



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

25 mars janvier 2025

Examen - Demande d'inscription (titre V) - ACOART LITOS, Ballon périphérique à élution de paclitaxel (7674) BOSTON SCIENTIFIC

M. Le Président.- Je vous propose qu'on recommence, avec la demande d'inscription de ACOART LITOS ballon périphérique à élution de paclitaxel de Boston Scientific.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Il s'agit aujourd'hui de la demande d'inscription du ballon périphérique à élution de paclitaxel ACOART LITOS de la société Boston Scientific. Je laisse tout d'abord la parole à Monsieur Feugier pour un rappel sur l'ischémie critique des membres inférieurs.

M. FEUGIER.- Bonjour à tous. Merci de m'avoir laissé ce petit temps pour soit présenter pour certains membres de l'auditoire, soit faire des rappels concernant cette donnée nosologique pour laquelle une demande d'inscription a été demandée pour un ballon qui existe déjà, mais pour lequel cette demande d'inscription est nouvelle. C'est la transition par rapport à ce que l'on a entendu lors de l'audition précédente.

L'artériopathie jambière isolée entraîne ce qu'on appelle une ischémie critique des membres inférieurs. Au niveau de l'épidémiologie en 2020-2025, il y a une prévalence qui est assez importante. Cette incidence ne fait que croître dans nos pays à fort niveau de vie du fait du vieillissement de la population, mais surtout du fait de la pénétration de plus en plus importante de maladies chroniques avec des conséquences artérielles. Par rapport à la littérature et sur des études médico-économiques, on évalue que cette ischémie critique liée uniquement à l'artériopathie jambière a un coût annuel aux États-Unis assez important. À la sémantique jambière, on entend par les artères qui sont en dessous du genou.

Une chose également très importante pour nous quand on prend en charge ce type de patient, c'est que cette localisation de l'artériopathie oblitérante est également un marqueur de la gravité et du contexte cardiovasculaire du patient, avec des mortalités qui sont importantes en lien avec l'atteinte cardiovasculaire.

Les objectifs de traitement dans ces cas d'ischémie critique, c'est de réduire ou de supprimer la douleur des patients en lien avec l'hypoperfusion de l'orteil, du pied ou de la jambe, et également de prévenir l'amputation qui a également une problématique derrière fonctionnelle, vitale et économique. Ce sont des personnes, dans la grande majorité des cas, qui sont polymorbides sur le plan cardiovasculaire et des patients que l'on peut considérer comme fragiles, souvent, et bien sûr faisant partie de la population la plus âgée de notre population, le plus souvent. Dans nos recommandations thérapeutiques, le traitement endovasculaire, l'utilisation d'un ballon, d'un stent, etc., est une recommandation de première intention pour essayer de traiter et revasculariser la jambe et le pied.

Dernière diapositive à vous présenter, ce sont les différentes études et choix du matériel que nous avons actuellement à disposition dans le monde, où de nombreuses firmes travaillent sur l'utilisation de ballons simples, de ballons à élution, voire de stents.

Je laisse la cheffe de projet continuer et je vous remercie de ce travail qu'on a fait conjointement, ensemble, pour cette présentation du jour.

M. Le Président.- Merci Patrick.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- Je continue par la description du dispositif. ACOART LITOS est un ballonnet préchargé sur un cathéter destiné à une angioplastie. Le ballonnet de dilatation est recouvert de stéarate de magnésium qui permet, lors de l'inflation du ballon, l'élution du principe actif, le paclitaxel, à la concentration de 3 microgrammes par millimètre carré de surface. Les références revendiquées incluent des diamètres de 2 à 4 millimètres et les longueurs de 40 à 300 millimètres. Le cathéter utilisé uniquement dans des longueurs de 150 centimètres est compatible avec un guide d'insertion coaxiale de 0,36 millimètre. Le paclitaxel vise au niveau infra-poplité, c'est-à-dire sous le genou, à éviter la resténose en inhibant l'hyperplasie néo-intimale du membre inférieur, comme illustré sur cette diapositive.

Quels sont maintenant les autres dispositifs pour le traitement de l'AOMI au stade d'ischémie critique actuellement inscrits sur la LPPR ? Le seul dispositif remboursé dans le traitement des lésions infra-poplitées est le stent à élution d'évérolimus XIENCE PRIME BTK. Dix ballons périphériques à élution de paclitaxel comme ACOART LITOS sont également pris en charge, mais ils ne concernent que les lésions fémoro-poplitées, de novo ou de resténose. Pour tous ces dispositifs, l'indication retenue prend en compte les diamètres et les longueurs de lésions concernées.

ACOART LITOS est donc le premier ballon à élution de paclitaxel pour traiter des lésions infra-poplitées. Pour tous ces ballons, une étude contrôlée randomisée avec comme comparateur principal le ballon nu a permis leur inscription. Les deux premiers ballons ont obtenu une ASA III, car leur étude était basée sur un grand effectif, plus de 300 patients, avec comme critère de jugement principal la perméabilité primaire. Les autres ballons ont ensuite obtenu une ASA IV sur la base d'un critère de perte de lumière tardive et sur un plus petit effectif. L'obtention 1.56.41 audio AM de l'indication de resténose intra-stent était basée sur une étude ou une analyse en sous-groupe spécifique à ce type de lésion.

