



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 22 octobre 2024

1. Examen - Demande de renouvellement d'inscription (LPP) ELUVIA, Endoprothèse périphérique à libération de principe actif (paclitaxel) (7526) BOSTON SCIENTIFIC SAS

M. GRALL, Président.- Je vous propose que l'on continue dans la même discipline avec l'examen de la demande de renouvellement d'inscription de ELUVIA, endoprothèse périphérique à libération de principe actif de paclitaxel, dont on vient déjà de parler dans le dossier précédent.

Une chef de projet, pour la HAS.- Pour ce dossier, il s'agit d'une demande de renouvellement d'inscription de l'endoprothèse ELUVIA de la société Boston Scientific.

ELUVIA, c'est une endoprothèse auto-expansible préchargée dans un cathéter de largage de 6 Fr avec un alliage en nitinol qui possède des marqueurs radio-opaques en tantale dont le principe actif est le paclitaxel à une densité de dose établie de 0,167 µg/mm².

Cette demande de renouvellement concerne uniquement l'indication du traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatiques pour les lésions < 14 cm.

La firme revendique une ASA III par rapport aux endoprothèses métalliques nues et une ASA IV par rapport à ZILVER PTX.

Concernant les éléments de preuves, je ne reviendrai pas sur le paclitaxel puisque je l'ai déjà détaillé, de même que pour les recommandations sur la claudication intermittente et l'ischémie critique.

Étude DETECT

En termes de données, il y avait une étude non spécifique sur base de données médico-administratives du SNDS, l'étude DETECT. L'étude FREEZE que nous avons vue tout à l'heure est une étude ancillaire de l'étude DETECT. Cette étude avait pour objectif de comparer la mortalité toute cause chez tous les patients qui ont bénéficié d'une revascularisation des artères fémoro-poplitées par un dispositif enrobé de paclitaxel, que ce soit un stent ou un ballon, en comparaison à des patients qui ont eu un dispositif non actif.

Le critère de jugement principal était la mortalité toute cause. Au total, il y avait plus de 239 000 patients dans le groupe contrôle qui comprenaient les angioplasties par ballonnets, les

endoprothèses métalliques nues et les endoprothèses couvertes. Il y avait un peu plus de 20 000 patients dans le groupe paclitaxel. Il y avait l'usage de ballons seuls, l'usage d'endoprothèses seules, l'association de ballons et de stents à base de paclitaxel.

Pour cette étude, la mortalité tout de cause était plus faible dans le groupe paclitaxel par rapport au groupe contrôle puisque le hazard ratio est de 0,92, et dans le groupe endoprothèses à base de paclitaxel uniquement, donc hors ballon, cette mortalité est également plus faible par rapport au groupe contrôle. Néanmoins, c'est comme l'étude FREEZE que nous avons vue précédemment, la méthodologie de cette étude est très moyenne.

En termes d'éléments spécifiques, un total de six études a été retenues.

Étude EMINENT

C'est une étude contrôlée et randomisée de supériorité multicentrique en simple aveugle, qui a pour objectif de confirmer l'efficacité supérieure de ELUVIA par rapport aux stents métalliques nus chez les patients avec des lésions fémoro-poplitées d'une longueur maximum allant jusqu'à 21 cm. Les patients inclus étaient au stade de la classification Rutherford 2, 3 ou 4, avec un diamètre de vaisseau compris entre 4 et 6 mm. Le critère de jugement principal était la perméabilité primaire évaluée à 12 mois.

Un total de 775 patients a été inclus et randomisés en groupe 2:1. Il y avait 508 patients dans le groupe ELUVIA et 267 patients dans le groupe des stents métalliques nus. Plus de 95 % des patients étaient au stade 2 et 3 de la classification de Rutherford et la longueur moyenne des lésions était de 7,5 cm dans le groupe ELUVIA et de 7,2 cm dans le groupe des endoprothèses métalliques. Les lésions étaient majoritairement calcifiées pour tous ces patients.

En termes de résultats, la perméabilité primaire à 12 mois était estimée à 83,2 % dans le groupe ELUVIA et 74,3 % dans le groupe des stents métalliques nus avec une p value significative. Une amélioration hémodynamique a été constatée dans les deux groupes, 79 % dans le groupe ELUVIA, 76,8 % dans le groupe endoprothèses métalliques nus. Il y avait également une amélioration de la qualité de vie de 0,9 mois dans le groupe ELUVIA, idem dans le groupe endoprothèses métalliques nus. Les tests de limitation de la marche et de marche de 6 minutes ont suggéré une amélioration de la marche dans les deux groupes. La classification Rutherford

semblait améliorée après la procédure dans les deux groupes. 84,1 % des patients du groupe ELUVIA et 77,5 % des patients du groupe endoprothèses nus présentaient désormais une catégorie 0 ou 1 de la classification de Rutherford.

