



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 14 janvier 2025

1. Audition — Demande de renouvellement d'inscription (LPP) — ELUVIA : Endoprothèse périphérique à libération de principe actif (paclitaxel) (7526)

M. le PRÉSIDENT.- Nous en venons maintenant à l'audition de BOSTON sur l'endoprothèse ELUVIA.

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

M. le PRÉSIDENT.- Vous aviez souhaité une audition. Je vous laisse vous présenter brièvement puis nous ferons une synthèse du projet d'avis tel qu'il avait été prononcé et qui justifie votre audition. Vous aurez ensuite quinze minutes pour nous faire part de vos observations. Je vous laisse vous présenter.

Mme PETZOLD.- Bonjour à toutes et à tous, Monsieur le Président, mesdames et messieurs les membres de la commission. Nous vous remercions de nous recevoir pour nous permettre d'échanger sur l'endoprothèse périphérique à libération de principe actif ELUVIA.

Je suis Béatrice Petzold, responsable économie de la santé et remboursement chez BOSTON SCIENTIFIC. Je suis accompagnée par le Professeur Chatellier, épidémiologiste, et le Professeur Gouëffic, chirurgien vasculaire, tous deux exerçant à l'hôpital Saint-Joseph à Paris.

M. le PRÉSIDENT.- Le chef de projet va nous faire le résumé.

Le chef de projet, pour la HAS.- Je fais rapidement une description d'ELUVIA. ELUVIA est une endoprothèse auto-expansive qui est préchargée dans un cathéter de largage de 6 frenchs, qui est composée d'un alliage en nickel et titane, du nitinol, et qui présente des marqueurs radio-opaques en tantale sur sa structure. Il y a également du paclitaxel à une densité de dose établie de 0,167 microgramme par millimètre carré.

Historiquement, les endoprothèses périphériques à la libération de principe actif ont été vues pour la première fois par la commission en 2010, c'était notamment l'endoprothèse ZILVER PTX, puis ZILVER PTX a été vue une seconde fois en 2016. ELUVIA a été inscrite sur la liste LPPR en 2017 et a été vue une seconde fois par la commission en 2018. En 2019, un deuxième renouvellement de ZILVER PTX a été évalué par la commission et enfin, en 2023, une nouvelle endoprothèse à élution de sirolimus a été inscrite par la commission, il s'agit de l'endoprothèse NITIDES.

Concernant la présente demande de BOSTON, l'indication revendiquée pour ce renouvellement d'inscription était le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique imputable des lésions de longueur inférieure ou égale à 14 centimètres des

artères fémoropoplitées au-dessus du genou, ayant un diamètre de référence compris entre 4 et 6 millimètres, et ce après échec de l'angioplastie par ballonnet.

La firme revendiquait une ASR de niveau III par rapport aux endoprothèses métalliques nues, sur la base de leur étude contrôlée et randomisée de supériorité EMINENT, et revendiquait un ASR de niveau IV par rapport à ZILVER PTX sur la base de l'étude contrôlée et randomisée de non-infériorité IMPERIAL.

Concernant les éléments de preuve, des recommandations avaient été fournies. Elles ont permis d'actualiser la stratégie thérapeutique. Pour la claudication intermittente, les techniques endovasculaires sont recommandées en première intention et le gold standard reste les dispositifs à élution médicamenteuse comme les ballons actifs ou les stents actifs, comme celui que nous voyons aujourd'hui. Pour l'ischémie critique, la revascularisation chirurgicale reste le traitement recommandé en première intention et le traitement endovasculaire est une alternative à celui-ci.

La firme avait fourni de nombreuses données spécifiques dont deux études contrôlées et randomisées (une étude contrôlée et randomisée de supériorité par rapport aux endoprothèses métalliques nues et une étude contrôlée et randomisée de non-infériorité par rapport au stent ZILVER PTX) ainsi que d'autres études avec des données à plus ou moins long terme.

