

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****EMBOGOLD****Microsphères d'embolisation**

Renouvellement d'inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 23 avril 2024

Faisant suite à l'examen du 23 avril 2024, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 23 avril 2024.

Demandeur/ Fabricant : BIOSPHERE MEDICAL S.A. (France)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).

L'essentiel

Indications retenues

Indications cranio-encéphaliques et vertébro-médullaires

- Tumeurs hypervasculaires du rachis : traitement d'appoint et pré-opératoire des tumeurs bénignes (ostéoblastomes, hémangiomes vertébraux, kystes osseux anévrismaux) et des métastases, les tumeurs intrarachidiennes ;
- Épistaxis essentielles (traumatiques, iatrogènes, maladie de Rendu Osler) ;
- Tumeurs hypervasculaires de l'encéphale, de la tête et du cou ;
- Lésions artérioveineuses spinales et para-vertébrales ;

Indications en dehors de la topographie cranio-encéphalique

- Fibromes utérins symptomatiques ;
- Embolisation artérielle tumorale (tumeurs hépatiques (primitives et métastases)) ;
- Embolisation portale pré-opératoire dans le traitement des cancers primitifs et métastatiques du foie et des cancers des voies biliaires ;
- Tumeurs rénales bénignes et malignes à titre palliatif ;
- Tumeur des organes pleins en dehors du foie (notamment hémorragies des tumeurs du sein ulcérées non opérables ou en pré opératoire) ;
- Tumeurs osseuses primitives ou secondaires, en contexte palliatif ou pré opératoire ;
- Hémoptysies d'origine systémique :
 - o L'embolisation des artères bronchiques ou systémiques des patients asymptomatiques est exceptionnelle (insuffisance cardiaque par hyper débit sur shunt gauche/gauche) ;

- L'embolisation des artères bronchiques ou systémiques des patients symptomatiques est effectuée en cas :
 - De saignement chronique ou récidivant ;
 - D'hémoptysies sévères soit pour des critères quantitatifs (liée à l'importance du saignement supérieur à 200 ml en 24 heures) soit en fonction du retentissement clinique ;
- Hémorragie d'origine vasculaire :
 - Embolisation artérielle des hémorragies digestives hautes, hépatiques, spléniques ;
 - Hémorragie d'origine pelvienne en dehors du post partum (complications de la chirurgie gynécologique, vésico-prostatique, tumeurs inopérables d'origine gynécologique ou vésico-prostatique) ;
 - Hémorragie du post-partum.

Indications liées à une hypertrophie bénigne de la prostate

Traitement des symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) liés à une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), chez les patients chez les patients intolérants à un traitement médical optimal ou en cas de refus ou de contre-indication aux autres traitements chirurgicaux ou endoscopiques.

De même que dans les avis du 5 décembre 2017 et 6 juillet 2021, et selon le marquage CE, la commission ne retient pas les indications relatives aux :

- Fistules artério-veineuses dures ;
- Fistules carotido-caverneuses ;
- Hémoptysies d'origine artérielle pulmonaire.

Service rendu (SR)	Suffisant
Comparateurs retenus	- Dans les indications crânio-encéphaliques et vertébro-médullaires, et dans les indications en dehors de la topographie crânio-encéphalique retenues : particules de PVA sphériques ou non ; et descriptions génériques « particules sphériques (1 ml) et (2 ml) » et « particules non sphériques (1 ml) et (2 ml) », - Chez les patients ayant des symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) liés à une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), et contre-indiqués aux traitements chirurgicaux ou endoscopiques : un traitement symptomatique adapté, - Chez les patients ayant des symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) liés à une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), intolérants à un traitement médical optimal ou en cas de refus : autres traitements chirurgicaux ou endoscopiques.
Amélioration du Service rendu (ASR)	- Dans les indications crânio-encéphaliques et vertébro-médullaires, et dans les indications en dehors de la topographie crânio-encéphalique retenues : ASR V par rapport aux particules de PVA sphériques ou non ; et aux descriptions génériques « particules sphériques (1 ml) et (2 ml) et particules non sphériques (1 ml) et (2 ml) » ;

	- Chez les patients ayant des symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) liés à une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), intolérants à un traitement médical optimal ou en cas de refus : ASR IV ; - Chez les patients ayant des symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) liés à une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), et contre-indiqués aux traitements chirurgicaux ou endoscopiques : ASR III.
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans
Données analysées	Par rapport à l'avis de la Commission du 06/07/2021, une étude non spécifique à EMOGOLD a été analysée : EMOGOLD <i>PROstate Post Market Study</i> descriptive, ouverte, non comparative, multicentrique, à collecte prospective, chez 487 patients suivis 24 mois. Aucune nouvelle étude spécifique n'est fournie.
Éléments conditionnant le Service rendu (SR) – Spécifications techniques – Modalités de prescription et d'utilisation	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. Celles mentionnées au chapitre 5.2. IRM compatibilité Le statut de la compatibilité IRM du dispositif implantable EMOGOLD n'a pas été identifié.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible	La population cible relative aux indications retenues autres que celles relatives à l'HBP est estimée à 5 000 patients. La population cible relative aux indications retenues dans l'HBP ne peut être estimée avec précision. À titre informatif, le nombre d'actes EDSF618, spécifique à l'embolisation sélective des artères prostatiques, est de 230 sur la période d'avril à décembre 2023 (données PMSI non consolidées).

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	5
1.1 Qualification de la demande	5
1.2 Modèles et références	5
1.3 Conditionnement	5
1.4 Revendications du demandeur	5
2. Historique du remboursement	8
3. Caractéristiques du produit	8
3.1 Marquage CE	8
3.2 Description	8
3.3 Fonctions assurées	8
3.4 Actes associés	8
4. Service rendu (SR)	10
4.1 Intérêt du produit	10
4.2 Intérêt de santé publique	21
4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)	22
5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)	22
5.1 Spécifications techniques minimales	22
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	22
6. Amélioration du Service rendu (ASR)	23
6.1 Comparateurs retenus	23
6.2 Niveaux d'ASR	24
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	24
8. Durée d'inscription proposée	24
9. Population cible	24

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – avril 2024

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

1.2 Modèles et références

Les modèles et références EMBOGOLD en seringue sont les suivants :

Taille (µm)	Code couleur	Référence en 1 ml	Référence en 2 ml
40-120	Orange	S110EG	S120EG
100-300	Jaune	S210EG	S220EG
300-500	Bleu	S410EG	S420EG
500-700	Rouge	S610EG	S620EG
700-900	Vert	S810EG	S820EG
900-1200	Violet	S1010EG	S1020EG

1.3 Conditionnement

EMBOGOLD est conditionné en seringue pré-remplie de 20 mL avec embout LUER LOCK standard contenant 1 ou 2 ml de microsphères dans du NaCl 0,9% apyrogène et stérile. Bouchon à vis et piston en plastique. Joint de piston à trois collerettes en élastomère.

Les seringues sont conditionnées individuellement sous blister rigide scellé par un film pelable en TYVEK.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande de renouvellement d'inscription concerne les indications suivantes :

« INDICATIONS CRANIOENCEPHALIQUES ET VERTEBROMEDULLAIRES

➔ **Fistules artério-veineuses dures :**

Le traitement est toujours indiqué dans les fistules à drainage veineux cortical compte tenu du risque hémorragique.

Il est également indiqué en cas d'atteintes invalidantes des nerfs crâniens et notamment en cas d'atteinte visuelle.

Dans les autres fistules l'indication thérapeutique dépend de l'intensité de la symptomatologie.