Pour finir sur les éléments de contexte, un rapide rappel sur le paclitaxel. À la suite de la publication de la méta-analyse de Katsanos en 2018 et dans l'attente des conclusions définitives au niveau européen, l'ANSM recommande d'utiliser préférentiellement les options thérapeutiques alternatives aux dispositifs recouverts de paclitaxel, de les réserver à des patients qui présentent un risque particulièrement élevé de resténose et pour lesquels il n'y a pas d'autres alternatives, et de maintenir une surveillance accrue de ces patients. À noter que la publication de Katsanos concernait des artères fémoro-poplitées.

Concernant maintenant la nature de la demande, il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR. L'indication serait l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs avec des lésions infra-poplitées, de novo ou de resténose, chez les patients présentant une ischémie critique menaçant du membre inférieur de catégorie 4 de Rutherford et une sténose significative d'au

moins un vaisseau sous le genou. Ils revendiquent une ASA de niveau III par rapport au cathéter à ballonnet nu ou PTA. Leur critère d'ASA se base sur la supériorité de ACOART LITOS par rapport au ballon nu, en termes de perte tardive de lumière, de perméabilité primaire, d'absence de revascularisation de la lésion cible et de taux d'événements indésirables graves, sur une restauration rapide du flux vasculaire distal des lésions ischémiques artérielles infra-poplitées, sur une réduction de la resténose enfin sur une amélioration de la cicatrisation à 12 mois.

Concernant l'utilisation, plusieurs dispositifs peuvent être utilisés chez le même patient en cas de lésion longue ou multiple. Cependant, le nombre de ballons est limité à deux au cours d'une même intervention.

En termes d'éléments de preuve, nous n'avons pas retenu les recommandations sur le paclitaxel fournies uniquement en allemand, les recommandations de l'ESVS de 2024, car elles concernaient uniquement l'AOMI au stade de claudication intermittente, ni l'étude sur des patients avec un pied diabétique, car elles concernaient un sous-groupe non prévu au protocole.

Dans le cas de cette évaluation, nous avons retenu comme élément non spécifique : deux actualisations de recommandations sur l'utilisation du paclitaxel, une méta-analyse dans l'indication revendiquée, une étude observationnelle sur 300 patients, l'étude contrôlée et randomisée ACOART II BTK avec des résultats jusqu'à cinq ans et l'étude spécifique ACOART BTK également comparative et randomisée. À noter que dans ces deux études, le comparateur est le ballon nu.

En complément, nous avons ajouté trois recommandations européennes et une américaine dans l'indication revendiquée.

Concernant, tout d'abord, les conclusions actualisées des recommandations sur les dispositifs recouverts de paclitaxel, de la FDA et de l'Agence de santé anglaise ainsi que de l'ESC 2024, elles s'accordent toutes pour lever les restrictions sur leur utilisation dans l'AOMI, mais comme je l'ai dit précédemment, au niveau européen, il n'y a pas de consensus à ce jour.

En termes de recommandations de bonnes pratiques européennes et internationales dans l'ischémie critique concernant tout d'abord la technique endovasculaire, l'ESC et l'ESVM indiquent qu'un ballon à élution de principe actif peut être envisagé dans des lésions inférieures ou égales à 25 centimètres. L'ESVM recommande cette technique en première intention dans des lésions infra-poplitées. Les dernières recommandations de l'ESC 2024 indiquent que cette voie peut être envisagée lorsque les patients sont à haut risque chirurgical et lorsqu'il n'y a pas de veines possibles pour la greffe. Pour la technique chirurgicale, les dernières recommandations européennes et américaines indiquent qu'au niveau infra-inguinal, l'utilisation d'une veine autologue est recommandée. À noter également qu'il est recommandé d'associer le choix de la stratégie de la technique à une évaluation individuelle du patient.

Je passe maintenant aux données cliniques. La méta-analyse de Barbarawi et al., de 2022, visait à évaluer l'efficacité et la sécurité des ballons à élution de paclitaxel par rapport au ballon nu chez

des patients dans le traitement de l'ischémie critique du membre inférieur au niveau infra-poplité. Neuf études contrôlées et randomisées, dont les deux études retenues portant sur 1 500 patients au total, avec un suivi maximum de cinq ans, ont été incluses.

En termes de résultats, l'incidence de la resténose et de la revascularisation est réduite par rapport au ballon nu, mais ces résultats sont associés à une forte hétérogénéité. Pour les décès et les amputations, l'incidence est respectivement de 1,11 et de 1,3 par rapport au ballon nu, mais avec un intervalle de confiance large et une forte hétérogénéité pour les décès, contrairement aux amputations. Le nombre d'études analysées pour chaque critère n'est pas indiqué. Tous ces résultats sont à lire avec précaution.

