

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 19 novembre 2024

1. Examen — Demande de renouvellement d'inscription (LPP) — XIENCE PRIME BTK : Endoprothèse périphérique à élution de principe actif (évérolimus) (7610)

M. le PRÉSIDENT.- Nous passons au dossier suivant. Il s'agit de l'examen d'une demande de renouvellement d'inscription pour l'endoprothèse périphérique à élution de principe actif d'ABBOTT.

Le chef de projet, pour la HAS.- Il s'agit d'une demande de renouvellement d'inscription pour l'endoprothèse périphérique à « élution d'évérolimus XIENCE PRIME BTK de la société ABBOTT MEDICAL France. Il est à noter que ce stent a déjà été renouvelé une première fois par la commission en 2020.

Je vais commencer par quelques éléments de contexte, et tout d'abord sur la pathologie qui est donc l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI). Il existe deux formes de cette maladie. La forme aiguë correspond au stade d'ischémie critique et c'est le stade de la maladie qui nous intéresse plus particulièrement aujourd'hui. Ce stade se caractérise par des lésions situées dans la région fémoro-poplitée pouvant être étendues à la région infrapoplitée comme illustré sur le schéma à droite. Plusieurs classifications permettent de le définir, mais dans la classification de Rutherford, ce stade correspond aux catégories IV, V et VI.

Dans sa forme aiguë, le risque de complication cardiovasculaire est élevé avec à 1 an la moitié des patients vivants ou non amputés avec une revascularisation qui est donc impérative. La prise en charge repose sur deux techniques de revascularisation : la technique chirurgicale comprenant notamment le pontage avec des greffons veineux et la technique endovasculaire comprenant l'angioplastie avec ou sans pose d'endoprothèse.

Maintenant, je vais faire un bref rappel de l'historique des avis et du remboursement des autres dispositifs ayant la même indication que celle revendiquée pour XIENCE PRIME BTK. Il s'agit en fait du traitement de l'AOMI au stade d'ischémie critique imputable à des lésions artérielles sous-poplitées de longueur inférieure ou égale à 40 millimètres avec un diamètre de vaisseau de référence compris entre 2,25 et 4,25 millimètres. Ce traitement intervient après échec de l'angioplastie par ballonnet.

Au total, cinq stents ont été examinés par la commission entre 2013 et 2023. La commission avait octroyé à PROMUS ELEMENT PLUS BTK et PROMUS PREMIER BTK associés chacun à deux systèmes de mise en place, monorail et coaxial ou OTW, un service attendu suffisant avec une ASA de niveau V par rapport au comparateur, les endoprothèses nues. L'étude contrôlée,

randomisée DESTINY comparait en termes de supériorité les stents coronaires XIENCE V au stent coronaire nu.

En 2019, PROMUS ELEMENT PLUS BTK, qui était la génération antérieure à PROMUS PREMIER BTK, a été radié de la LPPR. Le dernier stent examiné, CRE 8 BTK, qui avait obtenu un avis insuffisant, n'a donc jamais été inscrit à la LPPR.

Il est à noter que pour les renouvellements des stents PROMUS BTK, la commission attendait la transmission des résultats d'une étude post-inscription dont l'objectif était d'évaluer l'intérêt de la technique en documentant le sauvetage du membre, la survie globale, le taux de réintervention et le soulagement de la douleur.

En 2019, l'étude analysée pour le renouvellement d'inscription du stent PROMUS PREMIER BTK était l'étude PREVENT, multicentrique, prospective sur 70 patients traités par PROMUS ELEMENT PLUS BTK. Dans l'avis de renouvellement suffisant, le comparateur restait l'endoprothèse nue.

Concernant maintenant le stent XIENCE PRIME BTK qui est le dossier examiné aujourd'hui, je rappelle que l'avis d'inscription avait été octroyé dans les mêmes conditions en termes d'indication, d'ASA et de comparateur que pour PROMUS. Il reposait également sur l'étude non spécifique DESTINY.

Ce stent a été vu pour la dernière fois en 2020 pour son renouvellement d'inscription octroyé à l'identique de l'avis 2013 sur une méta-analyse comparant les endoprothèses périphériques à élution de principe actif au traitement standard (l'angioplastie au ballon nu plus ou moins associé à des stents nus) et à partir de 8 études contrôlées randomisées, incluant au total 801 patients. Par ailleurs, un état d'avancement de l'EPI avait été fourni.