Au total, dans le bilan des données, la commission a indiqué que les agences de santé, telles que la FDA et MHRA, et les sociétés savantes, s'accordaient pour lever les restrictions sur les ballons et endoprothèses recouvertes par paclitaxel. Néanmoins, en l'absence de consensus européen, les recommandations fournies par l'ANSM sont maintenues par la commission.

Pour les patients avec une AOMI symptomatique au stade de claudication, la revascularisation endovasculaire est la technique à privilégier pour les lésions non complexes de longueur inférieure ou égale à 25 centimètres. Au stade d'ischémie critique, la revascularisation chirurgicale reste la stratégie de premier choix. Néanmoins, la décision doit être individualisée selon les caractéristiques du patient et de la lésion.

Concernant les données qui ont permis le renouvellement dans l'indication pour les lésions inférieures ou égales à 14 centimètres, l'étude contrôlée randomisée EMINENT démontre que l'endoprothèse à élution de paclitaxel ELUVIA est supérieure en termes de perméabilité primaire à 12 mois par rapport aux endoprothèses métalliques nues chez les patients claudicants, majoritairement au stade 2 et 3 de la classification de Rutherford, et ce pour des lésions de longueur moyenne entre 72 et 75 millimètres.

L'étude IMPERIAL, comparant ELUVIA à ZILVER PTX chez les patients au stade 2-3-4 de la classification de Rutherford, montrait quant à elle, à 24 mois, une absence d'événements indésirables majeurs de 85,8 % pour le groupe ELUVIA et de 79,9 % pour le groupe ZILVER PTX, ainsi qu'une absence de revascularisation des lésions cibles cliniquement motivées, respectivement de 87,9 % pour le groupe ELUVIA et de 81 % pour le groupe ZILVER PTX.

Les résultats à 5 ans rapportaient une absence de revascularisation des lésions cibles cliniquement motivées de 70,7 % pour le groupe ELUVIA et de 65,8 % pour le groupe ZILVER PTX.

Concernant les lésions supérieures à 14 centimètres, les études de Stavroulakis, Torsello, Shibata, Iida et Ichihashi ont suggéré que l'utilisation d'ELUVIA pour les lésions longues, en moyenne comprises entre 16 et 23 centimètres selon les études, chez les patients majoritairement claudicants, semblait sûre et efficace. C'est pour cela que la commission a conclu sur un renouvellement, puisque les données ne remettaient pas en cause ce renouvellement.

C'est pour cela que la conclusion a également étendu l'indication du stent ELUVIA aux lésions longues, comprises entre 14 et 25 centimètres, chez des patients pour lesquels la chirurgie de pontage présentait une balance bénéfique/risque défavorable. À cet égard, un service suffisant a été octroyé dans l'indication des lésions inférieures ou égales à 14 centimètres et dans les lésions longues, comprises entre 14 et 25 centimètres.

Pour l'indication des lésions inférieures ou égales à 14 centimètres, le comparateur retenu était les autres endoprothèses périphériques à libération de principe actif inscrites sur la LPPR et une ASA de niveau V a été octroyée. Pour l'extension d'indication aux lésions longues, le comparateur retenu était le traitement chirurgical par pontage et une ASA de niveau IV a été octroyée. J'en ai fini avec ma présentation.

M. le PRÉSIDENT.- Merci beaucoup. Je vous passe la parole pour quinze minutes.

Mme PETZOLD.- Aujourd'hui, nous souhaiterions insister sur le fait que le périmètre de notre intervention portera exclusivement sur les lésions courtes, inférieures ou égales à 14 centimètres. Nous avons demandé à être entendus par la commission pour revenir sur le comparateur qui a été proposé par la commission pour ces lésions courtes, à savoir les autres endoprothèses périphériques à libération de principe actif inscrites sur la LPPR.

Nous souhaitons demander une réévaluation du niveau d'amélioration du service attendu, le comparateur étant les stents métalliques nus, avec une amélioration de service attendu de niveau III, à l'instar de ce que nous avons revendiqué dans notre dossier.

Je passe tout de suite la parole au Professeur Gouëffic, qui va vous présenter les éléments de physiopathologie, les spécificités des différents types de stents périphériques et enfin les études cliniques qui ont permis d'étayer notre revendication.

