ablation du tissu est ainsi réalisée par la répétition de cycles de congélation/décongélation, les deux états contribuant à la destruction des cellules tumorales. Plusieurs cycles de congélation/décongélation sont généralement nécessaires, en moyenne deux, pour détruire intégralement le tissu ciblé.

Cette demande d'inscription concerne l'indication : tumeur desmoïde symptomatique et/ou évolutive malgré un traitement médicamenteux approprié à l'exclusion des tumeurs intra-abdominales. Je me permets de revenir sur le terme intra-abdominal qui peut être défini comme les tumeurs rétropéritonéales et mésentériques. La firme revendique une amélioration du service attendu de niveau I, donc majeur, par rapport à l'absence d'alternative thérapeutique. Cette demande d'inscription est associée à la création de deux actes :

- destruction de tumeur desmoïde par cryoablation, par voie transcutanée, avec guidage scanographique ;
- destruction de tumeur desmoïde par cryoablation, par voie transcutanée, avec guidage remnographique (IRM)

La firme propose les modalités de prescription et d'utilisation suivantes, je reviendrai dessus en cas de service attendu voté suffisant.

Concernant les éléments de preuve, concernant les données non spécifiques, au total, six recommandations ont été retenues, ainsi qu'une méta-analyse de Vora et collaborateurs.

Concernant les recommandations, j'ai cherché à synthétiser la place de la cryoablation dans ces

recommandations. D'après le Groupe sarcome français et italien et le consensus européen, dans les recommandations publiées respectivement en 2014 et 2017, ils indiquaient que la cryoablation semblait efficace sur les tumeurs extra-abdominales de petite et de moyenne taille et, ici, la cryoablation était considérée comme un traitement alternatif aux autres traitements existants, mais sans aucune notion de ligne, sans aucun grade, ni recommandation officielle.

En 2020, le *Desmoid Working Group* ne mentionnait pas la cryoablation dans ses recommandations. En 2021, l'ESMO et en 2023, les recommandations américaines du NCCN indiquaient que la cryoablation était une option pour les localisations extra-abdominales et précisait également que la décision devait se faire en RCP. Là encore, aucune ligne n'était mentionnée. En 2022, les recommandations françaises du Thésaurus national de cancérologie digestive indiquaient que la cryoablation était une option thérapeutique en cours d'évaluation dans les tumeurs de la paroi abdominale accessibles à un traitement percutané. Je vais revenir sur les recommandations françaises puisque le Thésaurus précisait par ailleurs que la cryoablation est proposée aux patients avec des tumeurs desmoïdes accessibles à un traitement percutané habituellement résistantes au traitement médical, en précisant après deux lignes de traitement, en cas de progression tumorale et/ou symptomatique.

Pour faire un bilan global des recommandations, elles s'accordent toutes pour dire que le choix du traitement doit être discuté en RCP, j'insiste pour dire RCP spécialisé. Elles placent toute la surveillance active, également appelée *wait and see*, en première intention lorsque la tumeur est non progressive et non symptomatique. Sinon, bien qu'elle soit non strictement convergente et qu'elles évoluent le temps avec des différences interrégions, la cryoablation est néanmoins mentionnée comme une option, comme une alternative aux autres traitements existants. Elles sont unanimes, elle est non recommandée pour les tumeurs intra-abdominales.

Concernant la méta-analyse de Vora et collaborateurs, son objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la cryoablation dans le traitement des tumeurs desmoïdes. C'est une méta-analyse qui a été réalisée selon la méthode PRISMA, les critères de jugement n'étaient pas hiérarchisés, n'étaient pas clairement définis non plus. Elle a inclus un total de neuf études, dont huit à collecte rétrospective des données. Elle comprenait un total de 214 patients avec 234 tumeurs desmoïdes extra-abdominales qui ont subi un total de 282 procédures de cryoablation.

Les aiguilles ICE de Boston ont été utilisées dans sept des neuf études retenues dans cette méta-analyse. Les localisations de tumeurs les plus fréquentes étaient les membres inférieurs et supérieurs à 34 %, le thorax à 21 %, la ceinture pelvienne à 15 %. Au total, parmi ces 214 patients, 191 ont subi une cryoablation après au moins un échec d'un traitement de première attention. Les traitements antérieurs pouvaient être la chirurgie, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, la chimiothérapie, la radiothérapie, les modulateurs sélectifs des récepteurs des œstrogènes ou les inhibiteurs de la tyrosine kinase. À noter que le nombre moyen d'aiguilles utilisées de manière concomitante par patient variait de 2,4 à 9,6 dans les études.

En termes de résultats, le taux poolé d'absence de progression de la maladie était de 85,8 % avec un indice d'hétérogénéité de 32,9 %. On est sûr d'une hétérogénéité modérée, sachant que ce taux poolé ne concernait que quatre des neuf études. En termes des taux d'événements indésirables majeurs et mineurs, ils étaient respectivement de 4,2 et 10,2 %, avec un indice d'hétérogénéité égal à zéro, donc nul. Les événements indésirables majeurs les plus fréquents portaient sur l'endommagement d'un nerf et sur des cas de rhabdomyolyse.

Concernant les données spécifiques, sur les neuf études fournies par l'industriel, seule l'étude CRYODESMO-01 de Kurts et collaborateurs a été retenue et analysée puisque les autres études étaient incluses dans la méta-analyse de Vora et collaborateurs.