➔ **Fistules carotidocaverneuses**

➔ *Tumeurs hypervasculaires du rachis : traitement d'appoint et préopératoire des tumeurs bénignes (ostéoblastomes, hémangiomes vertébraux, kystes osseux anévrysmaux) et des métastases, les tumeurs intrarachidiennes*

➔ *Epistaxis essentielles*

- traumatiques et iatrogènes
- épistaxis dans le cadre de la maladie de Rendu Osler
- ➔ Lésions artérioveineuses spinales
- ➔ Tumeurs hypervasculaires de l'encéphale, de la tête et du cou

INDICATIONS EN DEHORS DE LA TOPOGRAPHIE CRANIOENCEPHALIQUE

- ➔ Fibromes utérins symptomatiques
- ➔ Embolisation artérielle tumorale (tumeurs hépatiques (primitives et métastases)
- ➔ Embolisation portale pré-opératoire dans le traitement des cancers primitifs et métastatiques du foie et des cancers des voies biliaires.
- ➔ Tumeurs rénales bénignes et malignes à titre palliatif
- ➔ Tumeur des organes pleins en dehors du foie (notamment hémorragies des tumeurs du sein ulcérées non opérables ou en pré opératoire),
- ➔ Tumeurs osseuses primitives ou secondaires en contexte palliatif ou pré opératoire
- ➔ Hémoptysies d'origine systémique :
- ➔ L'embolisation des artères bronchiques ou systémiques des patients asymptomatiques est exceptionnelle (insuffisance cardiaque par hyper débit sur shunt gauche/gauche).
- ➔ L'embolisation des artères bronchiques ou systémiques des patients symptomatiques est effectuée en cas :
- ➔ De saignement chronique ou récidivant
- ➔ D'hémoptysies sévères soit pour des critères quantitatifs (liée à l'importance du saignement supérieur à 200 ml en 24 heures) soit en fonction du retentissement clinique
- ➔ **Hémoptysies d'origine artérielle pulmonaire**
- ➔ Hémorragie d'origine vasculaire :
- ➔ Embolisation artérielle des hémorragies digestives hautes, hépatiques, spléniques.
- ➔ Hémorragie d'origine pelvienne en dehors du post partum (complications de la chirurgie gynécologique, vesico prostatique, tumeurs inopérables d'origine gynécologique ou vésico prostatique
- ➔ Hémorragie du post-partum

Indication liée à une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP)

- ➔ Traitement des symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) liés à une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), chez les patients intolérants à un traitement médical optimal ou en cas de refus ou de contre-indication aux autres traitements chirurgicaux ou endoscopiques. »

Indications du marquage CE :

« Les Microsphères EMBOSPHERE en flacon ou seringue sont indiqués pour occlure les vaisseaux sanguins, à des fins thérapeutiques ou préopératoires, dans le cadre des procédures suivantes :

- Embolisation de tumeurs et processus hyper vasculaires, dont fibromes utérins, méningiomes, tumeurs du foie ;
- Embolisation de malformations artérioveineuses ;
- Embolisation pour hémostase.
- Embolisation des artères prostatiques pour soulager les symptômes liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate. »

Contre-indications du marquage CE :

- « *Patients intolérants aux procédures d'occlusion vasculaire.*
- *Anatomie vasculaire empêchant la mise en place correcte du cathéter.*
- *Artères nourricières trop petites pour recevoir les microsphères sélectionnées.*
- *Présence ou suspicion de vasospasme.*
- *Présence d'artères distales irriguant directement les nerfs crâniens.*
- *Présence d'anastomoses extra-intracrâniennes manifestes.*
- *Shunt artério-veineux à débit élevé ou avec un diamètre supérieur aux microsphères sélectionnées.*
- **Utilisation dans le système vasculaire pulmonaire.**
- *Athérosclérose sévère.*
- *Antécédents d'allergie à la gélatine.*

L'utilisation des microsphères de 50-100 µm, 40-120 µm et de 100-300 µm est déconseillée dans le réseau bronchique. »

1.4.2 Comparateurs revendiqués

Indications revendiquées	Comparateurs revendiqués
Pour les indications d'embolisation des artères nourricières de tumeurs hypervascularisées, des malformations artérioveineuses et pour hémorragies (hémostase)	- Particules d'alcool polyvinylique (PVA) sphériques ou non sphériques, - Lignes génériques particules sphériques 1 ml et 2 ml et particules non sphériques 1 ml et 2 ml.
Pour l'indication liée à l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP)	Chirurgie, chez les patients ayant des symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) liés à une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), intolérants à un traitement médical optimal ou en cas de refus. Traitement symptomatique adapté, chez les patients ayant des symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) liés à une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), et contre-indiqués aux traitements chirurgicaux ou endoscopiques.

1.4.3 ASR revendiquées

Indications revendiquées	Comparateurs revendiqués	ASR revendiquées
Pour les indications d'embolisation des artères nourricières de tumeurs hypervascularisées, des malformations artérioveineuses et pour hémorragies (hémostase)	Particules synthétiques sphériques ou non sphériques en PVA	V
Pour l'indication liée à l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP)	Chirurgie, chez les patients ayant des symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) liés à une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), intolérants à un traitement médical optimal ou en cas de refus	IV
	Traitement symptomatique adapté, chez les patients ayant des symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) liés à une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), et contre-indiqués aux traitements chirurgicaux ou endoscopiques.	III

2. Historique du remboursement

Les microsphères d'embolisation EMBOGOLD ont été évaluées pour la première fois par la Commission en 2002¹. Leur prise en charge par l'assurance maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 18/07/2003 (Journal officiel du 31/07/2003). Les microsphères EMBOGOLD de 1 ml et 2 ml ont ensuite été évaluées par la Commission en 2008², 2013³ et 2017⁴. La dernière évaluation par la Commission des microsphères d'embolisation EMBOGOLD date du 06 juillet 2021⁵.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe III, notification par le BSI (n°2797), Pays-Bas.

3.2 Description

Les microsphères EMBOGOLD sont des microsphères biocompatibles, hydrophiles, non résorbables, calibrées, en polymère acrylique et imprégnées de gélatine porcine et colorées par de l'or colloïdal.

La composition des microsphères EMBOGOLD ne diffère de celle des microsphères EMBOSPHERE que par l'introduction d'or colloïdal.

3.3 Fonctions assurées

Embolisation en flux libre, en imagerie interventionnelle, de certaines lésions vascularisées.

Les microsphères sont larguées à l'aide d'un cathéter ou d'un microcathéter en amont de la zone à emboliser. Elles suivent ensuite le flux libre sanguin maximum qui les amène au site à emboliser.

Les microsphères restent dans le corps de manière permanente.

3.4 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 75, 01/03/2024), les actes associés à une embolisation à l'aide des microsphères EMBOGOLD sont référencés sous le chapitre « 04.03. Actes thérapeutiques sur les artères ».

Code	Libellé de l'acte
EDSF005	Embolisation sélective ou hypersélective d'une artère digestive, par voie artérielle transcutanée
EDSF006	Embolisation suprasélective d'une artère digestive, par voie artérielle transcutanée

¹ Avis de la Commission du 09 octobre 2002 relatif aux microsphères d'embolisation EMBOGOLD, HAS ; 2002. www.has-sante.fr

² Avis de la Commission du 14 octobre 2008 relatif aux microsphères d'embolisation EMBOGOLD, HAS ; 2008. www.has-sante.fr

³ Avis de la Commission du 14 mai 2013 relatif aux microsphères d'embolisation EMBOGOLD, HAS ; 2013. www.has-sante.fr

⁴ Avis de la Commission du 5 décembre 2017 relatif aux microsphères d'embolisation EMBOGOLD, HAS ; 2017. www.has-sante.fr

⁵ Avis de la Commission du 6 juillet 2021 relatif aux microsphères d'embolisation EMBOSPHERE et EMBOGOLD, HAS ; 2021. www.has-sante.fr