M. le Pr GOUËFFIC.- Merci, Béatrice. Bonjour à tous. Merci de nous recevoir. Effectivement, je préfère commencer par quelques notions de physiopathologie, car parmi vous, il y a des experts en vaisseaux, mais peut-être pas sur ce segment particulier qui est le segment fémoro-poplité. Notamment, ce segment se distingue en termes de resténose, c'est-à-dire de cicatrisation excessive, par un pic qui est à 12 mois, en gros entre 8 et 18 mois. C'est très différent, par exemple, de ce qu'il se passe en coronaire, où le risque de resténose est à 6 mois et puis atteint un plateau à partir de 6 mois.

Ce que l'on constate par des études notamment japonaises, et qui ont été confirmées ensuite par d'autres études, c'est qu'après ce pic, à peu près après 2 ans, on revient sur ce qui se passe sur une histoire naturelle de la maladie athéromateuse, et ce n'est finalement plus la resténose qui fait les événements après 2 ans, mais c'est l'histoire naturelle de cette maladie chez des patients à haut risque cardiovasculaire.

La deuxième spécificité de cette pathologie, c'est bien sûr le stent actif. Le stent actif, on peut le définir en trois modules. Il y a une plateforme, qui est le stent en lui-même, mais si on compare à un stent coronaire, il ne s'agit pas d'un stent expansible sur ballonnet, mais il s'agit d'un stent qui est auto-expansible et qui est lié à un alliage particulier qui est le nitinol. Cette expansion induit une agression chronique, c'est-à-dire que le stent, pendant 8 à 9 mois, va agresser l'artère, ce qui n'est pas le cas d'un stent monté sur ballon qui va agresser l'artère le jour J. Là, on a une agression chronique qui va persister pendant 8 à 9 mois.

Ensuite, sur ce stent actif, on a un deuxième composant qui est la drogue. Pour le stent actif, on a essentiellement deux drogues, le paclitaxel et le limus, et évérolimus ou sirolimus, mais pour le périphérique, c'est principalement le paclitaxel qui est utilisé que ce soit sur le stent actif ou le ballon actif. Le paclitaxel est une drogue cytotoxique, alors que le limus est une drogue cytostatique.

Le troisième élément qui caractérise le stent actif, c'est la présence ou non d'un polymère. Parmi les deux principaux stents actifs, avec le ZILVER, on n'a pas de polymère, par exemple, donc la drogue est déposée sur le métal, un peu comme le sucre glace sur une gaufre, tandis qu'avec l'ELUVIA, on a un polymère qui va contrôler la libération de cette drogue.

J'ajoute peut-être un élément supplémentaire ici. Effectivement, comme cela a été précisé auparavant, il y a un troisième stent actif qui est le NITIDES, qui a été remboursé en France il y a quelque temps. Il faut savoir que le remboursement de ce stent est basé sur une étude publiée, l'étude ILLUMINA, avec des résultats à 24 mois. Cette étude est un registre prospectif certes, mais incluant simplement 100 patients. Je précise cela pour simplement comparer par rapport aux études que je vais vous présenter, qui sont deux études randomisées, incluant plusieurs centaines de patients.

Pour revenir sur la physiopathologie notamment de l'ELUVIA et du ZILVER, vous voyez qu'ici, le ZILVER va à peu près en 60 jours libérer l'ensemble de son paclitaxel, donc il n'y a plus de drogue après cela. L'ELUVIA, lui, par contre, pendant 1 an, grâce à ce polymère, va pouvoir contrôler la libération de cette drogue, en gardant en tête cette physiopathologie de la resténose avec un pic à 12 mois et un risque entre 8 et 18 mois essentiellement. Le contrôle de cette drogue est un point essentiel.