Étude CRYODESMO-01

L'étude CRYODESMO-01 avait pour objectif d'évaluer la cryoablation chez 50 patients atteints d'une tumeur desmoïde extra-abdominale, évolutive malgré un traitement médical préalable avec un suivi jusqu'à 12 mois. C'est une étude multicentrique française à collecte prospective des données menée dans le cadre d'un programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) de 2014. Les critères d'inclusion comprenaient les patients de 18 ans ou plus avec une tumeur desmoïde extra-abdominale. Il fallait que la tumeur soit évolutive après avoir eu recours à au moins deux lignes de thérapies médicamenteuses adéquates, comprenant le tamoxifène, des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou la chimiothérapie, qu'il y ait un handicap fonctionnel et/ou une douleur induite par la tumeur. Enfin, il fallait que cette tumeur soit non résécable ou

susceptible d'engendrer des séquelles importantes aux patients en cas de chirurgie.

Le critère de jugement principal était l'absence de progression de la maladie à 12 mois, celle-ci était contrôlée par IRM. Au total, 50 patients ont été inclus, avec une moyenne d'âge de 41 ans et 78 % de femmes. Il y avait un total de quatre centres en France. En termes de localisation, les tumeurs étaient majoritairement localisées dans les membres à 36 %, dans le thorax à 30 %, dans la paroi abdominale à 30 % et dans le cou à 4 %. À noter que la taille moyenne des tumeurs était de 209 cm³.

En termes de résultat, le taux d'absence de progression de la tumeur à 12 mois, évalué chez 42 patients, étaient de 85,8 %. Parmi ces 36 patients avec une absence de progression, 28,6 % ont eu une réponse complète, 26,2 %, une réponse partielle et 31 % ont vu leur tumeur se stabiliser, ce qui faisait un taux de réponse objectif de 54,8 %.

En termes de limites, c'est une étude non comparative et les résultats du critère de jugement principal ne portaient que sur 42 patients sur les 50 inclus. Je rappelle que ce sont des patients majeurs avec une tumeur desmoïde extra-abdominale, évolutive après au moins deux lignes de traitement médicales, dont les tumeurs étaient non résécables ou susceptibles d'engendrer des séquelles importantes en cas de chirurgie.

Étude CRYODESMO-02

J'en profite pour présenter l'étude en cours CRYODESMO-02 qui a pour objectif de comparer la cryoablation par rapport au traitement médicamenteux en cas de tumeur desmoïde évolutive après une période initiale de surveillance active. C'est une étude à collecte prospective des données, multicentrique, randomisée, comparative, française, dans 13 centres en France, financée dans le cadre d'un PHRC de 2018 et dont les critères d'inclusion sont les patients de 13 ans ou plus avec une tumeur desmoïde extra-péritonéale, avec une maladie progressive définie selon les critères mRECIST modifiés, après une période de surveillance active ou en augmentation significative des symptômes nécessitant une thérapie active. Il faut que la tumeur soit jugée accessible à la procédure de cryoablation. Cette étude est en cours de recrutement.

En termes d'événements indésirables, en termes de sécurité, ceux qui sont survenus dans l'étude CRYODESMO-01 étaient majoritairement de la douleur, des paresthésies atteintes neurologiques,

des œdèmes, des affections musculosquelettiques, des brûlures cutanées et quelques cas de rhabdomyolyse.

En ce qui concerne la matériovigilance, les données transmises par le demandeur rapportent, entre avril 2020 et décembre 2023, une incidence de 0,35 % en France, avec majoritairement des cas de gel de l'aiguille, de fuite de gaz ou d'air, de bruit audible au niveau de l'aiguille et de brûlure. En Europe, cette incidence était de 0,36 %, avec là encore une majorité de gel de l'aiguille, de fuite de gaz ou d'air, de formation insuffisante de glace, de bruit audible au niveau de l'aiguille et de brûlure. Dans le monde, cette incidence se monte à 0,50 %, avec de nouveau des gels de l'aiguille, des brûlures, des spasmes musculaires, des fonctionnements inattendus de l'aiguille et des dysfonctionnements de congélation de l'aiguille.

Par ailleurs, deux informations de sécurité ont été transmises à l'ANSM par le demandeur. La première portait sur un retrait de lots concernant les aiguilles ICEFORCE 2.1 CX et ICEPEARL 2.1 et iceberg. C'est un retrait de lots qui date de juin 2020, volontaire suite à un signalement de conséquences graves subies par un patient au cours d'une procédure, conséquences dues à une fuite de gaz à haute pression qui provenait d'une aiguille. Aucun décès n'a été signalé. La deuxième information portée sur un défaut de qualité concernant toute la gamme d'aiguilles ICE en novembre 2020. C'était une action de sécurité qui faisait suite à ces fuites de gaz et qui venait à rappeler les consignes de mode d'emploi.

Pour le présent dossier, nous avons sollicité deux experts externes à la commission, un radiologue interventionnel spécialisé en oncologie, le Docteur Pouvelle, et un oncologue spécialisé dans l'étude SUMOU, le Professeur Jean-Yves Blay.

Rapport du Docteur Pouvelle

En termes d'avantages théoriques sur les aiguilles de cryoablation ICE, il indique que la technique de cryoablation est peu douloureuse, permettant des traitements sous sédation. La visualisation du glaçon sous le guidage scanner permet une bonne appréciation des marges d'ablation et de la proximité des structures à risque, en citant les nerfs et les organes creux. La cryoablation entraîne moins de sténose canalaire post-traitement par rapport aux traitements ablatifs d'hyperthermie, tels que la radiofréquence ou les micro-ondes. Elle a une faible invasivité par rapport à la

chirurgie.