Je passe maintenant à l'étude observationnelle de Guo et al., de 2023, qui visait à évaluer l'efficacité et la sécurité des ballons ACOART à six mois pour le traitement des lésions infra-poplitées avec une ischémie critique du membre inférieur. Dans cette étude réalisée dans dix centres chinois, les données de patients consécutifs en situation de vie réelle étaient collectées de façon prospective. Le critère de jugement principal est l'absence d'événements indésirables graves à six mois et, au total, 300 patients ont été inclus, correspondant à 312 membres et 409 lésions, leurs longueurs en moyenne étaient de 25, plus ou moins 10 centimètres, 95 % des lésions étaient de novo et 1,3 ballon en moyenne a été implanté par membre.

Concernant les résultats, à sept jours, le taux de complication est de 3,5 % avec 11 événements indésirables graves, et à six mois, ce taux est de 14 % avec 38 événements, dont 18 décès toute cause, 10 amputations majeures et 13 revascularisations de la lésion cible. Les résultats d'efficacité à six mois sur seulement 60 % des patients semblent aller vers une amélioration pour la diminution de catégorie de Rutherford, le score de qualité vasculaire et le nombre de plaies et d'infections. Il s'agit néanmoins d'une étude à faible niveau de preuve, non comparative, avec un taux de perdus de vue élevé, soit de 15 %.

La première étude contrôlée randomisée est l'étude ACOART II BTK avec des résultats à 1 et 5 ans. Elle visait à comparer la sécurité et l'efficacité de la gamme ACOART par rapport au ballon nu. Elle a été réalisée dans 11 centres en Chine et en ouvert. Les patients devaient avoir des lésions de novo ou de resténose avec un maximum de deux artères traitées associées à une sténose de plus de 70 % au niveau des artères infra-poplitées, à un stade de 4 à 6 de Rutherford. Il y avait deux critères de jugement principaux définis : l'évaluation de l'efficacité basée sur la perméabilité primaire à six mois, analysée par un laboratoire indépendant ; et l'évaluation de la sécurité basée sur un taux d'événements indésirables à 30 jours. Au total, 120 patients ont été inclus, avec 65 lésions dans le bras ACOART et 66 dans le bras PTA. Leur longueur moyenne était de 17 plus ou moins 10 centimètres dans le bras ACOART et de 18 plus ou moins 10 centimètres dans le bras PTA. Les lésions étaient complexes dans les deux bras en termes d'occlusion, de sténose et de calcification, et 2,2 ballons ont été utilisés dans le bras ACOART contre 1,2 dans le bras PTA.

En termes d'efficacité, la perméabilité primaire à six mois est de 75 % dans le bras ACOART et de 28,3 % dans le bras ballon nu avec un petit p significatif. Ce résultat concernait néanmoins que 71 % des lésions analysées. À cinq ans, il n'y a pas de résultat chiffré sur l'efficacité. Il est juste

écrit dans la publication que les avantages de ACOART ont persisté à trois ans, mais ont diminué à cinq ans.

En termes de sécurité, à 30 jours, on a un seul événement dans le bras PTA et à un an, le taux d'événements indésirables graves est de 11,9 dans le bras ACOART et de 28,6 dans le bras PTA. À cinq ans, ce taux est de 34,5 dans le bras ACOART et de 56,1 dans le bras PTA. À un an, comme à cinq ans, le taux de décès et de revascularisation de la lésion cible sont en faveur du bras ACOART.

Les résultats sont néanmoins limités, car aucune hypothèse ni calcul du nombre de sujets n'a été réalisé. Le critère d'efficacité n'est pas clinique et il est analysé sur moins de 75 % des lésions et à court terme. À un an, la cicatrisation n'est rapportée que sur la moitié de l'effectif. Le type de lésion de novo ou resténose analysée n'est pas renseigné. Il est à noter que les résultats ne sont pas individualisés selon le type de ballon, mais étant donné le diamètre moyen des ballons utilisés de 2,7 plus ou moins 0,3 millimètre, ACOART LITOS semblerait avoir été majoritairement implanté par rapport à ACOART TULIP de diamètre de 4 à 12 millimètres.

La deuxième étude contrôlée et randomisée est l'étude ACOART BTK. Son objectif était d'évaluer la supériorité de ACOART LITOS par rapport au ballon nu, ou bras POBA. Elle a été réalisée dans un seul centre en Italie et le patient était en aveugle du dispositif. Pour être inclus, le patient devait être comme dans les autres études en ischémie critique avec une sténose supérieure ou égale à 50 % ou une occlusion significative au niveau infra-poplité avec la présence d'un flux distal. Le critère de jugement principal d'efficacité est angiographique : il s'agit de la perte de lumière tardive à six mois. Le calcul du nombre de sujets nécessaires se basait sur une réduction de 50 % de ce critère dans le bras ACOART LITOS à partir d'un diamètre de référence de 1 plus ou moins 7 millimètres, mais qui n'était pas justifié. Pour atteindre ce résultat, 102 lésions équivalentes à 102 patients étaient attendus.