Concernant le comparateur, il y a les bonnes intentions, mais il y a ce qui se passe sur le terrain en réalité. Ici, ce sont les chiffres français. Ce que les praticiens, radiologues, cardiologues ou chirurgiens vasculaires qui font du périphérique utilisent en 2023 — et c'est peu différent finalement de 2020 — dans 85 % des cas, c'est un stent nu, et un stent actif est utilisé simplement dans 15 % des cas. C'est essentiellement, dans 85 % des cas, l'ELUVIA, déjà. Ce que nous cherchons pour améliorer les résultats, c'est à nous comparer par rapport au stent nu, qui est vraiment la référence sur le marché français actuellement. Les chiffres sont là pour le montrer.

La première étude que je vais vous présenter est EMINENT, mais avant cela, j'aimerais simplement faire une petite digression. Le Professeur Amabile, sur son précédent rapport, avait dit qu'EMINENT était la première étude comparant stent actif versus stent nu. Ce n'est pas tout à fait vrai. Il y a une étude qui précède, qui s'appelle BATTLE, qui a été publiée dans le JACC en 2019, dont j'étais le principal investigateur, et qui comparait le ZILVER PTX versus un stent nu. L'objectif était de montrer la supériorité du ZILVER PTX par rapport au stent nu. C'était en termes de resténose à 1 an qui était le critère primaire.

Je vais passer rapidement, mais la conclusion de cette étude, qui est publiée, était que le ZILVER PTX échoue à montrer la supériorité du stent actif par rapport au stent nu à 1 an, en termes de resténose intrastent. Ce qui était très intéressant dans ce travail-là, notamment sur la courbe, c'est qu'on voyait qu'il y avait une supériorité en termes de resténose du ZILVER par rapport au stent nu jusqu'à peu près 6 à 8 mois, et après, il y avait un phénomène de rattrapage à 8 mois, et

les deux courbes s'égalisaient. Il y avait une perte finalement de l'avantage de la drogue à 12 mois, et qui permettait de conclure en l'échec de l'efficacité du ZILVER par rapport au stent nu.

L'objectif dans cette étude randomisée, multicentrique, européenne, incluant près de 60 centres en Europe, était de comparer un stent actif avec un polymère permettant de contrôler le relargage de la drogue, versus l'ensemble des stents nus disponibles sur le marché européen. À ce jour, EMINENT reste la plus grosse étude en termes de patients comparant stent actif et stent nu. Près de 775 patients ont été inclus dans cette étude. Sans entrer dans les détails, c'est dans la très grande majorité des cas des claudicants qui ont été inclus dans EMINENT, avec des lésions avec un maximum de 21 centimètres, avec comme critère principal la perméabilité à 1 an.

Je vais directement en venir aux résultats. Il faut savoir bien sûr que ces événements cliniques ont été adjudiqués par un clinical event committee, et qu'ici on parle en population en intention de traiter. Si on regarde le critère principal, très clairement, on a une supériorité de l'ELUVIA en termes de perméabilité par rapport au stent nu disponible en Europe.

Ce qui est aussi très important à noter, c'est l'impact en termes de quantité d'effet. C'est très peu dit. Qu'est-ce que la quantité d'effet, finalement ? C'est le number needed to treat, le NNT, donc le nombre de sujets nécessaires à traiter pendant la durée de l'étude pour éviter un événement. Si vous regardez ce chiffre, il suffit de traiter simplement 11 patients avec ELUVIA pour éviter une thrombose. C'est vraiment peu de patients à traiter.

Il y a un deuxième critère qui est cette fois-ci un critère secondaire, qui est l'amélioration clinique soutenue à 1 an et on voit qu'ici également, l'ELUVIA fait mieux que le stent nu avec un maintien de l'amélioration clinique à 1 an qui est significativement supérieure par rapport au stent nu, mais également en termes de NNT, on voit qu'il suffit de traiter simplement 16 patients pour avoir cette supériorité clinique. En termes également de revascularisation, même si on n'a pas de significativité, on a également la même tendance en termes de quantité d'effet avec simplement 56 patients à traiter par ELUVIA pour éviter une réintervention.