Étude IMPERIAL

Je ne repasse pas sur la méthodologie de l'étude impériale que nous avons vue dans le dossier précédent. Je remets la diapositive des résultats : 14,2 % d'événements indésirables majeurs à 24 mois dans le groupe ELUVIA, 20,1 % dans le groupe ZILVER PTX. Une perméabilité primaire à 24 mois de 83 % dans le groupe ELUVIA et 77,1 % dans le groupe ZILVER PTX. À 60 mois, la mortalité toute cause confondue était à 18,8 % dans le groupe ELUVIA, 17,9 % dans le groupe ZILVER PTX. La perméabilité primaire à 60 mois était de 69,6 % pour ELUVIA, de 67,4 % pour ZILVER PTX.

Là encore, c'est une étude que nous avons vue dans le dossier précédent, une comparaison entre ZILVER PTX et ELUVIA avec des lésions qui tournent à 18,5 cm pour le groupe ZILVER PTX, 16 cm pour le groupe ELUVIA et un taux de perméabilité primaire à 12 mois de 84,9 % pour le groupe ZILVER PTX, 88,1 % pour le groupe ELUVIA. C'est une étude qui est toujours en cours avec des différences dans les caractéristiques des lésions à l'occlusion et un biais de sélection.

Étude de Shibata et al.

C'est une étude multicentrique à collecte rétrospective des données comparative par rapport à VIABAHN, endoprothèse couverte avec un score de propension chez 590 patients. Le critère de jugement principal était la perméabilité primaire. Environ 50 % des patients étaient au stade 3 de la classification de Rutherford. La longueur moyenne des lésions était de 23 cm dans le groupe VIABAHN et de 23 cm dans le groupe ELUVIA. La perméabilité primaire à 24 mois a été estimée à 75,9 % dans le groupe ELUVIA et 69,5 % dans le groupe VIABAHN. La p-value n'était pas significative.

C'est une étude rétrospective avec un suivi relativement court. Il y avait également un biais de sélection sur le choix du traitement à l'inclusion.

Étude de Stavroulakis/Torsello et al.

C'est une étude monocentrique, non comparative, à collecte prospective des données chez 130

patients qui avaient des lésions longues et complexes. Le critère de jugement principal était la perméabilité primaire. Environ 70 % des patients étaient classe 3 de la catégorie de Rutherford et la longueur moyenne des lésions était de 19,4 cm, sachant que 40 % des lésions étaient supérieures à 25 cm. La perméabilité primaire à 12 mois dans cette étude était de 90 %, à 24 mois de 71 % et à 60 mois de 65 %. La survie sans amputation majeure était de 94 % à 12 mois et 83 % à 60 mois.

C'est une étude monocentrique où 100 % des lésions sont supérieures à 15 cm.

Étude de Lida et al.

C'est une étude monocentrique non comparative avec collecte des données prospectives chez plus de 1 000 patients. Le critère de jugement principal était la resténose à 12 mois. La longueur moyenne des lésions était estimée à 18,6 cm. À 12 mois, le taux de resténose était de 12,9 %. Les données étaient disponibles pour 81,1 % des lésions. Il y avait un taux de 3,3 % de thromboses, une amputation majeure chez 1,2 % des patients, une survie globale estimée à 91,1 % et des événements indésirables graves estimés à 1,2 %. C'est une étude qui a un suivi relativement court, une longueur des lésions moyenne à 18,6 cm et pour 18,5 % des lésions, la méthode du spot stenting a été utilisée, c'est une technique qui n'est pas forcément recommandée.

En termes d'événements indésirables :

Dans l'étude EMINENT, dans le groupe ELUVIA, il y a eu 11,8 % d'événements indésirables graves, 2,7 % de mortalité toutes causes (13 patients), un cas d'amputation majeure du membre et 8,9 % de revascularisation de la lésion cible. Dans le groupe des stents tenus, le taux d'événements indésirables graves est identique, 11,8 %. Il y a eu 3 cas de mortalité toutes causes, aucun cas d'amputation majeure du membre et la revascularisation de la lésion cible était estimée à 10,6 %.

Pour l'étude Stavroulakis/Torsello, le nombre de complications a été estimé à 5 % : 4 complications liées aux sites d'accès, 2 syndromes coronariens aigus, 1 AVC ischémique, 7 patients (5 % de l'étude) ont subi une amputation mineure. Il y a eu 15 décès, soit 11 % des patients.

En termes de matériovigilance, entre 2019 et juillet 2024, en France, l'incidence d'événements

rapportés au nombre d'unités vendues s'élevait à 0,07 %. Il y avait des cas de resténose, de claudication, de procédures additionnelles requises et de thrombose du stent. En Europe, ce taux monte à 0,30 %, avec là encore des cas de resténose, thrombose, occlusion du vaisseau, hospitalisation prolongée, procédures additionnelles requises et claudication. Dans le monde, cette incidence est à 0,29 % avec des cas de resténose, thrombose, déploiement partiel du stent, des déformations du stent et des occlusions du vaisseau.

En synthèse, les recommandations sont identiques aux dossiers que nous avons précédemment évalués. 6 études ont été analysées. Dans les lésions < 14 cm, l'étude contrôlée randomisée de supériorité par rapport au stent tenu EMINENT et l'étude contrôlée randomisée de non-infériorité IMPERIAL par rapport au stent ZILVER PTX. Pour les lésions > 14 cm, 4 études, dont les patients sont majoritairement claudicants avec des tailles de lésions entre 16 et 23 cm en moyenne.