En termes d'inconvénients théoriques, c'est un traitement qui peut nécessiter le plus souvent plusieurs aiguilles. Ça complexifie l'ablation et ça augmente le temps de procédure. Il y a un risque de lésion des structures adjacentes, mais ce risque est plutôt faible grâce aux techniques d'hydro-dissection et au contrôle glaçon par scanner. Le temps d'ablation est plus long que pour les traitements hyperthermiques, radiofréquence et micro-ondes. Il y a un encombrement de la salle d'intervention avec les bouteilles d'argon.

En termes de modalités, il indique qu'il y a une petite courbe d'apprentissage pour cette technique. Il juge qu'il n'est pas nécessaire de la réserver à des centres experts et que ce geste doit être pratiqué uniquement par le radiologue interventionnel.

Concernant les caractéristiques des aiguilles, il indique que le diamètre de 1,5 mm (17 gauges) diminuait les risques de pneumothorax et de saignement par rapport aux autres formats d'aiguilles existants. Il indique que les aiguilles ICE ne disposent pas de thermocouples intégrés par rapport à d'autres aiguilles existants sur le marché. Deux cycles de congélation sont en général nécessaires, entrecoupés d'un cycle de réchauffement. Généralement, la tumeur est ablatée en une seule intervention. Il n'y a pas de seuil de réintervention maximum, contrairement à d'autres techniques, comme la radiothérapie.

En termes de données, il indique qu'elles sont suffisantes et que les effets indésirables sont acceptables au regard de l'efficacité, avec peu de complications majeures, notamment des douleurs post-intervention, des lésions neurologiques et des brûlures cutanées.

Concernant l'indication et le comparateur, il indique que la cryoablation serait positionnée après deux échecs de lignes de traitement systémiques pour des tumeurs desmoïdes symptomatiques ou progressives extra-abdominales, en précisant que la paroi abdominale peut également être traitée par cryothérapie. Les critères de l'étude CRYODESMO-01 sont une base intéressante pour définir les patients susceptibles de bénéficier de la cryothérapie. Il indique également que la cryothérapie ne se situe pas directement en compétition avec les thérapies systémiques, mais plutôt en seconde, voire en troisième intention après deux lignes de traitement. La décision de traitement doit être prise au cas par cas en RCP. Il n'y a pas besoin de définir un critère de taille

pour les tumeurs. Cette technique de cryoablation peut être appliquée en population pédiatrique.

Rapport du Professeur Jean-Yves Blay, oncologue des tissus mous

En termes d'avantages théoriques, il met en avant la faible invasion et la reproductibilité possible de la cryoablation. En termes d'inconvénients, il les juge modestes et très inférieurs à une chirurgie. En termes de caractéristiques techniques, trois à quatre cycles peuvent être nécessaires, mais cela dépend de la taille de la tumeur. Contrairement à la chirurgie ou à d'autres techniques, en général, il n'y avait pas de poussée évolutive observée.

En termes de modalités, il faut réserver cette technique à des centres de référence.

Concernant les données, elles sont suffisantes avec des complications moindres, telle que la douleur, et des effets secondaires moins importants que la chirurgie.

En termes d'indications et de comparateur, les tumeurs symptomatiques et/ou évolutives, malgré un traitement médicamenteux adapté, accessibles à un traitement percutané, ce qui est très semblable à ce que revendique l'industriel. Il n'y a pas de données pour recommander une ligne de traitement et il n'est pas nécessaire de mettre des limites de taille, qu'elles soient inférieures ou supérieures. L'indication doit être apposée par une RCP spécialisée, notamment dans les sarcomes et des tissus mous, le réseau NetSarc.

Concernant les études en cours, je vous rappelle qu'il y a l'étude contrôlée et randomisée CRYODESMO-02, dont le recrutement est en cours, comparant la cryoablation au traitement médicamenteux après une période de surveillance active.

Il y a par ailleurs trois autres études et une cohorte :

- l'étude rétrospective CRYODESMO-RETRO sur la base de données médico-administratives dont l'objectif sera de décrire le contrôle local de la maladie après la cryoablation ;
- une étude observationnelle multicentrique européenne, QUALIFIED, visant à évaluer la qualité de vie chez ces patients ;
- une étude monocentrique prospective italienne visant à évaluer la sécurité et l'efficacité de la cryoablation pour les tumeurs desmoïdes abdominales et extra-abdominales ;

- une cohorte française nommée ALTITUDES, qui est un suivi prospectif des cas incidents de tumeurs desmoïdes, avec une description des cas associés à la polypose adénomateuse familiale.

En synthèse :

- Il s'agit de la première demande d'inscription des aiguilles de cryoablation ICE de Boston sur la LPPR.
- En termes de données non spécifiques, six recommandations et une méta-analyse ont été analysées qui placent la cryoablation comme une option au traitement existant.
- En termes de données spécifiques, l'étude prospective CRYODESMO-01 rapporte une absence de progression à 12 mois de 85,8 %.
- En termes d'événements désirables et de matériovigilance, ceux-ci sont plutôt moindres par rapport à la chirurgie.
- On a sollicité deux experts externes à la commission pour ce dossier, un radiologue interventionnel et un oncologue spécialisé dans le tissu mou.
- Une contribution patients nous a été remise et vous a été transmise de l'association SOS Desmoïde.
- L'indication revendiquée sont les tumeurs desmoïdes symptomatiques et/ou évolutives, malgré un traitement médicamenteux approprié, à l'exclusion des tumeurs intra-abdominales.
- La firme revendique une ASA de niveau 1 majeur par rapport à l'absence d'alternatives thérapeutiques.
- Pendant la discussion, je vous proposerai de revenir sur l'indication revendiquée, notamment en intégrant la RCP spécialisée suite au rapport d'experts et aux recommandations.