Je passe maintenant à la description du stent. XIENCE PRIME BTK comprend une plateforme métallique que la firme appelle MULTILINK en alliage chrome-cobalt d'une épaisseur de 81 micromètres. Cette plateforme est enrobée d'un polymère fluoré qui contient l'évérolimus, qui est le principe actif et qui est libéré progressivement à la concentration de 100 microgrammes par centimètre carré dans la paroi vasculaire. Un cathéter permet son insertion. Les références que le fabricant souhaite inscrire vont de 2,25 millimètres à 4,5 millimètres de diamètre et de 8 à 38 millimètres de longueur. Ces stents sont indiqués pour la revascularisation des lésions infrapoplitées.

En termes de demande, il s'agit donc d'une demande de renouvellement d'inscription de XIENCE PRIME BTK, déjà renouvelé une première fois. L'indication revendiquée par la firme et celle inscrite à la LPPR est précédemment rappelée en début de présentation. Dans cette indication,

aucune amélioration du service rendu n'est revendiquée par rapport aux comparateurs, les autres endoprothèses périphériques à libération de principe actif. Je rappelle que le précédent comparateur était les endoprothèses nues.

Passons maintenant aux éléments de preuve. En termes de données non spécifiques, les recommandations européennes et internationales de 2024, plus récentes et cohérentes avec celles fournies par la firme, ont été ajoutées et analysées dans ce dossier. Nous n'avons pas retenu les deux méta-analyses de 2023 de Li Y et al., qui comparaient comme précédemment les traitements endovasculaires à élution de principe actif au traitement standard. De plus, les indications de traitement sont plus larges que celles revendiquées ou non précisées, et le comparateur n'est pas non plus celui revendiqué.

En termes d'éléments spécifiques, la firme apporte les résultats de l'EPI et l'étude italienne de Giaquinta, monocentrique non comparative, sur des lésions plus longues que celles revendiquées, et de faible niveau de preuve, n'a pas été retenue.

En termes d'éléments non spécifiques, la Société européenne de cardiologie comme le Collège américain de cardiologie de 2024 recommandent une évaluation individuelle du risque de l'intervention, à faire par une équipe multidisciplinaire. Cette recommandation est de grade élevé. De la même façon, pour la revascularisation, l'utilisation d'une veine grande saphène pour le pontage infra-inguinal est recommandée.

L'ESC indique en plus que chez des patients avec une veine grande saphène adéquate et un risque chirurgical faible, le traitement endovasculaire peut être envisagé en première intention. Néanmoins, cette recommandation est de grade plus modéré.

Enfin, dans un paragraphe consacré au traitement des lésions infrapoplitées courtes, il est précisé que le traitement endovasculaire est le traitement de premier choix et que les ballons à élution de principe actif et les stents nus n'ont pas montré de supériorité par rapport à l'angioplastie avec ballon, bien que les stents actifs puissent être utilisés pour des lésions relativement courtes.

Je vais maintenant détailler l'étude post-inscription qui vient d'être publiée fin 2024 et dont nous disposons également du protocole et du rapport d'étude.

Il s'agit d'une étude post-commercialisation française, multicentrique, avec collecte prospective de données, qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité à 12 mois de XIENCE PRIME BTK après échec de l'angioplastie par ballonnet dans le traitement des lésions de novo infrapoplitées de patients avec une ischémie critique en conditions réelles d'utilisation. Les patients inclus devaient notamment être en catégories IV et V de la classification de Rutherford.

Le critère de jugement principal évalué à 12 mois était l'absence d'événement majeur du membre traité (MALE), comprenant les amputations ou les réinterventions majeures. Un calcul de l'échantillon a priori estimait que 110 patients étaient nécessaires pour répondre à l'objectif sur la base d'un taux de MALE de 9,4 % pris comme référence dans l'étude contrôlée DESTINY, dont j'ai précédemment parlé.

Les critères secondaires incluent ceux demandés dans l'étude post-inscription, sauf pour le critère de douleur, qui est évalué au travers du critère d'amélioration clinique primaire, défini par le maintien de la cicatrisation de la plaie, la résolution de la douleur de repos, sans nécessité de revascularisation.

Au total, entre mai 2018 et juin 2019, 120 patients ont été inclus dans 16 centres français, mais seulement 106 patients ont été suivis et analysés en intention de traiter (ITT dite modifiée), car 14 patients ont été exclus d'emblée. Concernant les catégories de Rutherford, on peut voir que des patients de catégories II, III et VI, non prévues au protocole, ont également été inclus, dont 7,6 % en catégorie VI, la plus grave. Le rapport indiquait uniquement que 4 patients, soit 3,8 %, n'étaient pas en catégorie IV à VI.