EDSF012	Embolisation sélective et/ou hypersélective de plusieurs artères digestives, par voie artérielle transcutanée
EDSF015	Embolisation suprasélective de plusieurs artères digestives, par voie artérielle transcutanée
EDSF003	Embolisation sélective ou hypersélective de l'artère rénale, par voie artérielle transcutanée
EDSF008	Embolisation suprasélective de l'artère rénale, par voie artérielle transcutanée
EDSF004	Embolisation suprasélective de branche de l'artère iliaque interne ou de branche extradigestive de l'aorte abdominale, par voie artérielle transcutanée Note de l'acte : À l'exclusion de : embolisation des artères utérines pour hémorragie du post-partum, par voie artérielle transcutanée (EDSF011) Formation : spécifique à cet acte en plus de la formation initiale Environnement : spécifique Recueil prospectif de données : nécessaire pour embolisations de fibrome utérin
EDSF014	Embolisation sélective et/ou hypersélective de plusieurs branches de l'artère iliaque interne ou de plusieurs branches extradigestives de l'aorte abdominale, par voie artérielle transcutanée Note de l'acte : À l'exclusion de : embolisation des artères utérines pour hémorragie du post-partum, par voie artérielle transcutanée (EDSF011) Formation : spécifique à cet acte en plus de la formation initiale Environnement : spécifique Recueil prospectif de données : nécessaire
EDSF016	Embolisation sélective ou hypersélective de l'artère iliaque interne ou d'une branche extradigestive de l'aorte abdominale, par voie artérielle transcutanée Note de l'acte : Formation : spécifique à cet acte en plus de la formation initiale Environnement : spécifique Recueil prospectif de données : nécessaire pour embolisations de fibrome utérin
EDSF618	Embolisation hypersélective des artères prostatiques, par voie artérielle transcutanée
ECSF004	Embolisation sélective ou hypersélective d'artère à destination bronchique ou pleuropulmonaire, par voie artérielle transcutanée
ECSF006	Embolisation suprasélective d'artère à destination bronchique ou pleuropulmonaire, par voie artérielle transcutanée
EDSF011	Embolisation des artères iliaques internes [hypogastriques] et/ou de ses branches pour hémorragie du post-partum, par voie artérielle transcutanée
EHSF001	Embolisation de varices œsogastriques ou des branches intrahépatiques de la veine porte, par voie veineuse transcutanée ou transpariétohépatique
DFSF001	Embolisation d'une fistule artérioveineuse rénale, par voie vasculaire transcutanée
DFSF002	Embolisation de fistule artérioveineuse intrathoracique, par voie artérielle transcutanée
EBSF003	Embolisation sélective ou hypersélective unilatérale ou bilatérale de branche de l'artère carotide externe, par voie artérielle transcutanée
EBSF004	Embolisation suprasélective unilatérale ou bilatérale de branche de l'artère carotide externe, par voie artérielle transcutanée
EASF004	Embolisation suprasélective unilatérale ou bilatérale de branche de l'artère carotide interne, par voie artérielle transcutanée
EASF014	Embolisation sélective ou hypersélective unilatérale ou bilatérale de branche de l'artère carotide interne, par voie artérielle transcutanée
EASF005	Embolisation d'une fistule artérioveineuse dure crânioencéphalique multipédiculaire, par voie artérielle et par voie veineuse transcutanées
EASF006	Embolisation d'une fistule artérioveineuse dure crânioencéphalique unipédiculaire, par voie artérielle ou veineuse transcutanée
EASF009	Embolisation d'une fistule artérioveineuse dure crânioencéphalique unipédiculaire, par voie artérielle et par voie veineuse transcutanées

EASF015	Embolisation d'une fistule artérioveineuse dure cranoencéphalique multipédiculaire, par voie artérielle ou veineuse transcutanée
ENSF001	Embolisation d'une malformation vasculaire ou d'une lésion vertébrale, par voie vasculaire transcutanée
ENSF002	Embolisation de malformation artérioveineuse intraparenchymateuse de la moelle épinière, par voie vasculaire transcutanée
ENSF003	Embolisation de malformation artérioveineuse dure spinale, par voie vasculaire transcutanée

4. Service rendu (SR)

4.1 Intérêt du produit

4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

4.1.1.1 Rappel des avis précédemment émis par la commission

La Commission a évalué EMOGOLD à plusieurs reprises :

	Avis du 09/10/2002 ⁶ :
Indications retenues	- embolisation d'artères nourricières de tumeurs hyper-vascularisées, - embolisation de malformations artério-veineuses, - embolisation pour hémorragies (hémostase).
SA	SA suffisant
ASR/Comparateurs	ASA de niveau V des microsphères EMOGOLD par rapport aux microsphères EMOSPHERE
Données fournies	Trois études et un registre français réalisées avec EMOSPHERE : - une étude prospective⁷, monocentrique, non comparative ayant pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité des microsphères EMOSPHERE dans des cas d'embolisation super sélective (à visée antalgique, pré-opératoire et préventive) dans le cas d'hémorragies récurrentes et incluant 105 patients - une étude prospective⁸, randomisée comparant les microsphères EMOSPHERE (n = 30) aux particules de polyalcool vinyle (PVA) (n = 30) dans des cas d'embolisation pré-opératoires de méningiomes - une étude prospective⁹ multicentrique non randomisée ayant pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité des microsphères EMOSPHERE dans le traitement des fibromes utérins et ayant inclus 30 patients - 1 registre français multicentrique (18 centres) : Registre Fibromes Embolisés aux microsphères Calibrées FEMIC (France), incluant 85 patients ayant un fibrome utérin symptomatique. Aucune étude spécifique à EMOGOLD.
Conditions de renouvellement	Non renseigné

⁶ Avis de la Commission du 09/10/2002 relatif à EMOGOLD, microsphères d'embolisation. HAS ; 2002. <http://www.has-sante.fr>

⁷ Beaujeux R, Laurent A, Wassef M, et al. Trisacryl Gelatin Microspheres for Therapeutic Embolization, II: Preliminary Clinical Evaluation in Tumors and Arteriovenous Malformations. Am. J. Neuroradiol. 1996 ; 17 : 541-548

⁸ Bendszus M, Klein R, Burger R et al. Efficacy of Trisacryl Gelatin Microspheres Versus Polyvinyl Alcohol Particles in the Preoperative Embolization of Meningiomas. et al. Am. J. Neuroradiol. 2000 ; 21 : 255-261

⁹ Spies JB, Benenati JF, Worthington-Kirsch, R, Pelage, JP. Initial U.S. Experience using tris-acryl gelatin microspheres for uterine artery embolization for leiomyomata. J Vasc Intervent Radiol 2001;12:1059-1063.

	Avis du 14/10/2008¹⁰ :
Indications retenues	- embolisation d'artères nourricières de tumeurs hyper-vascularisées, - embolisation de malformations artério-veineuses, - embolisation pour hémorragies (hémostase).
SR	Suffisant
ASR/Comparateurs	ASR de niveau V par rapport aux descriptions génériques implant d'embolisation artérielle non métallique (1ml) et implant d'embolisation artérielle non métallique (2ml).
Données fournies	Les nouvelles études dans le traitement de fibromes utérins : — 4 études non comparatives incluant au total 301 patients — Les résultats d'un registre multicentrique (72 centres aux Etats-Unis) incluant 3 160 patients et évaluant la sécurité à court terme de l'embolisation utérine pour léiomyome utérin. — 1 étude comparant les particules EMBOGOLD et EMBOSPHERE — 3 études comparant les microsphères EMBOSPHERE aux particules de polyvinyle alcool (PVA) et incluant au total 174 patients Les nouvelles études dans l'indication d'embolisation vasculaire pré-opératoire : — 1 étude rétrospective comparant l'efficacité des microsphères EMBOGOLD aux particules de PVA lors d'une embolisation de la veine porte droite étendue au segment IV avant hépatectomie droite étendue. — 1 étude prospective comparant l'efficacité des microsphères EMBOGOLD par rapport aux particules d'alcool polyvinylique (PVA) dans l'embolisation préopératoire de néoplasmes osseux
Conditions de renouvellement	Cet avis sera revu suite à la révision des descriptions génériques des implants d'embolisation artérielle (pour fistule artérioveineuse, tumeur, anévrisme...)