Si on résume un peu les messages clés d'EMINENT, on a finalement des stents métalliques nus qui sont, en France en tout cas, ce qu'on utilise le plus en 2023. On n'a pas encore les chiffres de 2024, mais il est peu probable que cela ait beaucoup changé. ELUVIA est actuellement le stent qui est majoritairement utilisé en France par rapport aux autres concurrents, et si on regarde les études d'EMINENT, on a nettement une significativité en termes de perméabilité, on a une significativité également en termes d'amélioration clinique à 1 an, qui était pour l'un le critère primaire, et pour l'autre un critère secondaire.

La deuxième étude dont je veux vous parler qui fait suite à cela, c'est l'étude IMPERIAL. C'est une étude cette fois-ci qui a comparé l'ELUVIA par rapport au ZILVER, tous les deux avec une plateforme en nitinol, tous les deux avec du paclitaxel, et la seule différence, c'est le polymère qui, encore une fois, permet de contrôler le relargage de la drogue. C'est également une étude internationale, prospective, randomisée. 465 patients ont été inclus dans cette étude avec 65 centres dans le monde.

Le critère primaire de cette étude était la perméabilité à 1 an. De la même façon que pour EMINENT, je vais vous montrer les résultats. En termes de critères primaires, on a dans cette étude une supériorité de l'ELUVIA par rapport au ZILVER PTX.

Regardez toujours la quantité d'effet, il suffit de traiter 19 patients pour bénéficier de l'effet de l'ELUVIA par rapport au PTX. À 24 mois, même si ici on est sur des critères secondaires, on a exactement la même tendance en termes de quantité d'effet, que ce soit en perméabilité, mais également en réintervention, et également à 60 mois où, comme je vous l'ai dit précédemment, c'est plus l'histoire naturelle de la maladie qui s'exprime que finalement l'effet du stent. On a également une même tendance qui se maintient en termes de perméabilité et en termes de réintervention si on regarde la quantité d'effet.

Pour résumer IMPERIAL, les résultats du stent et de l'ELUVIA sont homogènes que l'on voie les résultats à 12 mois ou à 60 mois en termes de perméabilité et en termes de revascularisation si on parle ici de quantité d'effet. On a effectivement une significativité statistique en faveur d'ELUVIA versus le ZILVER PTX, avec notamment une perméabilité primaire supérieure par rapport au ZILVER, mais également en termes de réintervention à 2 ans. Il faut toujours garder en tête, bien sûr, pour ces études-là, qu'elles sont construites pour répondre à une question et qu'ici, la puissance statistique d'EMINENT mais aussi d'IMPERIAL a été calculée pour une étude de non-infériorité à 12 mois.

Pour conclure, les stents que les collègues radiologues, cardiologues ou chirurgiens utilisent en France sont majoritairement des stents métalliques nus et c'est par rapport à ces stents-là qu'il faut améliorer les pratiques et améliorer les résultats en termes de perméabilité, en termes de réintervention, et bien sûr en termes d'amélioration clinique.

Avec EMINENT, on a clairement une supériorité en termes de perméabilité, mais aussi en termes de clinique, mais aussi en termes de quantité d'effet du stent ELUVIA par rapport au stent nu, mais également, on a la même tendance avec IMPERIAL RCT. Si on compare IMPERIAL RCT cette fois-ci au ZILVER PTX, on a des résultats qui sont homogènes, y compris dans le temps à 12 mois, 24 mois et jusqu'à 60 mois, ce qui nous amène à proposer ici que le stent ELUVIA ait une ASA III

par rapport aux stents métalliques qui sont utilisés actuellement sur le marché français. Merci pour votre attention.

M. le PRÉSIDENT.- Merci beaucoup. Si vous n'avez rien à ajouter, je vous propose que nous passions la parole aux membres de la CNEDiMTS qui souhaiteraient vous poser des questions.

Mme PETZOLD.- Nous n'avons pas d'autre commentaire, merci.