Pour le renouvellement, nous indiquons que nous attendons les données du PHRC CRYODESMO-02.

M. LE GRALL, Président.- Merci beaucoup pour ces présentations. Madame Hajjaji, vous voulez dire un mot ?

M^{me} le D^r HAJJAJI.- Merci, Monsieur le Président. Je voulais préciser trois petits éléments par rapport à ce que les experts ont fait remonter. Il y avait la notion de RCP spécialisé sur le réseau NetSarc, pour informer la commission qu'il y a 26 centres en France qui couvrent le territoire. Effectivement, il serait logique qu'une RCP spécialisée pose l'indication. On a vu une petite divergence entre le radiologue interventionnel qui disait que cela pouvait être réalisé par n'importe quel centre sous réserve d'une courbe d'apprentissage et l'expert oncologue qui considérait que c'était plutôt à réaliser par des centres experts. Je n'ai pas de position. C'est un point à discuter par la commission.

Sur la notion d'ASA, je rappelle que pour l'indication, c'est-à-dire les tumeurs extra-abdominales, donc non intra-abdominales, le pronostic est loco-régional. Il y a une notion de morbidité et très peu d'impact et de risque sur la mortalité, donc l'ASA revendiquée ne me semble pas pertinente.

Pour expliquer pourquoi il y a aussi peu d'études cliniques comparatives, c'est qu'on est sur 300 cas par an, avec des tableaux cliniques extrêmement variables. C'est pour souligner cet élément-là. Merci.

M. LE GRALL, Président.- Merci beaucoup. On passe à la discussion. Monsieur François.

M. le P^r FRANÇOIS.- En chirurgie digestive, on en voit beaucoup dans les polyposes, à tel point qu'on parlait de syndrome de Gardner. Finalement, on s'est aperçu que ce n'était qu'une seule lésion, la même. Ce qui nous embête beaucoup, c'est que cela se développe à côté des structures nerveuses, des structures vasculaires et cela donne un traitement très difficile. En plus, j'avais la notion que plus on opérait, plus cela évoluait et que les interventions chirurgicales augmentaient la gravité de ces lésions. Je connais surtout celles qui sont intra-abdominales dans la racine du mésentère parce que c'est un des éléments qui est le plus embêtant dans cette maladie. Si on peut avoir d'autres choses qui peuvent nous aider, c'est très intéressant. C'est souvent dans les racines des nerfs, dans les racines des axes vasculaires, ce qui gêne encore plus le traitement.

M. LE GRALL, Président.- Merci. Madame Chekroun de la DSS.

M^{me} CHEKROUN.- J'avais une petite demande d'éclaircissement par rapport à la stratégie

thérapeutique. Dans les recommandations citées, on parle de différentes techniques d'ablation mécanique, comme la radiofréquence ou les micro-ondes. Par ailleurs, dans l'avis de l'expert, il est mentionné que cela ferait moins d'effets que les radiofréquences. En termes de stratégie thérapeutique, est-ce que les autres techniques sont aussi utilisées par rapport à la chirurgie dans la ligne thérapeutique ? Ce n'était pas très clair pour moi. Est-ce que c'est parce qu'il n'y a pas beaucoup de données sur les autres types d'ablation mécanique ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Les autres techniques d'ablation type radiofréquence ou micro-ondes ne sont pas recommandées pour traiter les tumeurs desmoïdes. Cela a été souligné par le radiologue interventionnel. C'est pour cela qu'elles n'apparaissent pas dans la stratégie thérapeutique et dans les recommandations.

M. LE GRALL, Président.- Monsieur Cornu à distance, Madame Lucet ensuite.

M. le P^r CORNU.- Merci, Monsieur le Président. Pour répondre sur le centre expert, je pense que dans ce genre de procédure, on a intérêt à avoir plusieurs équipes très pertinentes dans ces traitements. Même si la technique paraît accessible facilement à un radiologue interventionnel, il y a quand même une courbe d'apprentissage qui permet en même temps d'aider les nouveaux entrants dans ces traitements et d'éviter les erreurs de début.

En relation avec ce qui a été dit, la complexité de cette tumeur, sa localisation près de zones adjacentes, le monitoring pendant le traitement est un élément très important. J'ai cru comprendre qu'on attendait l'apparition d'un glaçon pour traiter. Que se passe-t-il en périphérie du glaçon puisque, si j'ai bien compris, les rapports périphériques peuvent être à risque ? Existe-t-il une marge de sécurité que l'on pourrait visualiser d'une certaine façon ? L'IRM serait peut-être plus performante sur ce type de traitement.

C'étaient mes questions. Effectivement, tous ces nouveaux traitements qui viennent en compétition avec la chirurgie sont très intéressants et méritent d'être déployés.

M^{me} le D^r HAJJAJI.- Effectivement, c'est un point très important, qu'est-ce qui arrive aux tissus adjacents qui sont complètement collés à cette tumeur desmoïde. L'expert radiologue interventionnel soulignait que l'intérêt de la technique, c'était que l'apparition de ce glaçon, sa formation, l'augmentation de sa taille, donc son positionnement dans la tumeur, également par

rapport aux tissus adjacents, était visualisable. L'intérêt de ce dispositif, c'est qu'il y a des aiguilles IRM compatibles. Effectivement, l'IRM serait la meilleure technique pour visualiser au mieux ces marges et ces rapports avec les tissus sains. Pour le coup, si la marge n'est pas correcte, ça veut dire qu'on abîme et qu'on détruit potentiellement le tissu sain.

M. le P^r CORNU.- Absolument. Merci beaucoup.

Une chef de projet, pour la HAS.- Je me permets de compléter. Actuellement, en France, un seul centre pratique cette technique avec l'IRM, celui de Strasbourg.