	Avis du 14/05/2013¹¹ :
Indications retenues	INDICATIONS CRANIOENCEPHALIQUES ET VERTEBROMEDULLAIRES - Fistules artério-veineuses dures : Le traitement est toujours indiqué dans les fistules à drainage veineux cortical compte tenu du risque hémorragique. Il est également indiqué en cas d'atteintes invalidantes des nerfs crâniens et notamment en cas d'atteinte visuelle. Dans les autres fistules l'indication thérapeutique dépend de l'intensité de la symptomatologie. — Fistules carotidocaverneuses — Tumeurs hypervasculaires du rachis : traitement d'appoint et préopératoire des tumeurs bénignes (ostéoblastomes, hémangiomes vertébraux, kystes osseux anévrismaux) et des métastases, les tumeurs intrarachidiennes — Epistaxis essentielles • épistaxis traumatiques et iatrogènes • épistaxis dans le cadre de la maladie de Rendu Osler — Lésions artérioveineuses spinale — Tumeurs hypervasculaires de l'encéphale, de la tête et du cou INDICATIONS EN DEHORS DE LA TOPOGRAPHIE CRANIOENCEPHALIQUE — Fibromes utérins symptomatiques — Embolisation artérielle tumorale (tumeurs hépatiques (primitives et métastases) : — Embolisation portale pré-opératoire dans le traitement des cancers primitifs et métastatiques du foie et des cancers des voies biliaires.

¹⁰ Avis de la Commission du 14/10/2008 relatif à EMBOGOLD, microsphère d'embolisation. HAS ; 2008. <http://www.has-sante.fr>

¹¹ Avis de la Commission du 14/05/2013 relatif à EMBOGOLD, microsphères d'embolisation. HAS ; 2013. <http://www.has-sante.fr>

	— Tumeurs rénales bénignes et malignes à titre palliatif — Tumeur des organes pleins en dehors du foie (notamment hémorragies des tumeurs du sein ulcérées non opérables ou en pré opératoire), — Tumeurs osseuses primitives ou secondaires, en contexte palliatif ou préopératoire — Hémoptysies d'origine systémique : L'embolisation des artères bronchiques ou systémiques des patients asymptomatiques est exceptionnelle (insuffisance cardiaque par hyper débit sur shunt gauche/gauche). L'embolisation des artères bronchiques ou systémiques des patients symptomatiques est effectuée en cas : • De saignement chronique ou récidivant • D'hémoptysies sévères soit pour des critères quantitatifs (liée à l'importance du saignement supérieur à 200 ml en 24 heures) soit en fonction du retentissement clinique — Hémoptysies d'origine artérielle pulmonaire — Hémorragie d'origine vasculaire : • Embolisation artérielle des hémorragies digestives hautes, hépatiques, spléniques. • Hémorragie d'origine pelvienne en dehors du post partum (complications de la chirurgie gynécologique, vesico prostatique, tumeurs inopérables d'origine gynécologique ou vésico prostatique — Hémorragie du post-partum
SR	Suffisant
ASR/Comparateurs	ASR de niveau V par rapport aux descriptions génériques « particules sphériques (1 ml) et (2 ml) et particules non sphériques (1 ml) et (2 ml) décrites dans la nomenclature recommandée dans son avis relatif aux implants d'embolisation du 28 juin 2011 et par rapport aux particules de PVA sphériques ou non.
Données fournies	Une étude de non-infériorité spécifique avec collecte prospective des données, randomisée, en double aveugle dans 2 centres comparant les particules de PVA sphériques (BEAD BLOCK) aux microsphères de tris-acryl (EMBOSPHERE), incluant 46 patients suivis à 6 mois La réévaluation des descriptions génériques des implants d'embolisation artérielle.
Conditions de renouvellement	Sans objet

	Avis du 05/12/2017¹² :
Indications retenues	Indications craniocéphaliques et vertébro-médullaires — Tumeurs hypervasculaires du rachis : traitement d'appoint et préopératoire des tumeurs bénignes (ostéoblastomes, hémangiomes vertébraux, kystes osseux anévrysmaux) et des métastases, les tumeurs intrarachidiennes — Epistaxis essentielles • épistaxis traumatiques et iatrogènes • épistaxis dans le cadre de la maladie de Rendu Osler — Lésions artérioveineuses spinale — Tumeurs hypervasculaires de l'encéphale, de la tête et du cou Indications en dehors de la topographie craniocéphalique — Fibromes utérins symptomatiques — Embolisation artérielle tumorale (tumeurs hépatiques (primitives et métastases) : — Embolisation portale pré-opératoire dans le traitement des cancers primitifs et métastatiques du foie et des cancers des voies biliaires. — Tumeurs rénales bénignes et malignes à titre palliatif — Tumeur des organes pleins en dehors du foie (notamment hémorragies des tumeurs du sein ulcérées non opérables ou en pré opératoire), — Tumeurs osseuses primitives ou secondaires, en contexte palliatif ou pré opératoire — Hémoptysies d'origine systémique :

¹² Avis de la Commission du 05/12/2017 relatif à EMOGOLD, microsphères d'embolisation. HAS ; 2017. <http://www.has-sante.fr>

	• L'embolisation des artères bronchiques ou systémiques des patients asymptomatiques est exceptionnelle (insuffisance cardiaque par hyper débit sur shunt gauche/droit). • L'embolisation des artères bronchiques ou systémiques des patients symptomatiques est effectuée en cas : - De saignement chronique ou récidivant - D'hémoptysies sévères soit pour des critères quantitatifs (liée à l'importance du saignement supérieur à 200 ml en 24 heures) soit en fonction du retentissement clinique – Hémorragie d'origine vasculaire : • Embolisation artérielle des hémorragies digestives hautes, hépatiques, spléniques. • Hémorragie d'origine pelvienne en dehors du post partum (complications de la chirurgie gynécologique, vesico prostatique, tumeurs inopérables d'origine gynécologique ou vésico prostatique – Hémorragie du post-partum
SR	Suffisant
ASR/Comparateurs	ASR V par rapport – aux particules de PVA sphériques ou non – aux lignes génériques « particules sphériques (1 ml) et (2 ml) et particules non sphériques (1 ml) et (2 ml) » décrites dans la nomenclature recommandée dans son avis relatif aux implants d'embolisation du 28 juin 2011
Données fournies	Deux nouvelles études spécifiques à EMBOSPHERE : – L'étude de Yu¹³ et al contrôlée, randomisée en double aveugle monocentrique avait pour objectif de comparer le taux de succès clinique, de réponse inflammatoire, et d'évènements indésirables de l'embolisation des artères utérines (EAU), à l'aide de microsphères EMBOSPHERE (500 – 700 µm) à l'embolisation par des particules sphériques d'alcool polyvinyle (PVA) (CONTOUR SE 500 – 700 µm) dans le traitement des fibromes utérins. – L'étude de Shlansky-Goldberg¹⁴ et al, collecte prospective des données, randomisée monocentrique de non-infériorité ayant pour objectif de comparer les taux d'infarctus tumoral chez des patientes ayant un fibrome utérin symptomatique après embolisation par EMBOSPHERE aux taux observés après embolisation par des particules de PVA (CONTOUR SE 700 – 900 µm / 900 – 1 200 µm). Aucune étude spécifique à EMBOGOLD.
Conditions de renouvellement	Sans objet

	Avis du 06/07/2021¹⁵ :
Indications retenues	Dans le cadre de la demande de modification des conditions d'inscription : Traitement des symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) liés à une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), chez les patients intolérants à un traitement médical optimal ou en cas de refus ou de contre-indication aux autres traitements chirurgicaux ou endoscopiques. Indications déjà évaluées (identiques à celles retenues dans l'avis 2017)
SA	Suffisant
ASA/Comparateurs	Chez les patients ayant des symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) liés à une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), intolérants à un traitement médical optimal ou en cas de refus : ASA IV,

¹³ Yu SC, Lok I, Ho SS, Tong MM, Hui JW. Comparison of clinical outcomes of tris-acryl microspheres versus polyvinyl alcohol microspheres for uterine artery embolization for leiomyomas: results of a randomized trial. J Vasc Interv Radiol. 2011 Sep;22(9):1229-35.