La longueur moyenne des lésions était de 34,5 millimètres. Par comparaison, elle était de 15,9 millimètres dans l'étude DESTINY. À 12 mois dans la population en ITT modifiée sur un nombre de patients inférieur au calcul de puissance, le taux d'absence de MALE est de 79,6 %, avec un intervalle de confiance à 95 % de 71 % à 88 %. Il est à noter que dans l'étude DESTINY prise comme référence, ce taux était de 90,6 %.

Concernant les critères de jugement secondaire, le taux de sauvetage du membre est presque de 94 %. Le taux de revascularisation de la lésion cible est presque de 15 %, avec 16 réinterventions majeures effectuées. La survie globale est de 76,6 %, avec 23 décès au total. L'amélioration clinique est de 45 %, mais n'a été mesurée que sur 67 patients. Les changements de catégorie de Rutherford rapportent 43 % de patients asymptomatiques, mais il est à noter que ce critère n'était pas prévu au protocole. La perméabilité primaire de 79 % rapportée ici n'était pas non plus prévue au protocole. La durée jusqu'à la cicatrisation prévue au protocole n'est pas rapportée. On peut aussi noter que les taux de resténose de 20,5 % étaient de 10,5 % dans le rapport d'étude.

Pour conclure, les résultats de cette EPI sont difficilement interprétables en raison des écarts entre le protocole et les résultats de la publication, et des écarts entre le rapport d'étude et la publication qui sont rappelés ici sur cette planche. De plus, au vu de la population recrutée, on n'a pas non plus de garantie sur la représentativité de la pratique française.

Je termine par les données de matériovigilance qui rapportent un taux d'événements cumulés par rapport au nombre d'unités vendues de l'ordre de 0,13 % dans le monde comme en Europe, avec comme événements des défaillances techniques sans conséquence clinique et des cas de thrombose et de dissection en Europe. En France, ce taux est plus élevé. Il est de 0,20 %, avec notamment une migration de stent. Enfin, aucun décès n'a été rapporté.

En synthèse sur ce dossier, il s'agit du deuxième renouvellement d'inscription de l'endoprothèse périphérique à élution de principe actif XIENCE PRIME BTK, dont la particularité était d'être subordonné à la transmission par la firme des résultats de l'EPI. Je rappelle que le comparateur revendiqué est différent du comparateur actuel, et que les études fournies ne comparaient pas les stents entre eux.

En termes de recommandations récentes, le traitement endovasculaire est plutôt considéré comme une alternative à la chirurgie de pontage et elles soulignent qu'une évaluation individuelle du risque est à faire. Les résultats de l'EPI analysés sont difficilement interprétables et cette étude n'apporte pas non plus véritablement de démonstration de la représentativité de la pratique française. Ceci étant, ces résultats ne sont pas non plus de nature à remettre en cause le bénéfice/risque de ce dispositif, mais ces conclusions restent à confirmer au cours de la discussion qui va suivre.

Merci beaucoup. J'en ai terminé pour ma présentation.

M. le PRÉSIDENT.- Très bien, merci beaucoup. Marie-Paule Guillodo ?

Mme le Dr GUILLODO.- J'ai une question sur le stent actif lui-même. Dans ces études, ils n'ont pas prouvé qu'il y avait moins de resténoses à long terme. Surtout, on n'a pas envisagé les problèmes liés à la double antiagrégation plaquettaire qui, je pense, comme en cardiologie, est beaucoup plus longue avec des stents actifs. Ça, c'est dans les effets secondaires.

Le chef de projet, pour la HAS.- Elle avait été rapportée dans l'étude, mais après, c'est laissé à la discrétion du médecin qui suit le patient. Je crois que j'avais cette information.

M. le PRÉSIDENT.- Nous vous laissons la rechercher. Nous reprenons la discussion. Y a-t-il d'autres remarques ?

Mme le Dr HAJJAJI.- Finalement, c'est un renouvellement. C'est le deuxième. Nous avons bien entendu que l'étude post-inscription n'apportait que partiellement ce que nous leur avions demandé, mais malheureusement, la commission a l'habitude. Pour le coup, ce qui m'intéressait, c'était les effets secondaires et les signaux négatifs par rapport à la sécurité des patients. Y a-t-il quelque chose de nouveau, finalement ?