M. le PRÉSIDENT.- Monsieur Feugier ?

M. le Pr FEUGIER.- Merci, Monsieur le Président, chers collègues. Écoutez, je pense que nous avons clairement perçu le message à la fois du professeur Gouëffic et de la firme BOSTON. On revient sur différents points. Premièrement, c'est un changement de comparatif par rapport aux comparateurs précédents. C'est-à-dire que ce stent qui est coté, c'est-à-dire qui est actif, devrait être comparé justement par rapport aux stents métalliques nus qui sont maintenant majoritairement implantés en France, comme l'a présenté le professeur Gouëffic.

Les études sont peu nombreuses, mais relativement fortes. Elles sont fortes par la méthodologie, fortes également par les résultats clairement présentés. Je n'ai pas de question personnellement à poser ni à BOSTON ni à Monsieur Gouëffic dans la mesure où je trouve que l'analyse de la HAS et également leur présentation sont vraiment très claires. Merci.

M. GALMICHE, pour la HAS.- Merci pour votre présentation. J'ai une question à vous poser en lien avec les recommandations de bonnes pratiques qui recommandent l'utilisation, pour les lésions courtes, préférentiellement des stents à élution. Au vu de ce que vous expliquez sur l'étude de non-infériorité entre ZILVER et ELUVIA, on voit quand même qu'il n'y a pas de différence à faire entre les deux produits, donc j'aurais voulu que vous argumentiez un peu plus sur la raison de comparer maintenant ELUVIA par rapport au stent nu.

On a bien compris dans votre diapositive qu'il y avait une majorité de stents nus qui pouvaient être utilisés, mais il y a peut-être aussi d'autres conditions qui ont conduit à ce qu'on choisisse un stent nu chez ces patients-là. C'est une description pure et simple de ce qui est fait dans les pratiques.

J'imagine que vous, professionnels, vous choisissez aussi le stent nu dans certains cas, quand par exemple il y a des patients qui ne peuvent pas avoir de traitement antiagrégant au long cours. Il y a d'autres conditions qui conduisent à toujours réserver le stent nu quand même dans ces conditions-là.

Je pense que le stent actif est à préconiser, mais il y a quand même des cas où on ne peut pas toujours le faire, et c'est ce qui conduit un peu à la différence d'appréciation, ne croyez-vous pas ?

M. le Pr GOUÉFFIC.- Merci pour cette remarque. Je pense que c'est important de préciser ce point-là.

Fin 2023, début 2024, ont été publiées les dernières recommandations de la Société européenne de chirurgie vasculaire et endovasculaire, dont j'ai fait partie des reviewers. Le stent nu ne doit pas être privilégié par rapport au stent actif et par rapport au ballon actif. La question que nous avons actuellement, nous, en tant que praticiens, c'est le choix entre un stent actif et un ballon actif. Le stent nu ne doit pas être utilisé.

La pratique en France, c'est 85 % de stents nus. Pour quelle raison ? Je ne peux pas vous le dire. Dans ma pratique, je n'utilise plus de stent nu, si ce n'est vraiment en recours, dans des situations assez exceptionnelles. On a effectivement un problème d'éducation, de formation des gens sur ce sujet-là.

En termes de chercheur, ce que je peux vous dire, c'est que j'ai eu la chance d'être investigateur de deux études publiées dans JACC et Circulation. La première étude, je l'ai menée avec l'hypothèse suivante. Je pensais que le ZILVER PTX était supérieur au stent nu. J'ai conclu l'étude en disant que le ZILVER échoue à montrer une supériorité par rapport au stent nu. Ça, c'est une comparaison directe.

J'ai effectué une deuxième étude qui s'appelle EMINENT, avec la même hypothèse, et j'ai conclu l'inverse. J'ai conclu en la supériorité du stent actif par rapport au stent nu.

Après, effectivement, il y a des réflexions qu'on fait a posteriori, comme je vous l'ai montré, sur la physiopathologie. On sait très bien que la resténose est un phénomène tardif en fémoro-poplité par rapport à ce qu'on a en coronaire, et que de façon sûre, le fait d'avoir une drogue dont le relargage est contrôlé sur plusieurs mois est un net avantage.