¹⁴ Shlansky-Goldberg RD, Rosen MA, Mondschein JI, et al. Comparison of polyvinyl alcohol microspheres and tris-acryl gelatin microspheres for uterine fibroid embolization: Results of a single-center randomized study. J Vasc Interv Radiol 2014 Jun;25(6):823-32

¹⁵ Avis de la Commission du 06/07/2021 relatif à EMBOSPHERE et EMBOGOLD, microsphères d'embolisation. HAS ; 2021. <http://www.has-sante.fr>

	Chez les patients ayant des symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) liés à une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), et contre-indiqués aux traitements chirurgicaux ou endoscopiques : ASA III
Données fournies	Données non spécifiques : Quatre rapports d'évaluation et une méta-analyse Cochrane sont disponibles : — Le rapport d'évaluation technologique du NICE relatif au traitement des symptômes du bas appareil urinaire liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate, par l'embolisation des artères prostatiques, publié en 2018 — Les recommandations de l'association Européenne d'Urologie publiées en 2021 — Les recommandations de l'association Américaine d'Urologie publiées en 2020 — Les recommandations du CIRSE publiées en 2020 — La revue de Cochrane (2020) évaluant l'embolisation des artères prostatiques dans le traitement des symptômes du bas appareil urinaire lié à une hypertrophie bénigne de la prostate Données spécifiques à EMBOSPHERE : Six études ont été retenues : — L'étude de Carnevale et al contrôlée, randomisée monocentrique comparant la RTUP à l'embolisation et incluant 45 patients chez des patients ayant des symptômes du bas appareil urinaire liés à une hypertrophie bénigne de la prostate, — L'étude de Russo et al, avec collecte prospective des données, bicentrique, — L'étude de Rampoldi et al avec collecte prospective des données, monocentrique, — L'étude de Carnavale et al avait collecte prospective des données, monocentrique, — Le rapport d'étude de l'étude G120141 avec collecte prospective des données, multicentrique, — Les résultats très préliminaires de l'étude post-commercialisation EMBOSPHERE PROstate Post Market Study (rapport d'étude). Aucune étude spécifique à EMBOGOLD.
Conditions de renouvellement	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

Une étude non spécifique a été fournie par le demandeur.

Depuis l'avis du 06/07/2021, un avis CNEDiMTS relatif aux implants d'embolisation artérielle a été identifié, ainsi que trois recommandations professionnelles et une méta-analyse dans l'indication relative à la prise en charge de l'HBP. L'étude PARTEM Sapoval et al. (2023)¹⁶ n'a pas été analysée car les patients inclus ne correspondent pas à l'indication revendiquée.

Il n'a pas été identifié de nouvelles données dans les autres indications.

- Avis CNEDiMTS du 22/06/2021 relatif aux « Implants d'embolisation artérielle »

Depuis l'avis du 06/07/2021, l'avis de la CNEDiMTS relatif aux « Implants d'embolisation artérielle » visés au chapitre 1er et au chapitre 2 du titre III de la liste des produits et prestations a été adopté le 22 juin 2021.¹⁷

¹⁶ Sapoval M, Thiounn N, Descazeaud A et al. ; PARTEM study group. Prostatic artery embolisation versus medical treatment in patients with benign prostatic hyperplasia (PARTEM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3, superiority trial. Lancet Reg Health Eur. 2023 Jun 26;31:100672.

¹⁷ Avis sur les dispositifs médicaux relatifs aux « Implants d'embolisation artérielle » visés au chapitre 1er et au chapitre 2 du titre III de la liste des produits et prestations du 22 juin 2021. www.has-sante.fr [consulté le 16/04/2024]

- Recommandations professionnelles

Trois recommandations professionnelles relatives à la prise en charge de l'hypertrophie bénigne de la prostate ont été identifiées.

Tableau 1 : recommandations professionnelles relatives à la prise en charge de l'HBP

Organisme	Date des précédentes recommandations	Recommandations
EAU 2023 ¹⁸ (Europe)	2022	<i>Proposer une embolisation de l'artère prostatique (PAE)* aux hommes atteints de SBAU modérés à sévères qui souhaitent envisager des options de traitement mini-invasives et qui acceptent des résultats moins optimaux par rapport à la résection transurétrale de la prostate. (Niveau faible)</i> <i>Réaliser des PAE uniquement dans les unités où les examens et le suivi sont effectués par des urologues travaillant en collaboration avec des radiologues interventionnels qualifiés pour l'identification des patients susceptibles d'être traités par PAE. (Niveau fort)</i>
AUA 2023 ¹⁹ (États-Unis)	2021	<i>La PAE peut être proposée pour le traitement des SBAU/HBP. La PAE doit être réalisée par des cliniciens formés à cette procédure de radiologie interventionnelle après une discussion des risques et des avantages potentiels. (Recommandation conditionnelle : niveau de preuve : grade C)</i>
CUA 2022 ²⁰ (Canada)	2018	<i>Dans les centres ayant une expertise technique et une collaboration des équipes d'urologie et de radiologie, les patients hautement sélectionnés et bien informés peuvent se voir proposer l'EAP s'ils souhaitent envisager une autre option thérapeutique. Les patients doivent être informés du manque de durabilité à long terme. (Recommandation conditionnelle, niveau de preuve C).</i>

- Méta-analyse

La méta-analyse en réseau de Franco et al. (2021)²¹ dont l'objectif était de comparer l'efficacité et de hiérarchiser différentes techniques mini-invasives de traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate qui ne nécessitent pas d'anesthésie générale (dispositif implantable temporaire en nitinol - ITIND, implant intra-prostatique - UROLIFT, vapeur d'eau à haute pression - REZUM, embolisation d'artère prostatique, thérapie transurétrale par micro-ondes) a été identifiée mais n'a pas été retenue car le niveau de preuve des données sources est estimé faible à très faible.

- Etude post-commercialisation EMBOSPHERE PROstate Post Market Study (rapport final du 31/05/2022, protocole V4.0 du 20/01/2022 fourni, étude non publiée).

L'étude descriptive, en ouvert, avec collecte prospective des données, multicentrique, avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme en condition de vie réelle de l'embolisation des artères prostatiques, par les particules d'EMBOSPHERE.

Les patients âgés de plus de 18 ans et ayant des symptômes du bas appareil urinaire liés à une hypertrophie bénigne de la prostate traités par EMBOSPHERE étaient inclus.

¹⁸ Cornu JN, Gacci M, Hashim H, Herrmann TRW, Malde S, Netsch C, et al. EAU Guidelines on Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). Edn. presented at the EAU Annual Congress. Milan. 2023.

¹⁹ Sandhu JS, Bixler BR, Dahm P, Goueli R, Kirkby E, Stoffel JT, et al. Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia (BPH): AUA Guideline Amendment 2023. J Urol 2023;10.

²⁰ Elterman D, Aubé-Peterkin M, Evans H, Elmansy H, Meskawi M, Zorn KC, et al. UPDATE - Canadian Urological Association guideline: Male lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia. Can Urol Assoc J 2022;16(8):245-256

²¹ Franco JVA, Jung JH, Imamura M, Borofsky M, Omar MI, Escobar Liquitay CM, et al. Minimally invasive treatments for lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021;7:CD013656.

Le critère de jugement principal était le changement moyen du score IPSS (International Prostate Score Symptom) à 12 mois après embolisation des artères prostatiques par EMBOSPHERE.²²

Les critères secondaires étaient, entre autres, le taux de succès technique de la procédure, la variation moyenne du score IPSS-QoL à 12 et 24 mois ; le score SHIM relatif à la fonction sexuelle (absence de variation), ainsi que les taux d'évènement indésirables. L'évaluation des évènements indésirables a été réalisée par un médecin évaluateur indépendant.

L'étude a été menée dans 14 centres (dont 1 centre en France).