Au total, 105 patients ont été inclus, équivalent à 63 lésions dans le bras ACOART LITOS et 66 dans le bras ballon nu, la longueur des lésions en cible était de 17 plus ou moins 10 centimètres dans le bras ACOART LITOS et de 19 plus ou moins 10 dans le bras ballon nu. Comme dans l'autre étude, les lésions étaient complexes et la majorité, soit 91 %, était des lésions de novo.

Sur le critère de jugement principal d'efficacité à six mois, la perte de lumière tardive est de 0,51 plus ou moins 6 millimètres dans le bras ACOART LITOS et de 1,31 plus ou moins 0,72 millimètre dans le bras ballon nu, un peu supérieur à la valeur de référence et avec un petit p statistiquement significatif de 0,0001. Ce critère a été évalué par un comité indépendant. Dans cette étude, 95 % des lésions ont également été analysées.

En termes de sécurité à un an, le taux d'événements indésirables graves est de 27 % avec 14 événements dans le bras ACOART LITOS, dont 4 décès, 6 infarctus et 6 revascularisations. Et dans le bras ballon nu, ce taux est de 62 % avec 33 événements, dont 7 décès, 5 infarctus et 27 revascularisations. À noter qu'aucune amputation majeure n'a été rapportée dans les deux bras.

En termes d'efficacité, la cicatrisation complète a été obtenue pour 90 % des patients dans le bras ACOART et de 75 % dans le bras ballon nu avec une durée de cicatrisation courte de cinq jours versus sept jours. Le commentaire majeur qu'on peut faire sur cette étude est son caractère monocentrique et son critère de jugement principal, qui n'est pas clinique, est évalué à court terme.

Je termine par la matériovigilance, avec aucun événement notifié dans le monde, comme en Europe, entre 2020 et 2024.

En synthèse pour ce dossier, les recommandations sur le paclitaxel sont maintenues au niveau européen. Pour les patients avec AOMI au stade ischémique critique, la technique endovasculaire est recommandée en première intention dans l'infra-poplité et peut être envisagée en cas de risque chirurgical élevé pour des lésions inférieures ou égales à 25 centimètres. En termes de données spécifiques, une étude contrôlée randomisée sur 500 patients a été analysée sur des lésions de longueur 17, plus ou moins de 10 centimètres et principalement de novo, et elle permet de conclure à la supériorité de ACOART LITOS par rapport au ballon nu sur un critère principal d'efficacité non clinique évalué à court terme. Je rappelle qu'il s'agit d'une étude monocentrique.

L'autre ECR a été réalisée sur un effectif et des longueurs de lésions proches de la précédente, mais elle ne précise pas le type de lésion analysée, elle rapporte une différence significative également en faveur de ACOART sur un critère principal d'efficacité, non clinique, mais sans calcul de puissance.

Dans ces deux études, les résultats de sécurité évalués jusqu'à cinq ans pour une étude sont en faveur du bras ACOART, notamment pour la revascularisation des lésions cibles.

La dernière étude observationnelle sur 300 patients traités pour les deux membres porte sur des longueurs moyennes de 25, plus ou moins 10 centimètres et principalement de novo. La matériovigilance n'émet pas de signal particulier.

Ici, vous avez l'indication revendiquée par le demandeur et la proposition d'indication que nous proposons de restreindre au diamètre de 2 à 4 millimètres revendiqués par la firme et à une longueur totale de moins de 75 centimètres pour prendre en compte une mise en garde de la notice. Je rappelle également le comparateur revendiqué par la firme dans cette indication.

Je reste à votre disposition pour répondre à vos questions. Merci beaucoup.

M. Le Président.- Merci. C'était très clair, très bien présenté. Merci beaucoup. Je passe la parole à la salle ou à distance. Patrick Feugier peut-être veux-tu rebondir dessus déjà ou bien je passe la parole à quelqu'un d'autre ?

M. FEUGIER.- Oui, je voulais, de manière beaucoup, plus large signaler un point stratégique qui me paraît important. Je ne vais pas parler de monopole, mais je vais parler de stratégie qui me paraît excellente de la part de cette firme américaine qui va se positionner comme ayant le seul

outil, le seul biomatériau avec LPPR, si bien entendu c'est retenu, en France pour cette indication. Je ne sais pas si les collègues dans la salle ont bien compris le contexte, mais c'est le premier ballon qui est positionné sur les lésions infra-poplitées, c'est-à-dire les lésions jambières, comme on l'a mentionné préalablement. Il n'y a aucun autre ballon ou dispositif, hormis des stents courts, qui peuvent être utilisés actuellement dans le cadre LPPR spécifiquement de l'artériopathie jambière. Si tel est le cas, Boston serait actuellement le seul laboratoire en France à pouvoir revendiquer ce positionnement. Voilà ce que je voulais rajouter par rapport à la présentation qui a été très bien réalisée et, comme vous l'avez souligné, Monsieur le Président, très claire. Merci.

M. Le Président.- Merci. Monsieur Corbineau et Monsieur Ambrosi.

M. CORBINEAU.- Oui, merci Monsieur le Président. Une question justement à Monsieur Feugier pour préciser. Pourquoi ne pas avoir pris comme comparateur le stent XIENCE ? Soit on prend la même technologie, c'est-à-dire un ballon actif, et là, c'est le seul, soit on prend le seul traitement qui s'intéresse de façon optimale aux artériopathies infra-poplitées, qui pourrait être le stent actif.