M. le P^r CORNU.- Ce serait intéressant qu'ils comparent leurs résultats et voir si l'IRM permet d'avoir une meilleure évaluation de ce qui se passe en périphérie de ce glaçon puisque ce glaçon peut continuer à augmenter au fur et à mesure du traitement. On voit bien sa position à l'intérieur de la tumeur, mais je pense que tout ce qui se passe en périphérie est un élément également important.

M. LE GRALL, Président.- Merci, Monsieur Cornu. Madame Lucet.

M^{me} le D^r HIDDEN-LUCET.- Merci. C'était très clair, cette présentation. Je m'étais posé des questions en lisant le dossier sur le fait qu'on peut retraiter. Dans une étude, ils disaient qu'ils avaient retraité des patients en mettant ça en parallèle avec la chirurgie. J'avais la notion que plus on touchait cette tumeur, plus on avait de risques de récurrence, mais les études ne focalisent pas là-dessus. De même, je n'ai vu aucune donnée sur les sensations des patients, le bénéfice clinique pour les patients sur les douleurs, l'impotence fonctionnelle. Je trouve que c'est très dommage qu'on n'ait pas ça puisque c'est une des raisons pour lesquelles ils sont opérés, surtout dans CRYODESMO-02, j'ai bien vu que ça faisait partie des inclusions. J'espère que c'est dans les critères de jugement.

Ma dernière remarque ou question c'était que l'étude CRYODESMO-01 a un an de suivi, alors que dans le dossier, il est marqué les taux de récurrence à deux ans. L'étude sur le médicament dont je ne me souviens pas du nom, le seul qui a l'air de marcher, le suivi était à 30 mois. Est-ce que ça suffit un suivi à un an ou des données à un an ? Est-ce qu'il y a une possibilité éventuellement qu'il y en ait à plus long terme sur les récurrences et l'intérêt que ça pourrait avoir ?

M^{me} le D^r HAJJAJI.- C'est vrai qu'un an, ça fait un peu court, surtout sur des tumeurs évolutives et

qui peuvent récidiver. Effectivement, demander un suivi un peu plus long pourrait être pertinent.

M. LE GRALL, Président.- J'avais une question. Quel est le traitement médicamenteux ? Je n'ai pas retenu.

M^{me} le D^r HAJJAJI.- C'est une thérapeutique ciblée anti-Notch, je crois. Ça cible une voie de signalisation spécifique aux tumeurs desmoïde. C'est le premier visiblement qui est dédié à cette pathologie-là. Certainement qu'il y a eu un accès compassionnel, on ne le prescrit pas comme ça.

M. le P^r FRANÇOIS.- Jusqu'à maintenant, on les mettait au sulindac, un anti-inflammatoire. Une chose certaine, évidemment, ce n'est pas une RCP, c'est une RCP hyper-spécialisée. À Lyon, toutes les tumeurs de ce type sont analysées dans une seule RCP. Même nous, à HCL, on n'en a pas dévolus à nous. La deuxième chose, c'est que la radiothérapie externe a pour conséquence de les transformer en sarcome évolutif, donc c'est contre-indiqué également.

M. LE GRALL, Président.- Merci de cette précision. Est-ce qu'il y a d'autres questions ? Pascal Sellier.

M. le P^r SELLIER, Vice-Président.- J'ai lu avec attention la contribution patients qui est extrêmement précise et beaucoup plus développée que celle qu'on a eue sur d'autres sujets. Cela ne touche que 300 personnes, mais c'est vraiment très invalidant. Je trouve que ce qui nous est proposé, en rappelant tout ce qui a été évoqué par la commission, c'est vraiment un plus tout à fait considérable. Est-ce que cela vaut une ASA I ? Il faut en discuter. Une ASA II ne me choquerait pas outrancièrement. Il n'y a pas d'alternative réelle eu égard à une pathologie qui, certes, touche assez peu de personnes, et heureusement, mais qui est extrêmement invalidante.

M. LE GRALL, Président.- Merci. Monsieur Cornu.

M. le P^r CORNU.- Pour le suivi à long terme qui a déjà été évoqué, je pense qu'un an, c'est insuffisant. Ces patients méritent d'être suivis au long cours si on veut savoir à la fois le bénéfice et les risques de cette thérapie, et tout autant son efficacité à long terme puisque c'est cela qui est recherché malgré tout.

M. LE GRALL, Président.- Merci beaucoup. Est-ce qu'il y a d'autres prises de parole ? Madame Bellocq.

M^{me} le D^r BELLOCQ.- Je voulais poser la question. Le problème des rechutes et des récides, elles sont autant présentes après chirurgie en intra-abdominale qu'en extra ? En intra-abdominale, on pourrait se poser la question de la résection en totalité par rapport à la proximité des structures dont tu viens de parler.

M. le P^r FRANÇOIS.- Le gros problème, c'est que cela touche la racine mésentères et ces malades qui vont mourir. C'est rare, mais c'est vraiment une saloperie quand cela touche l'intra-abdominale au niveau mésentérique.

M^{me} le D^r BELLOCQ.- Justement, en extra-abdominal, est-ce qu'on est confronté à la même difficulté ? À travers la chirurgie, j'entends, pour voir le problème des récides.

M^{me} le D^r HAJJAJI.- Cela dépend des localisations. Par rapport aux liens, aux structures adjacentes, nerveuses, des choses qui ne sont pas forcément extirpables ou difficilement extirpables. Si c'est déjà en train d'infiltrer une racine nerveuse, qu'elle soit intra-abdominale ou extra, sur le cou par exemple ou des choses comme ça, cela peut être compliqué.