Initialement le suivi prévu était de 36 mois, le protocole a été amendé (en janvier 2022) afin de raccourcir le délai de suivi à 24 mois post-embolisation. La justification du demandeur est que les données de sécurité seraient suffisantes d'une part, et qu'une étude aurait déjà permis le suivi de l'utilisation d'EMBOSPHERE à long terme (Carnavale et al. 2020).

Un des critères d'exclusion de l'étude était : « *Toute raison que les investigateurs jugent justifiant l'exclusion* ». Il n'a pas été prévu de registre des non-inclusions/exclusion permettant de décrire les choix des investigateurs.

Parmi les 499 patients répondant aux critères d'éligibilité, 488 patients ont été inclus (6 retraits de consentement, 2 patients avaient un traitement invasif, 1 perdu de vue et 2 patients pour lesquels l'autorisation de traitement n'avait pas été obtenue). Il y a eu un autre perdu de vu après l'inclusion. De plus, 9 patients auraient dû être traités mais ne l'ont pas été (par choix de l'investigateur ou échec de la procédure). Sur les 487 patients dont les données ont été analysées, 79 avaient un cathéter à demeure et 408 n'en avaient pas.

L'âge moyen était de 70,1 ans (49-93), la taille moyenne de la prostate était de 106,7 grammes tandis que le PSA moyen était de 5,7 ng/mL. La gamme de tailles de microsphères la plus courante utilisées étaient de 300 à 500 µm (79,9 %).

Concernant le critère principal d'évaluation, sur les 408 patients sans sonde urinaire à demeure, le changement moyen du score IPSS à 12 mois après embolisation des artères prostatiques (EAP) par EMBOSPHERE était de $-11,1 \pm 1,0$ (-11,9 ; -10,2).

Tableau 2 : Changement moyen du score IPSS selon l'étude EMBOSPHERE PROstate Post Market Study

	N = 408 n (%)	Changement moyen du score IPSS (IC 95%)
12 mois	342 (83,8%)	$-11,1 \pm 1,0$ (-11,9 ; -10,2)
24 mois	308 (75,5%)	$-10,1 \pm 1,0$ (-11,1 ; -9,1)

Concernant les critères secondaires d'évaluation :

- A 24 mois, le changement moyen du score IPSS après embolisation était de $-10,1 \pm 1,0$, IC à 95% [-11,1, -9,1].
- Le succès technique global, défini comme « l'embolisation réussie de la prostate traitée », a été obtenu chez 432/487 (88,7 %) des sujets traités par EMBOSPHERE.
- Sur les 408 patients sans sonde urinaire à demeure :

²² Un changement négatif du score reflète une meilleure performance globale.

- Le changement moyen du score QoL à 12 et 24 mois après embolisation était de $-2,6 \pm 1,0$ (-2,75 ; -2,38) et $-2,4 \pm 1,0$ (-2,6 ; -2,2), respectivement
- Le changement moyen sur la fonction sexuelle (SHIM) à 12 mois après embolisation était de $-0,1 \pm 1,0$ (-0,8 ; 0,6).²³

Concernant les événements indésirables, il y a eu 211 événements indésirables au cours de l'étude. Sur les 487 sujets, 134 (27,5 %) sujets avaient un événement indésirable lié à la procédure ou au dispositif dont 2,1 % (10/487) d'événements indésirables graves.

Tableau 3 : Evénements indésirables graves observés dans l'étude EMBOSPHERE PROstate Post Market Study

Evénements indésirables Graves	n/N (%)
Insuffisance rénale aiguë	1/487 (0,2%)
Hématurie	1/487 (0,2%)
Vertiges lors de la marche	1/487 (0,2%)
Dyspnée et insuffisance cardiaque congestive	1/487 (0,2%)
Admission d'urgence avec douleur abdominale et vomissements	1/487 (0,2%)
Faux anévrisme au point de ponction	1/487 (0,2%)
Hypertension	1/487 (0,2%)
Prostatite	1/487 (0,2%)
Rétention urinaire	1/487 (0,2%)
Rétention urinaire	1/487 (0,2%)
Total	10/487 (2,1%)

Cette étude descriptive n'a pas permis de comparaison par rapport à une cohorte témoin. Les choix des médecins investigateurs relatifs aux patients éligibles n'ayant pas été traités par EMBOSPHERE n'ont pas été décrits ni argumentés. Cette étude a été initialement conçue pour observer les résultats jusqu'à 36 mois après embolisation et le protocole a été modifié pour limiter les observations à 24 mois après l'embolisation. Il n'est pas précisé si les patients étaient intolérants à un traitement médical optimal ou en cas de refus ou de contre-indication aux autres traitements chirurgicaux ou endoscopiques.

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

Aucune nouvelle étude spécifique à EMBOGOLD n'est fournie.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Aucune nouvelle étude spécifique à EMBOGOLD n'est fournie.

²³ Les changements négatifs pour les scores IPSS et de qualité de vie reflètent de meilleures performances, alors que les changements négatifs pour le score SHIM reflètent de moins bonnes performances.

Matérovigilance

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent entre 2017 et 2023

- dans le monde : 0,004 % événements cumulés par rapport aux nombres d'unités vendues cumulées (dont fuite de seringue/défaut de fabrication, troubles de la vision) ;
- en Europe : 0,003 % événements cumulés par rapport aux nombres d'unités vendues cumulées (dont fuite de seringue/défaut de fabrication) ;
- en France : 0,004 % événements cumulés par rapport aux nombres d'unités vendues cumulées (dont fuite de seringue/défaut de fabrication).

4.1.1.5 Bilan des données

Au total, par rapport à la précédente évaluation, une étude non spécifique, descriptive, ouverte, non comparative, multicentrique, à collecte prospective, chez 487 patients ayant des symptômes du bas appareil urinaire liés à une hypertrophie bénigne de la prostate traités par EMBOSPHERE et suivis 24 mois, a été fournie. Sur les 408 patients analysés ayant reçu EMBOSPHERE et n'ayant pas de cathéter à demeure, le changement moyen du score IPSS à 12 mois observé était de $-11,1 \pm 1,0$ ($-11,9$; $-10,2$). Sur les 487 sujets analysés ayant reçu EMBOSPHERE, 134 (27,5 %) sujets ont présenté un événement indésirable lié à la procédure ou au dispositif dont 2,1 % (10/487) d'événements indésirables graves. Les résultats observés dans cette étude descriptive sont difficilement interprétables.

Aucune nouvelle étude spécifique à EMBOGOLD n'a été fournie.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

L'embolisation vasculaire à l'aide de particules non résorbables est utilisée dans de nombreuses situations cliniques :

- en pré-opératoire : embolisation d'artères nourricières de tumeur bénigne hypervascularisée (méningiome, fibrome), de tumeurs malignes (sarcome, métastases osseuses, carcinome hépatocellulaire, cancers du rein). Le traitement palliatif a alors pour objectif de réduire le volume, faciliter un éventuel traitement secondaire chirurgical.
- à visée thérapeutique définitive de malformations artério-veineuses, hémostase, fibrome.

La prise en charge des affections concernées par l'embolisation en flux libre peut faire appel à d'autres techniques notamment chirurgicales ou à la chimio-embolisation pour les carcinomes hépatocellulaires.

Les microsphères d'embolisation EMBOGOLD sont des particules non résorbables, non chargées en principe actif. Les autres particules non résorbables, non chargées en principe actif disponibles sont les particules de PVA et les particules constituées d'une partie centrale en hydrogel et recouverte d'un polymère.

Cas particulier du traitement des symptômes du bas appareil urinaire liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate

Le traitement des symptômes du bas appareil urinaire liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate se fait en plusieurs temps. D'après les recommandations européennes de 2023²⁴ :

²⁴ Cornu JN, Gacci M, Hashim H, Herrmann TRW, Malde S, Netsch C, et al. EAU Guidelines on Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). Edn. presented at the EAU Annual Congress. Milan. 2023.