M. FEUGIER.- Totalement d'accord. Nous l'avons découvert. Ces études ont pris le ballon nu. Il faut bien comprendre que le stent actif qui est retenu actuellement n'est utilisé que sur des cas très spécifiques et ne peut être utilisé sur l'artériopathie jambière, comme on le voit le plus souvent, c'est-à-dire ces grandes lésions sur plusieurs artères de jambes et sur une grande longueur. Je vous rappelle que le stent qui est recommandé pour l'artériopathie jambière, c'est pour une lésion inférieure à 40 mm, inférieure à 4 centimètres, ce qui représente en fin de compte une lésion quasiment jamais vue de novo, ou c'est une lésion qui va demander un traitement supplémentaire par rapport au ballon nu.

M. Le Président.- Merci beaucoup. Monsieur Ambrosi.

M. AMBROSI.- Une question pour Monsieur Feugier. L'indication revendiquée par le laboratoire en l'espèce n'est-elle pas trop large ? Ne faudrait-il pas la restreindre à des patients qui ne sont pas éligibles au pontage veineux ?

M. FEUGIER.- C'est une très bonne question. En effet, théoriquement, dans la mesure où le patient est avec un état général permettant une chirurgie ouverte, ou avec une veine disponible, les recommandations en première intention sont encore discutées. Des publications donnent le bon côté des choses, mais également le mauvais côté des choses pour cette stratégie. En effet, ça serait théoriquement le meilleur traitement actuellement de ce tableau d'ischémie critique. En effet, la proposition peut être réduite à ce type de patient. Maintenant, vous l'avez entendu, le chirurgien, pour ce qui est de cette artériopathie, est le seul à prendre en compte l'état général du patient et le fait de pouvoir utiliser ou non la veine grande saphène, qui est le dispositif qu'on doit utiliser pour cette pathologie.

M. Le Président.- Merci. Françoise Lucet.

M^{me} HIDEN-LUCET.- Je voulais revenir sur le comparateur. Je n'ai pas le souvenir qu'on ait comparé des ballons à des stents dans tout ce qu'on a étudié, en particulier pour l'artériopathie au-dessus du genou. Le comparateur de toutes les études réalisées, si je me souviens bien, que la cheffe de projet a montré des ballons utilisés au-dessus du genou, ça a toujours été le ballon nu. En dehors du fait que l'indication n'a pas l'air d'être similaire, je voudrais qu'on revienne sur la discussion du comparateur. Je ne sais pas si c'est logique de comparer un ballon à un stent. Je n'ai pas l'impression qu'on ait fait ça non plus dans les coronaires, par exemple. C'est la première réflexion.

La deuxième était sur l'indication. Effectivement, les recommandations ont l'air un peu discordantes entre l'indication en première intention ou en seconde intention ou la comparaison vis-à-vis des pontages. Je m'étais demandé si le fait de rajouter, comme la cheffe de projet l'a marqué dans sa diapositive, une RCP pouvait, je ne sais pas si c'est limiter les indications, mais qu'elles soient réellement discutées, et qu'on discute avec un pontage. J'ai vu qu'une recommandation dit que l'avis du patient est également à considérer. Je ne sais pas si limiter juste en disant que c'est le pontage en première intention après ça, si on ne peut pas, si c'est le ballon, je ne sais pas ce qu'est le plus facile. Merci.

M. Le Président.- Patrick, sur cette notion de RCP, tu en penses quoi ?

M. FEUGIER.- La RCP, c'est quelque part la prose de Monsieur Jourdain sur ce type d'indication. C'est-à-dire qu'on a un objectif commun vis-à-vis de ces patients. Ces patients sont en douleur chronique, vous les connaissez, c'est un problème de santé publique parce qu'il y en a beaucoup. Faire des RCP pour savoir si on peut utiliser un ballon ou s'il faut faire une veine, personnellement, mais c'est mon avis, ce serait théoriquement le bon sens, même si cela n'existe pas, mais le bon sens du chirurgien à essayer de calmer la douleur du patient et à permettre la cicatrisation ou à éviter l'amputation. Oui, c'est possible maintenant, ce sont des discussions qui se font généralement entre médecins anesthésistes et chirurgiens, entre médecins anesthésistes, gériatres et chirurgiens, entre médecins anesthésistes, néphrologues, gériatres et chirurgiens, etc. Vous voyez ce tableau, mais oui, c'est possible.

Je me permets de rajouter quelque chose qui serait peut-être beaucoup plus informatif et pertinent, ce serait de mentionner la nécessité d'une évaluation post-implantation ou post-utilisation, *post-market*, je ne voulais pas utiliser ce terme anglais, parce que comme vous l'avez vu sur les différents articles présentés, cela reste très marginal.