M. LE GRALL, Président.- En synthèse des tumeurs desmoïdes rares, imprévisibles et mutilantes, le besoin thérapeutique est insuffisamment couvert. la cryoablation apparaît comme une alternative supplémentaire modulo une RCP spécialisée, voire très spécialisée. L'efficacité est retenue dans un PHRC CRYODESMO-01 avec l'absence de progression à 12 mois de près de 86 %, avec des événements indésirables moindres en matière de sécurité et un PHRC CRYODESMO-02 à venir, avec une comparaison cryoablation versus traitement médicalement.

M^{me} VIEREN.- Pour être sûre d'avoir bien compris et rajouter sur l'intérêt, ou s'il manque des choses, c'est récidivant, mais par rapport à la qualité de vie du patient, dans le dossier, on dit que ce sont des points de suture, juste un pansement, etc., mais est-ce que par rapport à d'autres traitements classiques des cancers, cela a un impact sur la qualité de vie ? C'est-à-dire qu'on sort plus rapidement de l'hôpital. C'est plus léger, moins lourd comme une chimiothérapie ou des choses comme cela, où il y a beaucoup d'effets secondaires et autres.

M^{me} le D^r HAJJAJI.- D'après l'expert de radiologie interventionnelle, l'hospitalisation, c'est en moyenne 1,4 jour, un ou deux jours, donc c'est une hospitalisation courte par rapport à une chirurgie et par rapport à des séances de chimiothérapie, cela fait moins aussi.

M^{me} VIEREN.- Comme c'est récidivant, on le fait souvent, mais sur la qualité de vie, c'est appréciable.

M^{me} le D^r HAJJAJI.- Sur l'aspect technique des soins, oui. Il soulignait, dans son propos, que sur l'aspect organisationnel, il voyait aussi le bénéfice de cette approche.

M. LE GRALL, Président.- On vote.

Une chef de projet, pour la HAS.- L'indication revendiquée par l'industrielle est la tumeur desmoïde symptomatique et/ou évolutive malgré un traitement médicamenteux approprié à l'exclusion des tumeurs intra-abdominales. Nous vous proposons, après concertation avec Madame Hajjaji et le Professeur Jean-Yves Blay, de reprendre cette indication et de préciser « malgré un traitement médicamenteux approprié ou lorsque ceux-ci ne sont pas possibles, à l'exclusion des tumeurs intra-abdominales lorsque la RCP spécialisée estime qu'il n'y a pas d'alternative possible pour le patient ».

M. LE GRALL, Président.- Merci. Est-ce qu'il y a des remarques sur cette proposition ? Pascal.

M. le P^r SELLIER, Vice-Président.- « Malgré un traitement médicamenteux ou lorsque ceux-ci ne sont pas disponibles » mais c'est celui-ci, je suppose.

Une chef de projet, pour la HAS.- Il est sous-entendu potentiellement plusieurs lignes.

M^{me} COSTAGLIOLA.- Et pourquoi mettre ça entre parenthèses ?

Une chef de projet, pour la HAS.- On peut enlever la parenthèse. C'était une idée de l'oncologue des tissus mous.

M^{me} COSTAGLIOLA.- Pour moi, si c'est important, c'est dans le texte et il n'y a pas de parenthèse. Si c'est important, on le met et on ne met pas de parenthèses.

M. LE GRALL, Président.- Oui, c'est assez juste. Françoise ?

M^{me} le D^r HIDDEN-LUCET.- Il n'y a rien sur l'avis du patient, si on lui propose une chirurgie délabrante vis-à-vis d'une cryoablation.

M. LE GRALL, Président.- Ce n'est pas inclus dans la RCP ?

Une chef de projet, pour la HAS.- C'est inclus dans la RCP.

M^{me} le D^r HIDDEN-LUCET.- Parfait.

M^{me} le D^r BELLOCQ.- D'expérience, dans la RCP, ce sont des décisions médicales et l'avis du patient vient après.

M. LE GRALL, Président.- Rien n'empêche de le rajouter. Quelle est la formulation que vous voudriez, Françoise ?

M^{me} le D^r HIDDEN-LUCET.- Intégrant l'avis du patient ou discussion avec le patient parce que ce n'est pas lui qui va choisir.

M. LE GRALL, Président.- Il faut prendre en compte l'avis du patient. À distance, Madame Lemanissier, puis Aurélie Garel voulait prendre la parole.

M^{me} LEMANISSIER.- Juste un détail, il est marqué « malgré un traitement », au singulier, ensuite, « lorsque ceux-ci ». Il faudrait accorder, soit tout mettre au singulier, soit tout mettre au pluriel. Mais les deux formes qui coexistent, c'est ambigu.

M^{me} GAREL-PACULL.- Le français n'est pas correct, mais le Professeur Blay avait souhaité mettre « lorsque ceux-ci ne sont pas possibles » parce que c'est un ensemble de traitements médicamenteux.

Une chef de projet, pour la HAS.- On peut modifier le début.

M. le P^r SELLIER, Vice-Président.- On peut mettre « malgré des traitements médicamenteux appropriés ».

Une chef de projet, pour la HAS.- Cela sous-entend qu'il y a plusieurs lignes de traitements si on met « des », alors que potentiellement, il ne peut y avoir qu'une ligne. C'est pour cela qu'il y a cette ambiguïté.

M^{me} le D^r HIDDEN-LUCET.- Mettez une thérapie médicale appropriée, comme cela, personne ne sait combien il y a de traitement.