La matériovigilance et les événements indésirables ne font pas remonter de signal particulier.

Je remets l'indication revendiquée par le fabricant, identique à la LPPR. Nous vous proposons pour ce dossier d'étendre l'indication, tout comme dans le dossier précédent, même s'il ne s'agit pas d'une revendication de l'industriel, et d'aligner les comparateurs au dossier précédent.

M. GRALL, Président.- Madame Hajjaji.

M^{me} le D^r HAJJAJI.- J'avais justement une question sur les comparateurs. Ça a encore du sens de garder l'endoprothèse métallique nue ?

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

M^{me} le D^r HAJJAJI.- Pour l'étude IMPERIAL, sur laquelle repose la revendication d'une ASR IV pour ZILVER, c'est bien une étude de non-infériorité ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Oui, c'est bien une étude de non-infériorité. Les résultats à 12 mois ont été vus précédemment. Cela a montré qu'ELUVIA était non-inférieure à ZILVER PTX, mais en aucun cas, il y avait un biais de supériorité, donc on ne peut pas conclure à la supériorité des deux endoprothèses.

M^{me} le D^r HAJJAJI.- Merci pour la clarification.

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

M. le P^r AMABILE, Vice-Président.- Sur les études pour la comparaison ZILVER et ELUVIA, je redis exactement ce qu'on a dit tout à l'heure et ce qu'on vient de dire maintenant, c'est-à-dire que le TLR est différent, donc on fait moins d'angioplasties pour resténose clinique dans le groupe ELUVIA, mais quand on regarde le TLR global, il est identique entre les deux stents. L'étude EMINENT, qui est l'étude princeps de la supériorité du stent nu par rapport au stent actif, c'est pareil pour l'étude IMPERIAL, le critère de perméabilité primaire n'est pas celui des études de chirurgien. La réparation fonctionne ou ne fonctionne pas. Ce sont des critères qui sont le plus souvent hémodynamiques et qu'on retrouve en Doppler, ce sont des critères de vitesse, comme ce que font les cardiologues pour les stents au niveau coronaire. Ce n'est pas un critère dur. C'est vraiment la resténose au sens échographique du terme, échodoppler du terme. Dans EMINENT, il y a plus de resténose dans le groupe BMS, mais il n'y a pas de différence clinique entre les patients qui ont été traités pour une claudication avec des stents nus ou des stents actifs. On extrapole que cette diminution du risque de récurrence va se traduire ultérieurement par des résultats cliniques, mais cela n'a jamais réellement été prouvé.

M. GRALL, Président.- Très bien. Est-ce qu'il y a d'autres demandes de précision ou de prises de parole ? Madame Le Manissier.

M^{me} LE MANISSIER.- Je vois qu'on accepterait les longueurs jusqu'à 25 cm. Je voulais savoir si l'indication du marquage CE le permet.

Une chef de projet, pour la HAS.- Il n'y a aucune restriction de longueur dans l'indication du marquage CE pour ELUVIA ou ZILVER PTX.

M. GRALL, Président.- D'autres remarques ? Non. On continue.

Une chef de projet, pour la HAS.- Je vous propose de voter comme pour ZILVER PTX, le renouvellement d'indication avec le retrait de l'échec de l'angioplastie par ballonnet pour le renouvellement, pour calquer sur ZILVER PTX. Nous pouvons commencer par voter pour cette indication.

M. GRALL, Président.- Très bien. On vote là-dessus.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} LE FLOCH.- C'est un service rendu suffisant à l'unanimité.

M. GRALL, Président.- Merci, on continue.

Une chef de projet, pour la HAS.- Le comparateur, en s'alignant sur ZILVER PTX, serait les autres endoprothèses périphériques à libération de principe actif inscrites sur la LPPR.

M. GRALL, Président.- On y va. On fait deux votes. On reste sur les lésions courtes dans ce cas-là avec le comparateur tel qu'il est prévu, les autres endoprothèses périphériques à libération de principe actif. Est-ce qu'il y a des oppositions à ce qu'on retienne une ASA V ? Des abstentions ? Je n'en vois pas. On passe au deuxième vote.

M^{me} LE FLOCH.- ASA V à l'unanimité.

Une chef de projet, pour la HAS.- On vous propose également d'étendre ce stent dans les mêmes conditions que pour ZILVER PTX.

M. GRALL, Président.- On vote.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} LE FLOCH.- Avis suffisant à l'unanimité.

M. GRALL, Président.- On passe à l'ASA.

Une chef de projet, pour la HAS.- Pour les lésions longues, nous vous proposons comme comparateur le traitement chirurgical par comptage.

M. GRALL, Président.- Très bien. On y va.

M^{me} LE FLOCH.- Vous pouvez voter un niveau IV, V ou abstention.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} LE FLOCH.- 7 ASA IV et 9 ASA V, c'est une ASA V.

M. GRALL, Président.- Même chose, vous rajoutez les références au décret.

Une chef de projet, pour la HAS.- Tout à fait.

M. GRALL, Président.- Très bien, merci beaucoup.