M. Le Président.- D'accord. Madame Ajjaji, Madame Joannidis et Monsieur Balcerac.

M^{me} HAJJAJI.- J'avais une question sur le fait que le critère de jugement principal est technique dans l'étude spécifique. On a effectivement des critères de jugement secondaire d'efficacité. On a l'impression que plus le temps passe, moins on a d'effets de bénéfices cliniques. Je voulais avoir votre avis là-dessus. Cela veut-il dire qu'au bout d'un an ou deux ans, il ne faut plus s'attendre à ce que ce soit efficace, qu'il y a forcément une resténose et que c'est normal, qu'il faut les réopérer ? Je voulais avoir votre avis sur cela : premièrement un critère de jugement principal,

technique, peut-on se baser là-dessus de façon suffisamment raisonnable pour extrapoler un bénéfice ? J'ai bien vu que les études non spécifiques étaient plutôt rassurantes. Deuxièmement, c'était cette perte d'efficacité ou de bénéfices cliniques potentiels au-delà d'un an. Merci.

M. FEUGIER.- Merci de cette question très pertinente. Je me permettrai de répondre de la difficulté de choisir le critère de jugement principal par rapport au critère de jugement secondaire. Lorsque l'on prend comme critère de jugement principal un événement grave général, par exemple le décès, on voit que dans cette catégorie de patients, ce critère va être très marqué par la gravité également de la population que l'on doit traiter. Vous pouvez regarder les différents articles. Il y a un nombre de décès en un court terme, quand je dis court terme, c'est-à-dire un an, qui est important. Bien entendu, ça biaise le résultat que l'on a sur le membre inférieur, qui est quelque part focalisé. L'inverse est vrai également.

Nos collègues qui ont fait la publication, sur le geste technique par rapport au ballon qui existe actuellement, je ne vois pas bien quelle est l'amélioration du geste technique. Par contre, sur la lésion en elle-même, oui, l'apport d'une chimiothérapie de manière locale peut avoir un bénéfice sur des lésions qui sont de toute façon difficiles à traiter.

M. Le Président.- Merci. Madame Joannidis.

M^{me} JOANNIDIS.- Oui, c'était juste pour compléter le fait que la RCP ne me paraissait pas forcément évidente à mettre en place, ça dépend évidemment de l'urgence de la situation, pour l'avoir vécu. Je suis tout à fait d'accord avec ce qui a été donné comme réponse. Je me posais la question sur la resténose, parce que je n'ai pas bien compris dans quelle indication, et je suis assez d'accord avec la proposition d'une indication simplement de novo.

M. Le Président.- Merci. Alexandre.

M. BALCERAC.- Cela a été redit depuis, mais c'était le même point sur la RCP que ce n'était pas approprié dans un contexte de l'urgence pour moi, parce que si c'est dans une prise en charge en heure, ça ne me paraît pas faisable de faire une RCP.

M. Le Président.- Merci. Y a-t-il d'autres remarques ? Patrick, tu veux rajouter quelque chose avant qu'on passe au vote ?

M. FEUGIER.- Oui, je voulais dire qu'on a une base de réflexion qui est à mon sens quelque peu biaisée, il faut être prudent avec les mots, avec également peu d'études et une demande de la firme qui me paraît également importante, notamment une ASA III. Merci.

M. Le Président.- Madame Ajjaji, pour terminer.

M^{me} HAJJAJI.- J'avais une réflexion pour la cheffe de projet, concernant XIENCE BTK et XIENCE V. Je suis allée regarder sur quelle base on avait donné un avis suffisant, puisque c'est à base d'évérolimus sur ce dispositif, et qu'on avait environ le même niveau et la même qualité d'étude, si je ne dis pas de bêtises, c'est ça ?

Une cheffe de Projet, pour la HAS.- Oui. Je n'ai plus en mémoire, mais on avait un peu le même type de résultat, parce que c'était un peu le même type de patients. C'était de l'ischémie critique, on avait beaucoup d'événements graves. Par contre, il me semble qu'on avait qu'une seule étude randomisée, mais c'était du renouvellement, donc c'est compliqué de comparer. Là, on est dans l'inscription.

M^{me} HAJJAJI.- Et même pour l'inscription, parce que BTK était une équivalence du précédent dispositif XIENCE V, et c'était ça qui avait fourni l'étude randomisée et c'était aussi un critère de jugement principal technique, si je ne dis pas de bêtises.

M. Le Président.- Il y a eu une ASA III.

Une cheffe de Projet, pour la HAS.- Dans les stents, on est plutôt sur des ASA V. On peut aussi avoir des critères angiographiques, mais on demande pour l'inscription d'un stent coronaire un critère clinique évalué à un an, pour faire une petite comparaison.

Une cheffe de Projet, pour la HAS.- Les autres ballons paclitaxel, oui, il y a la gamme IMPACT, au total, il y a huit gammes. Je ne sais pas quelle était la question.

M. Le Président.- Je vous propose qu'on passe au vote. Il y a tout d'abord sur l'indication des modifications proposées par la cheffe de projet. Y a-t-il des remarques ? Oui, Madame Guillodo.

M^{me} GUILLODO.- Je ne comprends pas pourquoi vous voulez enlever resténose, je n'ai pas bien compris.