M. LE GRALL, Président.- Absolument. C'est très bien, Françoise. On résume : « Tumeur desmoïde symptomatique et/ou évolutive malgré une thérapie médicale appropriée lorsqu'elle n'est pas possible, à l'exclusion des tumeurs intra-abdominales, lorsque la RCP spécialisée estime qu'il n'y

a pas d'alternative possible pour le patient et en intégrant l'avis du patient ». Solliciter, c'est encore mieux.

M^{me} COSTAGLIOLA.- En intégrant son avis, non ? Il n'y a pas d'alternative possible pour le patient. C'est peut-être plus explicite comme c'est écrit maintenant, je ne sais pas.

M. LE GRALL, Président.- En intégrant son avis. Quelqu'un veut prendre la parole à la distance ? Madame Vieren.

M^{me} VIEREN.- Désolée, mais je n'ai pas compris. Sur la phrase « estime qu'il n'y a pas d'alternative possible », il me semblait que c'était une autre proposition de traitement, que cela ne venait pas en supplément. Je n'arrive pas à m'exprimer. Dans les diapositives que vous aviez présentées, Madame Hajjaji, il y avait chirurgie, traitement. Il me semblait que cela venait sur la même ligne et pas d'abord chirurgie, d'abord traitement, puis cela ensuite.

M^{me} le D^r HAJJAJI.- Certaines recommandations ne le positionnent pas clairement parce qu'ils ne peuvent pas. Ils laissent la RCP décider comment le positionner parce qu'il n'y a pas d'approche qui va comparer les unes ou les autres. Au lieu d'essayer de construire des arbres décisionnels sur des données qui n'existent pas, ils ont dit que la RCP décide. Actuellement, les RCP le positionnent quand il n'y a pas de recours vrai, qu'il n'y a pas autre chose parce que c'est une technologie assez nourrie.

Une chef de projet, pour la HAS.- Notamment quand c'est une chirurgie délabrante.

M^{me} le D^r HAJJAJI.- J'ajoute que les données de l'étude CRYODESMO-01, les patients sont déjà après échec de deux lignes de traitement. Ce sont les données que nous avons, donc on s'aligne sur les résultats de l'étude.

M^{me} GAREL-PACULL.- Il ne faudrait pas concurrencer le PHRC également en cours. Sinon, il ne pourra pas continuer.

M. LE GRALL, Président.- Madame Chekroun, Monsieur Cornu ensuite.

M^{me} CHEKROUN.- Dans la formulation « une thérapie médicale appropriée », cela sous-entend que c'est bien deux lignes de traitement, comme les recommandations et les patients inclus dans les études.

Une chef de projet, pour la HAS.- Cela laisse la possibilité que cela soit après une ligne, mais cela vient toujours après le traitement médicamenteux, comme l'étude CRYODESMO-01, alors que l'étude CRYODESMO-02 se place directement en première attention après la surveillance active. On respecte le PHRC CRYODESMO-02, on est quand même après.

M^{me} CHEKROUN.- Il est recommandé après deux lignes de traitement.

Une chef de projet, pour la HAS.- Les recommandations françaises uniquement parce qu'elles citaient l'étude CRYODESMO-01. Sinon, les autres recommandations, qu'elles soient européennes ou américaines, laissaient la RCP décider.

M^{me} le D^r HAJJAJI.- L'expert oncologue des cercles des tissus mous disait au moins une ligne. Il ne proposait pas de nombre de lignes parce que c'est très évolutif. Il n'y a pas de doctrine.

M. LE GRALL, Président.- Monsieur Cornu.

M. le P^r CORNU.- Merci. Est-ce qu'il ne faut pas replacer « à l'exclusion des tumeurs intra-abdominales » plus haut ? « Tumeur desmoïde symptomatique et/ou évolutive à l'exclusion des tumeurs intra-abdominales », puis la suite.

Une chef de projet, pour la HAS.- On peut le mettre avant la thérapie médicale.

M. le P^r CORNU.- Oui, puisqu'on change de thème après.

M. LE GRALL, Président.- D'accord. Tumeur desmoïde symptomatique et/ou évolutive, à l'exclusion des tumeurs intra-abdominales malgré une thérapie médicale appropriée ou lorsqu'il n'est pas possible et lorsque la RCP spécialisée estime qu'il n'y a pas d'alternative possible pour le patient en intégrant son avis. C'est bon ? On vote là-dessus. Ça convient à tout le monde ? Qui est contre cette modification en salle ou à distance ? Pas d'abstention. Avis favorable pour cette indication.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} LE FLOCH.- 21 avis suffisants.

M. LE GRALL, Président.- La suite.

Une chef de projet, pour la HAS.- le comparateur revendiqué l'absence d'alternative

thérapeutique dans l'indication que vous venez de voter, lorsqu'il n'y a pas d'alternative possible. On vous propose de maintenir ce comparateur. Par conséquent, vous pouvez voter sur les cinq ASA.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} LE FLOCH.- 11 voix pour une ASA II et 10 voix pour une ASA III. C'est donc une ASA II.

Une chef de projet, pour la HAS.- Je reviens sur les modalités de prescription et d'utilisation proposées par le demandeur. Comme voté dans l'indication, nous proposons d'ajouter « spécialisé » après le terme RCP. Nous vous proposons également d'indiquer les deux décrets relatifs à l'activité de soins de radiologie interventionnelle et d'ajouter une mention pour la population pédiatrique, notamment que la RCP spécialisée doit inclure un oncopédiatre.