1. Dans un premier temps, si le patient n'est pas gêné par la fréquence des mictions, s'il n'y a pas de complications et si la vessie se vide bien, l'attitude thérapeutique habituelle est de faire une simple surveillance clinique, éventuellement accompagnée de mesures hygiéno-diététiques, en informant le patient du risque de l'évolution de l'hypertrophie.
2. Dans un deuxième temps, lorsque le patient est symptomatique et demandeur, un traitement médical peut-être prescrit en complément d'une éducation et de la mise en œuvre de mesures hygiéno-diététiques. Six classes de médicaments ont l'indication de l'HBP en monothérapie (inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, alpha bloquants, inhibiteurs de la 5-alpha-réductase médicaments de phytothérapie, antagonistes des récepteurs muscariniques et agonistes des récepteurs β 3-adrénérgiques).
3. Le traitement chirurgical peut être proposé lorsqu'apparaissent des complications du type rétention aiguë d'urine récidivante, rétention chronique, ou mictions par regorgements.

Les alternatives chirurgicales sont nombreuses. D'après les recommandations françaises de 2021²⁵ et européennes de 2023, les techniques de référence recommandées sont les suivantes :

- Pour les prostates de taille < 30 mL : l'incision cervicoprostatique ou les implants intra-prostatiques peuvent être proposés en cas d'absence de lobe médian obstructif. Dans le cas contraire, la RTUP est la technique recommandée ;
- Pour les prostates de taille comprise entre 30 et 80 mL :
 - La technique de référence est la résection transurétrale de la prostate (RTUP), monopolaire ou bipolaire, intervention menée par les voies naturelles, sous anesthésie générale ou locorégionale. Les indications spécifiques de la RTUP sont variables et dépendent surtout de la gêne fonctionnelle que l'hypertrophie provoque, plus que de sa taille.
 - Les techniques mini-invasives endoscopiques au LASER « Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation » (amplification de lumière par émission stimulée de rayonnement) : la photovaporisation au laser (PVP) et l'énucléation endoscopique (dont la référence est le laser Holmium (HoLEP)) sont des options thérapeutiques possibles dans les mêmes indications que les techniques classiques de RTUP (≥ 30 mL pour le HoLEP et compris entre 30 et 80 mL ou en cas de risque hémorragique pour la PVP).
 - D'autres techniques de vaporisation ou d'énucléation sont utilisables avec cependant des niveaux de preuve plus faibles.
- Pour les prostates de taille > 80 mL :
 - La technique d'énucléation endoscopique par laser Holmium (HoLEP) est à privilégier.
 - Lorsque le HoLEP n'est pas disponible, plusieurs techniques sont possibles : l'adénomectomie par voie haute (AVH), réalisée par laparotomie (technique la plus invasive qui présente le taux de complications le plus important), l'adénomectomie mini-invasive par cœlioscopie (AMI), la photovaporisation au laser (PVP), l'énucléation endoscopique au laser GREENLIGHT, et l'énucléation endoscopique au courant bipolaire.

²⁵ Lebdaï S, Chevrot A, Doizi S, Pradère B, Barry Delongchamps N, Baumert H, et al. Traitement chirurgical et interventionnel de l'obstruction sous-vésicale liée à une hyperplasie bénigne de prostate : revue systématique de la littérature et recommandations de bonne pratique clinique du Comité des Troubles Mictionnels de l'Homme Prog Urol 2021;31(5):249-265.

D'autres techniques peuvent être utilisées :

- Les implants intra-prostatiques peuvent être proposés à des patients souhaitant conserver leur fonction éjaculatoire, et ayant une prostate sans lobe médian obstructif et de volume < 70 mL ou compris entre 30 et 80 mL.
- En cas de risque anesthésique ou opératoire :
 - La mise en place d'endoprothèse (tube métallique maillé ou spiralé placé dans l'urètre) est une alternative proposée aux patients qui ne peuvent supporter une intervention chirurgicale et/ou l'anesthésie nécessaire à une résection endoscopique transurétrale de la prostate ou exérèse par voie ouverte²⁶.
 - L'embolisation des artères prostatiques est une technique de radiologie interventionnelle pouvant être réalisée en ambulatoire et dont le principe est d'occlure les artères prostatiques à l'aide de microsphères. Elle peut être proposée en cas de contre-indication ou de refus d'intervention chirurgicale²⁵. L'efficacité de l'embolisation des artères prostatiques est meilleure pour les prostates de gros volume.

D'autres techniques (aquablation, résection par vapeur d'eau, endoprothèse urétrale implantable temporairement) sont mentionnées dans les recommandations comme techniques en cours d'évaluation et ne sont pas positionnées dans la stratégie chirurgicale.

Le choix du traitement chirurgical prendra en compte les caractéristiques cliniques de chaque patient (risque cardiovasculaire, contre-indications à l'anesthésie, volume de prostate) mais également ses choix en termes de qualité de vie et de préservation de la fonction éjaculatoire ainsi que la disponibilité des techniques dans le centre où il est pris en charge.

Selon l'AFU, après un traitement de l'hypertrophie bénigne de prostate par chirurgie endoscopique avec²⁷ ou sans laser²⁸, il n'y aurait, dans la majorité des cas, pas de dégradation de la qualité de l'érection mais la disparition des éjaculations est quasi systématique. Celle-ci se caractérise par l'absence d'émission de sperme au moment de l'orgasme ; l'éjaculation est rétrograde. Cela ne modifie en principe pas la sensation de plaisir du patient ou du partenaire. La qualité des érections et la libido ne sont habituellement pas modifiées par l'intervention.

L'embolisation des artères prostatiques par EMBOGOLD est donc une alternative thérapeutique aux traitements chirurgicaux qui peut être proposée en cas de contre-indication, notamment chez les patients ayant des comorbidités (par exemple patients ayant un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire) ; ou de refus d'intervention chirurgicale (par exemple chez les patients pour lesquels l'impact sur la fonction sexuelle des différentes techniques peut orienter le choix).

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, l'intérêt des microsphères d'embolisation EMBOGOLD n'est pas modifié par rapport à la précédente évaluation dans les indications retenues.

²⁶ Seisen T, Xylinas E. Référentiel du Collège d'Urologie (5ème édition) – Chapitre 10 : Hypertrophie bénigne de la prostate. Association Française d'Urologie (AFU) [consulté le 16/04/2024]

²⁷ AFU 2018 Fiche info patient : Traitement par laser de l'hypertrophie bénigne de la prostate (adénome de la prostate).

²⁸ AFU 2018 Fiche info patient : Traitement chirurgical endoscopique de l'hypertrophie bénigne de la prostate sans laser (adénome de la prostate).

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

L'embolisation vasculaire concerne diverses affections.

- ➔ Les malformations artério-veineuses (MAV), les tumeurs malignes ou bénignes hypervascularisées, certaines hémorragies (hémoptysie, épistaxis, saignements digestifs, hémorragies post-traumatiques). Ces affections peuvent conduire à des handicaps variés (comme la perte de langage ou la paralysie des membres dans le cas de MAV cérébrales, la perte de fertilité dans les cas de fibromes utérins), ou encore engager le pronostic vital, par exemple dans certains cas de tumeurs malignes.
- ➔ L'HBP est une prolifération du tissu de la zone transitionnelle de la prostate, latéro et pré urétrale. Du fait de sa localisation autour de l'urètre, l'augmentation de volume de prostate, phénomène naturel, et habituellement bénin, finit par rétrécir le diamètre de l'urètre dans cette partie de son trajet (urètre prostatique). L'HBP est responsable des symptômes du bas appareil urinaire. Les complications de l'HBP sont parfois en rapport avec des troubles de remplissage, mais surtout de vidange de la vessie. Elles peuvent être d'ordre irritatif ou obstructif. Parmi les complications d'ordre irritatif, pollakiurie, impériosités, et mictions nocturnes sont des signes et symptômes de découverte habituelle de l'HBP. Parmi les troubles obstructifs, sont retenus : une diminution de la puissance du jet, des mictions en plusieurs fois, une stase urinaire soit de constitution progressive et souvent sournoise, aboutissant à une rétention chronique, soit de constitution rapide, parfois sur un fond de rétention chronique, pouvant aboutir à une rétention aiguë des urines.