Une cheffe de Projet, pour la HAS.- Je vais vous l'expliquer, c'est parce que toutes les études que l'on a analysées étaient quasiment faites avec des lésions de novo. Si on fait un parallèle avec les ballons au paclitaxel qui sont déjà inscrits, pour avoir cette indication de resténose, il fallait soit avoir une étude spécifique sur ce type de lésions, soit avoir une analyse en sous-groupe sur ces lésions. Dans les études proposées, on n'a pas vraiment cette situation, du coup je proposais d'enlever la resténose.

M. Le Président.- OK. Hubert.

M. GALMICHE, pour la HAS.- Surtout par analogie avec ce qu'on a toujours fait pour le coronaire, où tous les stents, tous les dispositifs destinés aux coronaires on a toujours demandé une étude spécifique pour ces cas de resténose qui sont très particuliers par rapport aux lésions de novo. Ce n'est pas la même pathologie du tout.

M^{me} GUILLODO.- Mais vu le pronostic effroyable, on les aura rarement.

M. Le Président.- J'avais une question sur « la stratégie de revascularisation peut être discutée au cours d'une réunion médico-chirurgicale. » C'est de ce dont on vient de parler. S'il y a des volontés, Françoise, de le mettre, dans ce cas, je mettrais « une stratégie de revascularisation

pour éventuellement pourra être discutée au cours d'une réunion médico-chirurgicale. » Mais c'est faisable, c'est le contexte et tout ça, donc à vous de voir. On la garde ou pas ?

M^{me} HIDEN-LUCET.- Je n'étais pas du tout en faveur de la garder. À ce moment-là, on avait mis, déjà une fois, pour un système d'extraction d'embolies dans l'artère pulmonaire, on avait mis « discussion pluridisciplinaire », un terme comme ça. Après, j'ai compris qu'elle était faite systématiquement. Ce n'était pas une opposition, pas du tout.

M. Le Président.- Je propose qu'on la raye, Patrick.

M. FEUGIER.- Oui, je serai plutôt dans cette faveur.

M. Le Président.- OK, on l'enlève. Et le point de vigilance, paclitaxel, c'est par homogénéité, c'est ça ? OK, donc on tire le point d'interrogation.

D'abord, on part sur suffisant/insuffisant sur ce ballon.

M^{me} LE FLOCH, pour la HAS.- Juste une précision, c'est que le nombre maximum de votants, 22, étant atteint, Monsieur Balcerac, Madame Assoun et Monsieur Garel ne peuvent pas voter.

M^{me} LE FLOCH, pour la HAS.- C'est un avis suffisant à l'unanimité.

M. Le Président.- Parfait. On continue avec l'ASA sur la base d'un comparateur que vous proposez comme étant le ballon nu. Ça convient à tout le monde, avec les discussions qu'on a eues à ce point de vue ? OK, on va sur ce comparateur.

M^{me} LE FLOCH, pour la HAS.- Vous pouvez voter ASA III, IV, V ou abstention.

M^{me} LE FLOCH, pour la HAS.- 19 ASA IV et 3 ASA V.

M. Le Président.- Parfait, merci. Durée d'inscription, 5 ans, je pense que ça convient. Ensuite, la question de l'EPI. Patrick, tu suggérais cela, je ne sais pas si c'est faisable, si cela a un intérêt dans le cas précis. Je ne sais pas. Je m'en remets à la sagesse.

M. FEUGIER.- Merci. Je pense que c'est faisable, puisque ce sont des ballons qui vont pouvoir être tracés sous la forme d'un registre national ou d'un registre par la firme, ou les deux, étant donné qu'il s'agit du seul outil endovasculaire utilisable dans ce cas, ce serait tout de même très utile pour prendre une décision sur le renouvellement ou sur l'utilité de ce type de ballon et de ce type de stratégie. Voilà mon avis.

M. Le Président.- Hubert.

M. GALMICHE, pour la HAS.- Oui, merci, Monsieur Feugier. Je me posais plus la question en termes d'objectifs cliniques à avoir, en termes de données critiques manquantes. Aujourd'hui, que pensez-vous qu'il nous manque et qu'on a comme besoin de questions cliniques à se poser, qu'on veut résoudre pour dans trois, quatre, cinq ans ? C'est plus en ces termes qu'il faut qu'on

se positionne pour donner un but clair à l'entreprise qui devra réaliser l'étude de post-inscription. C'est vraiment comme ça qu'il faut qu'on se pose la question avant de se poser la question de la méthode d'un suivi de telle façon, d'un registre ou de l'exhaustivité ou pas. Parce qu'après, c'est ça qui va nous guider sur la méthode derrière et qui va donner la main à l'entreprise pour nous proposer une méthode pour réaliser une étude qui permette de répondre à la question qu'on se pose.

M. FEUGIER.- Oui, bien sûr. Au niveau de la méthodologie, elle va être très importante. Il va y avoir à prendre en compte chez ces patients à la fois la comorbidité générale et la problématique locale au niveau artériopathie jambière. Une autre chose qui va être également très importante dans les dossiers, c'est pour cette raison que c'est un dossier qui ne va pas être facile méthodologiquement à mettre en place, c'est également la problématique infectieuse, qui est généralement en parallèle et à prendre en compte chez ce type de patients.