M. LE GRALL, Président.- Est-ce qu'il y a des remarques ou des oppositions à cette rédaction ? Monsieur Descotes.

M. DESCOTES.- Bonjour à tous. S'agissant de l'encadrement, il avait été évoqué des centres experts, notamment le réseau NetSarc. Est-ce que la commission envisage de mentionner que les centres qui pratiquent l'acte peuvent être bien identifiés ou pas ? Le seul critère serait l'autorisation de radiologie interventionnelle. Merci.

M. le P^r FRANÇOIS.- Je n'ai pas bien compris ce que vous dites pour l'oncopédiatre. L'oncopédiatre lorsqu'il y a des cas pédiatriques.

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

M. LE GRALL, Président.- Sur la remarque, Monsieur Descotes.

Une chef de projet, pour la HAS.- Pour nous, la RCP spécialisée sous-entendait les centres experts puisqu'il n'y en a que 26 en France. On peut ajouter NetSarc pour préciser le réseau de RCP spécialisé, si les membres sont d'accord.

M^{me} le D^r HAJJAJI.- Soit NetSarc, soit Sarcome. Quand on dit spécialisé, c'est une RCP. Cela ne dit pas qu'elle est spécialisée.

M. DESCOTES.- Je rejoins Madame Hajjaji. C'est vrai que la RCP spécialisée ne permet pas

forcément d'identifier le réseau précisément. Par ailleurs, en termes de centres de référence ou de centres experts, dans un arrêté de prise en charge, on mentionnait des centres labellisés par le ministère de la santé, l'INCA par exemple ou une autre agence, mais pas des centres labellisés par une société savante.

Une chef de projet, pour la HAS.- Vous voulez qu'on précise le réseau ou les réseaux ? Le réseau NetSarc. On l'ajoutera.

M. LE GRALL, Président.- Monsieur Cornu.

M. le P^r CORNU.- Le suivi à long terme, on le place ici sous forme de registre parce qu'on l'a évoqué, mais je ne le vois pas apparaître.

Une chef de projet, pour la HAS.- Nous proposons, pour les conditions de renouvellement, une actualisation des données et les résultats du PHRC CRYODESMO-02 dont le recrutement est en cours.

M^{me} le D^r HIDDEN-LUCET.- CRYODESMO-01, c'est un suivi à un an. CRYODESMO-02 aussi, c'est un suivi à un an, il me semble. Je trouvais que ce n'était pas assez.

M. le P^r CORNU.- Moi aussi. Il faut préciser malgré tout. La réponse est importante. Apparemment, les résultats paraissaient encourageants. Peut-être qu'avec la sophistication du monitoring per-opératoire, cela pourrait être une solution qui viendrait se placer de façon avantageuse pour ces patients, mais il n'y a que le suivi à long terme qui permet de le dire.

M. LE GRALL, Président.- Hubert.

M. GALMICHE.- Je ne sais pas si c'est possible, mais on pourrait leur demander les résultats du PHRC à plus long terme. On pourrait avoir les résultats à plus long terme pour éviter de démultiplier les choses. Potentiellement, pour des patients qui ne sont pas des patients tout-venant, on n'en voit pas beaucoup dans des centres qui ne sont pas spécialisés, cela peut être un peu compliqué à mettre en place une étude spécifique en dehors de cela.

M. LE GRALL, Président.- Donc, de capitaliser sur CRYODESMO-01 ?

M. GALMICHE.- On peut demander aussi le CRYODESMO-02.

Une chef de projet, pour la HAS.- Pour CRYODESMO-02, le critère du jugement principal est à un an, mais dans les critères secondaires, on a le service sans progression à deux ans et jusqu'à 39 mois pour plusieurs critères secondaires.

M. LE GRALL, Président.- Cette notion d'évaluation à long terme existe déjà dans CRYODESMO-02 en critère secondaire. Ça vous va, Monsieur Cornu ?

M. le P^r CORNU.- Oui, très bien. Merci.

Une chef de projet, pour la HAS.- C'est tout bon pour les modalités ou vous souhaitez ajouter quelque chose ?

M. LE GRALL, Président.- Non, c'est bon.

Une chef de projet, pour la HAS.- Je passe rapidement sur les deux actes dont la firme demandait la création associée à ces deux dossiers. Nous avons discuté avec la CNAM qui a proposé de modifier le libellé proposé par la firme en mettant « destruction d'une ou plusieurs tumeurs desmoïde par cryoablation, par voie transcutanée avec guidage scénographique », et le même libellé avec le guidage ERM. En termes de contre-indication, les tumeurs desmoïde, plutôt mettre intra-abdominales qu'intra-péritonéales, Madame Hajjaji, pour coller à l'indication ?

M^{me} le D^r HAJJAJI.- Oui, tout à fait.

Une chef de projet, pour la HAS.- Ça sera remplacé. La firme précisait également que tout ce qui était à proximité immédiate des structures nobles, tels que nerfs, viscères qui ne pouvaient pas être isolés ou protégés, était une contre-indication. Les segments concernés sont les tumeurs des parties molles avec les localisations les plus fréquentes dans la paroi abdominale et zones extra-abdominales. Ensuite, la description de l'acte n'apporte pas de commentaire de notre part. Pour la formation spécifique, ce sont des praticiens qui doivent être formés à l'équipement et à la technique utilisée. En termes de conditions de réalisation, c'est le radiologue interventionnel qui effectue l'acte. La procédure est réalisée sous guidage scanographique ou IRM dans un environnement adapté, donc salle de radiologie interventionnelle.

M. LE GRALL, Président.- Parfait. Est-ce qu'il y a des remarques sur ces actes ? Sur le libellé ? Est-ce qu'il y a des oppositions à ce libellé tel qu'il est modifié ? Non. Pas d'abstention ? OK. Merci beaucoup.