M. le PRÉSIDENT.- Le chef de projet a deux réponses à faire, à Marie Paule et à Nawale.

Le chef de projet, pour la HAS.- A priori, il n'y a pas de nouveaux éléments. Comme vous le dites, les événements indésirables sont mesurés par les critères primaires et secondaires de l'étude, sachant que nous sommes sur une pathologie grave. Ils sont conformes à ce qui était vu précédemment et ce qui est attendu pour ce type de pathologie.

Mme le Dr HAJJAJI.- C'est rassurant. Cela veut dire que leur dispositif n'est pas dangereux.

Le chef de projet, pour la HAS.- A priori, non. Il n'apporte pas plus de mauvais signal de sécurité.

Mme le Dr LUCET.- Les résultats de l'étude post-inscription sont ce qu'ils sont. Nous avons vu nettement pire dans les données qu'on nous fournit, quand même. Ils ont quand même inclus des patients assez graves, puisqu'en plus ils ont inclus pas mal de patients en classe VI, c'est-à-dire qui avaient un membre à récupérer, ce qui était un peu hypothétique quand même.

C'est vrai que je trouve qu'il n'y a pas de signal particulier. La question à mon avis était aussi le comparateur, puisqu'ils ont demandé à ce que ce soit les stents à libération de principe actif, et en particulier en ciblant l'évérolimus, ce que je ne trouvais pas justifié. Au dernier renouvellement, ils avaient déjà demandé ce comparateur sans cibler l'évérolimus, et nous avions refusé en disant que comme ils n'avaient aucune donnée, nous en restions aux stents nus, ce qui me semble assez logique.

Je n'avais pas d'autre commentaire à faire.

M. le PRÉSIDENT.- Très bien. Y a-t-il d'autres remarques à distance ou en salle ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Pour répondre à la première question, les traitements antiagrégants plaquettaires après la procédure étaient cohérents avec la pratique de chaque centre, sans donner plus d'éléments.

M. le PRÉSIDENT.- Parfait. Je pense que nous allons terminer la matinée par le vote.

Le chef de projet, pour la HAS.- Nous vous proposons de voter sur l'indication revendiquée par la firme.

M. le PRÉSIDENT.- Est-ce que cela va à tout le monde ?

(La commission n'exprime aucune observation.)

Mme LE FLOCH, pour la HAS.- Nous votons entre service rendu suffisant, service rendu insuffisant ou abstention.

(Il est procédé au vote.)

Résultat du vote :

Service rendu suffisant : unanimité

M. le PRÉSIDENT.- Merci. Nous passons à l'ASR.

Le chef de projet, pour la HAS.- Excusez-moi, j'ai une petite remarque. Je vois l'indication revendiquée qui est copiée-collée ici, mais ce n'est pas exactement l'indication que j'ai rappelée pour les autres stents. En fait, ils disent « inférieur à 14 centimètres » et « entre 4 et 6 », alors que c'est « inférieur à 40 millimètres » pour PROMUS et « compris entre 2,25 et 4,25 millimètres » pour XIENCE. Je vérifie tout de suite.

M. le PRÉSIDENT. – Que proposez-vous ? En clair, que prenons-nous ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Je viens de vérifier dans ma fiche de synthèse. En fait, c'était une erreur de copié-collé sur ma planche. C'est bien entre 2,25 et 40 millimètres.

M. le PRÉSIDENT.- Ok, vous nous mettrez cela en forme. Nous passons à l'amélioration.

Le chef de projet, pour la HAS.- Je vous propose de voter maintenant sur le comparateur. Nous vous proposons un autre comparateur qui est l'endoprothèse nue, en sachant que c'était le précédent comparateur et que nous n'avons pas de nouvelles données de comparaison entre les stents.

M. le PRÉSIDENT.- Ok. Y a-t-il des oppositions ?

(La commission n'exprime aucune observation.)

M. le PRÉSIDENT.- Allons-y sur l'ASR.

(Il est procédé au vote.)

Résultat du vote :

ASR V : 21 voix

Abstention : 1 voix

Le chef de projet, pour la HAS.- J'ai une dernière planche concernant les modalités de prescription et d'utilisation. Actuellement, ce qui est inscrit à la LPPR, c'est la décision d'implantation dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire. Ils nous proposent d'ajouter les derniers décrets concernant les activités de chirurgie et de radiologie interventionnelle, ainsi que l'évaluation individuelle du risque de l'intervention à réaliser par l'équipe multidisciplinaire, qui apparaissent maintenant dans les dernières recommandations.

M. le PRÉSIDENT.- Parfait. Si cela va à tout le monde, nous retenons cela. Il n'y a pas d'opposition ?

(La commission n'exprime aucune observation.)

M. le PRÉSIDENT.- Parfait, merci.