Il faut vraiment garder en tête que ces stents en nitinol, qui sont des stents qui vont avoir une expansion — ce qu'on appelle une COF, une chronique outward force —, qui vont agresser l'artère de façon chronique sur plusieurs mois, vont induire une stimulation de la paroi et une stimulation de la prolifération et de la migration musculaire lisse. Si le stent est toujours en place avec ce corps étranger et surtout cette irritation mécanique et qu'il n'y a plus de drogue pour contrecarrer cette prolifération de cellules, on a cet effet. On l'a très bien montré dans BATTLE.

On le voit très bien, les courbes montrent qu'il y a un catch-up au bout de 6 ou 8 mois et un rattrapage de la courbe. Franchement, les éléments cliniques, les éléments physiopathologiques sont assez concordants, mais également l'usage est assez concordant.

Mme le Dr GUILLODO.- Pour revenir à ce que disait Monsieur Galmiche, vous avez quand même exclu dans l'étude EMINENT les patients qui avaient des calcifications importantes et les patients sous dialyse.

M. le Pr GOU EFFIC.- Les calcifications importantes, finalement, pas trop. Ils ont été beaucoup exclus dans les études sur les ballons actifs, mais pas sur les stents actifs. Concernant les patients sous dialyse, vous avez tout à fait raison. Le problème n'est pas tellement technique, il est sur le suivi des patients du fait de leur espérance de vie qui est très faible. Sur des études où l'on a des résultats à 1 an, 2 ans, 5 ans, ce sont des patients qui posent problème en termes de suivi, mais vous avez tout à fait raison.

Mme le Dr GUILLODO.- Quand même, dans votre étude, il est bien marqué « patients avec calcifications importantes ».

M. le Pr GOU EFFIC.- Il n'y a pas de vraie définition des calcifications importantes dans la littérature, que ce soit sur les différentes études concernant les ballons actifs ou les stents actifs.

M. le Dr BARBOT.- J'ai une petite interrogation. Quand on regarde vos résultats sur le critère principal sur les différentes études et les critères secondaires et que l'on regarde les intervalles de confiance, les intervalles de confiance vont de moins à plus. Qu'en pensez-vous ?

M. le Pr GOU EFFIC.- Je vais laisser Gilles Chatellier répondre à votre question.

M. le Dr CHATELLIER.- C'est un peu pour répondre à votre question que je suis là. Je suis épidémiologiste, je ne suis pas du tout médecin vasculaire. Je suis un spécialiste de l'essai clinique. Votre interprétation de l'intervalle de confiance donne dans quel espace se situe la vraie valeur d'un paramètre. Quand on a un intervalle de confiance qui va de moins à plus, les chiffres sont compatibles avec un maléfice ou un bénéfice. L'estimation la plus réaliste, c'est l'estimation moyenne, c'est celle qu'on donne.

Cet intervalle de confiance est relié à deux choses, et premièrement, le petit p. Quand l'intervalle de confiance comprend une valeur négative, le petit p, en général, n'est pas significatif. Vous l'avez vu sur les diapositives, on l'a bien mis. Cela veut dire qu'il n'est pas complètement exclu que ce résultat soit lié au hasard.

Maintenant, le problème qui se pose, c'est que de plus en plus dans les revues, nous, les méthodologistes, et puis les revues, c'est que l'on se pose d'une part la question des tests itératifs — et on évite de faire des tests sur autre chose que le critère principal, parce que le calcul du nombre de sujets nécessaires a été fait uniquement là-dessus — et d'autre part, le fait de présenter l'ensemble des éléments.

Par exemple, j'ai l'étude EMINENT sur l'amélioration clinique soutenue. J'ai la diapositive sous les yeux, j'ai un avantage sur vous. Sur la revascularisation des lésions cibles, on voit qu'on est très proche d'un effet peu important, mais si on regarde l'amélioration clinique soutenue, par exemple, on a un bénéfice moyen de 6,4 %, c'est-à-dire une augmentation en faveur d'ELUVIA du nombre d'améliorations cliniques soutenues de 6,4 %, ce qui est un bénéfice très important qu'on traduit maintenant de temps en temps — et tout le monde ne connaît pas bien cette métrique — en prenant l'inverse de cette quantité en nombre de patients à traiter pour éviter un accident.