M. Le Président.- Benoit Dervaux.

M. DERVAUX.- J'avais cru comprendre qu'une des questions était le positionnement de la technologie par rapport aux autres modalités de prise en charge de ce type de problème. S'il y a EPI, ce n'est pas plutôt sur l'indication que le critère d'inclusion doit se fonder plutôt que sur la technique de thérapie ?

M. FEUGIER.- Là, vous voulez envisager quelque chose d'encore plus large en termes d'inclusion ?

M. DERVAUX.- J'avais cru comprendre que la question du pontage veineux était une question importante et du positionnement de la technique par rapport au pontage veineux. Si c'est ça la question, mais de nouveau. Si j'ai bien compris c'est plutôt sur l'indication qu'il faudrait avoir une visibilité assez grande sur les modalités de prise en charge et de la place de la technique.

M. FEUGIER.- Ça serait l'idéal, oui en effet.

M. Le Président.- Va-t-on vers une EPI en posant la question d'une comparaison avec la chirurgie, si j'ai bien compris, en modalité de prise en charge ? Est-ce nécessaire ? Je ne sais pas. Madame Hajjaji ?

M^{me} HAJJAJI.- Ou est-ce des données de vie réelle pour avoir un peu les caractéristiques des patients qui l'ont eue en première intention, et les complications éventuelles et les taux de resténose, et des choses comme ça, versus ceux qui l'auraient eue en deuxième intention ? Je ne sais pas.

M. Le Président.- Je rejoins un peu Hubert. C'est toujours intéressant de faire une étude post-inscription, mais dès lors qu'on n'a pas une question claire et un attendu bien sérié, c'est beaucoup de travail pour... Madame Guillodo et Madame Joannidis

M^{me} GUILLODO.- La question sur le décès dans les groupes ballon robé 2.36.50 a-t-elle été résolue aux États-Unis ? Oui, c'est résolu, c'est fini. D'accord. Merci.

M. Le Président.- Madame Joannidis.

M^{me} JOANNIDIS.- Juste pour rebondir, j'avais évoqué la sécurité par rapport à ces avis au niveau européen. J'ai compris que ce n'était pas tout à fait encore passé par rapport au produit actif. Après, je me posais tout de même la question, par rapport à en vie réelle. Je ne sais pas combien de ces dispositifs ne sont pas encore mis en place en France, puisque l'étude est italienne. Avoir tout de même une étude en vie réelle sur les indications, la place dans la stratégie thérapeutique, eu égard à tout ce qui a été discuté, c'est peut-être lourd à mettre en place, mais un suivi en vie réelle me paraît nécessaire si nous avons également d'autres produits qui viennent ensuite sur le marché se positionner par rapport à ce comparateur. Je ne sais pas.

M. Le Président.- On va sur une EPI dans ce cas, mais avec un objectif descriptif qui servira lors du renouvellement dans cinq ans. Tout le monde est d'accord ?

M. GALMICHE, pour la HAS.- On reste sur quelque chose, où finalement, c'est la description des caractéristiques des patients, le parcours de soins qui est le plus intéressant et qui nous renseigne un peu, pour avoir une documentation plus précise de l'utilisation dans les pratiques françaises du produit.

M. Le Président.- Oui, c'est quasiment un registre.

M. GALMICHE, pour la HAS.- Ça peut être un registre ou ça peut être quelque chose de représentatif, c'est un peu à la main de la firme. Parce que l'exhaustif peut être très lourd. Je ne sais pas, Monsieur Feugier, c'est vous qui êtes le plus à même de nous dire dans quel type de centre ces patients sont pris. Y a-t-il des centres qui ont une petite taille ou qui prennent peu de patients ? Leur diffusion sur le niveau français, s'il y a 300 centres, ce n'est pas la même chose de faire de l'exhaustif que s'il n'y en a qu'une quarantaine. C'est plus facile de demander de l'exhaustif si c'est 40 centres. Si c'est 300 ou 400, il faudra plutôt viser du représentatif de la pratique. Et public privé aussi.

M. FEUGIER.- Exactement. Il faudra qu'il y ait une balance entre public et privé. Ce sont des patients qui sont ubiquitaires un peu sur toutes les régions et sur tous les centres, hormis certains patients qui demandent des soins particuliers, par exemple les insuffisants rénaux chroniques qui sont sous la dépendance d'une dialyse. Si l'établissement n'a pas de dialyse, ça ne va pas aller. Il n'y a pas de répartition que je connaisse vis-à-vis de ces patients pour un type d'établissement donné.

M. Le Président.- OK. Nawale.

M^{me} HAJJAJI.- Juste pour Monsieur Feugier, vous parliez tout à l'heure de registre. Il existe ou il est à mettre en place ?

M. FEUGIER.- Il est à mettre en place. À ma connaissance, il n'existe pas.

M. Le Président.- C'est à demander à la firme et on fera le point à ce moment-là. Merci beaucoup Patrick. Merci à tout le monde.