C'est indicatif. Quand on regarde l'intervalle de confiance, il y a beaucoup plus de chances que le résultat soit en faveur d'ELUVIA qu'en défaveur d'ELUVIA, mais vous avez raison. On peut calculer l'intervalle de confiance pour NNT qui donnera les mêmes résultats. Vous avez raison, il est possible qu'il y ait un effet négatif. C'est possible, mais peu probable.

Mme le Dr LUCET.- Je voulais juste revenir sur la présentation que vous avez faite pour nous expliquer que, finalement, le traitement de référence est le stent actif. C'est bien le sens de votre présentation actuelle. Dans mon esprit et dans l'esprit de la commission, le comparateur, c'est le traitement de référence. C'est une des raisons pour lesquelles nous avons retenu le stent actif comme comparateur. Le fait que vous insistiez sur ce point me perturbe pour une revendication de comparaison vis-à-vis du stent nu, bien que les ventes soient en faveur du stent nu.

M. le Pr GOUFFIC.- Je pense que c'est un point crucial. Au-delà des ventes, en tant que clinicien ou en tant que passeur de messages pour mes collègues, comment est-ce que je me positionne ? Actuellement, 85 % des stents implantés sont des stents nus. Au vu des études et des éléments que nous avons, je pense que c'est une perte de chance pour nos patients. Je pense qu'on a une amélioration clinique, on a une meilleure perméabilité et on a moins de réintervention avec des stents actifs de type polymère à type ELUVIA.

Le paradigme a changé, il est là. Il est sur les stents nus. Il n'est pas sur une guerre entre stents actifs. Il est là, le paradigme. Il est de changer cette tendance d'avoir 85 % de stents nus en France. Comme l'a précisé Monsieur Galmiche, il y a certainement d'autres raisons. Je n'ai pas la prétention d'expliquer les différentes raisons, mais les faits sont là. Malgré les études publiées, malgré les efforts pédagogiques, on est toujours à ce stade-là en France.

Encore une fois, cela a une implication clinique. Maintenant, au vu des études, on a une implication clinique. On sait que si utilise un stent ELUVIA, on améliore très nettement les côtés cliniques et hémodynamiques des patients, même en termes de réintervention. Les faits sont là. J'aimerais être au stade de la cardiologie où on compare différentes générations de stents actifs pour dire quel est le meilleur, mais actuellement, il faut être lucide.

Pour la partie vasculaire et plus particulièrement sur le segment fémoro-poplité, on est toujours à pousser nos collègues à dire qu'on a un stent actif qui fait mieux qu'un stent nu. RAVEL, l'étude en coronaire, c'est 2001. Le shift a été fait en coronaire en 2001. Nous, on y est toujours. Mon message est plus là, si vous voulez.

M. le PRÉSIDENT.- Merci. Je ne vois pas d'autre question, donc je vous propose que nous en terminions là. Merci beaucoup de votre présence et des éléments que vous avez souhaité nous donner.

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

M. GALMICHE, pour la HAS.- Pour revenir et réinsister sur ce qu'a rappelé Françoise Lucet, ils nous donnent là, au vu de ce qu'ils disent, tous les arguments pour ne pas changer de comparateur. La définition dans le Code de la sécurité sociale du comparateur de l'ASA, c'est vraiment de prendre la stratégie de référence dans l'indication. S'ils nous l'affirment, et c'est marqué dans les recommandations, il n'y a pas besoin de changer. Après, c'est la note d'ASA que vous allez attribuer, mais au vu des données et du fait qu'il y ait une étude de non-infériorité entre ZILVER et ELUVIA, cela va être compliqué de changer. ZILVER n'est peut-être pas le meilleur stent actif de comparaison, malheureusement, mais c'est comme ça.

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

Résultat du vote :

Maintien de l'avis : 17 voix

Non-maintien de l'avis : 2 voix

Abstention : 2 voix

M. le PRÉSIDENT.- C'est donc un maintien du projet d'avis.