Les affections concernées par EMOBOLD peuvent être à l'origine d'un handicap, d'une dégradation de la qualité de vie et engager le pronostic vital.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

La prévalence des fibromes utérins augmente à partir de 30 ans. Elle est d'environ 25 % chez les femmes entre 40 et 50 ans et peut atteindre 50 % des femmes âgées de plus de 50 ans.

Les cancers représentent la première cause de décès chez l'homme et la deuxième chez la femme après les maladies cardio-vasculaires.

Le cancer du foie est le 5^{ème} cancer le plus fréquent dans le monde et la 3^{ème} cause de mortalité liée au cancer.

La prévalence des MAVcs est difficile à estimer : l'étude rétrospective menée en Ecosse estimait la prévalence à 18 pour 100 000 habitants.²⁹ L'incidence des MAVc est comprise entre 1,1 et 1,3 pour 100 000 patients par an.^{30, 31}

Les fistules artérioveineuses dures intracrâniennes représentent environ 10 à 15 % de toutes les anomalies artérioveineuses intracrâniennes³².

²⁹ Al-Shahi R, Fang JS, Lewis SC Warlow CP. Prevalence of adults with brain arteriovenous malformations: a community based study in Scotland using capture recapture analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 73 : 547 – 541.

³⁰ Spies JB, Allison S, Flick P et al. Spherical Polyvinyl Alcohol versus Tris-acryl Gelatin Microspheres for Uterine artery Embolization for Leiomyomas : Results of a Limited Randomized Comparative Study. J Vasc Interv Radiol 2005;16:1431-1437.

³¹ Brown RD, Wiebers DO, Torner JC et al. Frequency of intracranial hemorrhage as a presenting symptom and subtype analysis a population-based study of intracranial vascular malformations in Olmsted County, Minnesota. J Neurosurg. 1996 ; 85 ; 29 - 32

³² Ng PP, Higashida RT, Cullen S., Malek R., Halbach VV et al. Endovascular strategies for carotid cavernous and intracerebral dural arteriovenous fistulas. Neurosurg Focus 2003 15 (4)

L'HBP concerne en France d'un point de vue clinique 50 % des hommes de plus de 50 ans et 70 % des octogénaires³³. Selon le rapport de la HAS en 2013, 800 000 hommes en France prennent au moins un médicament pour SBAU³⁴. En moyenne, 87 000 patients se font opérer chaque année (d'après le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information 2022).

4.2.3 Impact

EMBOGOLD répond à un besoin déjà couvert.

- Par les microparticules de polyvinylalcool (PVA) qui peuvent être prises en charge grâce aux descriptions génériques implant d'embolisation artérielle non métallique (1ml) et implant d'embolisation artérielle non métallique (2ml).
- Par d'autres traitements symptomatiques en 2ème intention dans le traitement des symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) liés à une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP).

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu du caractère de gravité, du retentissement sur la qualité de vie et de la fréquence des affection concernée, EMBOGOLD a un intérêt en termes de santé publique.

4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service rendu (SR) est suffisant pour le renouvellement d'inscription d'EMBOGOLD sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)

5.1 Spécifications techniques minimales

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

– Dans les indications cranoencéphaliques et vertébro-médullaires

Pour l'activité de soins mentionnée au 13° de l'article R. 6122-25 du code de la santé publique, « activité interventionnelle sous imagerie médicale en neuroradiologie », les conditions d'implantation et les conditions techniques de fonctionnement sont précisées respectivement aux articles R. 6123-104 à R. 6123-110 et aux articles D. 6124-147 à D. 6124-152 du code de la santé publique.

Ces conditions ont été révisées dans le cadre de la réforme des autorisations via les décrets suivants :

³³ Seisen T, Drouin SJ, Rouprêt M. Hypertrophie bénigne de la prostate. EMC – Traité de médecine Akos 2016;12(1):1-10.

³⁴ Rapport HAS – traitement des symptômes du bas appareil urinaire liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate par laser, 2013

- décret n°2022-21 du 10 janvier 2022 relatif aux conditions d'implantation de l'activité interventionnelle sous imagerie médicale en neuroradiologie modifiant le code de la santé publique,
- décret n°2022-22 du 10 janvier 2022 relatif aux conditions techniques de fonctionnement de l'activité interventionnelle sous imagerie médicale en neuroradiologie.

Conformément au décret n° 2022-21 du 10 janvier 2022, l'embolisation doit être entreprise par un spécialiste justifiant d'une expérience et d'une formation dans la pratique d'actes interventionnels en neuroradiologie dans un centre certifié.

L'arrêté du 10 janvier 2022 prévoit que, par site, le titulaire de l'autorisation de pratiquer l'activité interventionnelle sous imagerie médicale en neuroradiologie doit réaliser 140 actes par an.

- **Dans le traitement des symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) liés à une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP)**

Cet acte doit être pratiqué uniquement dans des unités où le suivi peut être réalisé par des urologues en collaboration avec des radiologues interventionnels entraînés aux techniques d'embolisation et pouvant identifier les patients éligibles à l'embolisation.

Cette procédure doit être effectuée par un radiologue interventionnel ayant une formation et une expertise spécifiques en embolisation de l'artère prostatique.

- **Dans les autres indications**

L'utilisation doit être réservée à des équipes compétentes.

L'utilisation des microsphères de 40-120 µm et de 100-300 µm est déconseillée dans le réseau bronchique. Les microsphères 40-120 µm sont spécialement conçues pour l'embolisation des méningiomes et des tumeurs du foie.

IRM compatibilité

Le statut de la compatibilité IRM du dispositif implantable EMOGOLD n'a pas été identifié (dans la notice DDM fournie par le demandeur).

La Commission souligne l'importance des informations données au patient selon la réglementation en vigueur pour les dispositifs médicaux implantables (règlement européen 2017/745, articles R.1112-1-2, R.5212-38 et R.5212-40 du code de la santé publique)³⁵.

6. Amélioration du Service rendu (ASR)

6.1 Comparateurs retenus

Compte tenu du comparateur utilisé dans les précédentes études retenues, et des caractéristiques des microsphères EMOGOLD (particules non résorbables, non chargées en principe actif), le comparateur choisi sont les particules d'alcool polyvinylique (PVA) sphériques ou non sphériques, et

³⁵ Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDIMTS. HAS. 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264825/fr/evaluation-de-la-compatibilite-irm-des-dispositifs-medicaux-implantables-par-la-cnedimts [consulté le 16/04/2024]

descriptions génériques « particules sphériques (1 ml) et (2 ml) » et « particules non sphériques (1 ml) et (2 ml) ».

Compte-tenu de la place dans la stratégie retenue par la Commission dans la prise en charge de l'HBP et des éléments disponibles, les comparateurs retenus sont :

- ➔ Chez les patients ayant des symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) liés à une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), intolérants à un traitement médical optimal ou en cas de refus : les autres traitements chirurgicaux ou endoscopiques.,
- ➔ Chez les patients ayant des symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) liés à une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), et contre-indiqués aux traitements chirurgicaux ou endoscopiques : un traitement symptomatique adapté.

6.2 Niveaux d'ASR

La Commission souligne l'absence de nouvelles données spécifiques. Néanmoins, l'intérêt d'EMBOGOLD n'est pas remis en cause dans les indications retenues.

La Commission s'est prononcée pour :

- **une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR V) dans les indications retenues hors HBP par rapport aux particules de PVA sphériques ou non, et aux descriptions génériques « particules sphériques (1 ml) et (2 ml) » et « particules non sphériques (1 ml) et (2 ml) ».**
- **une amélioration mineure du service attendu (ASA IV) par rapport aux autres traitements chirurgicaux ou endoscopiques, les patients ayant des symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) liés à une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), intolérants à un traitement médical optimal ou en cas de refus ;**
- **une amélioration modérée du service attendue (ASA III) par rapport à un traitement symptomatique adapté, chez les patients les patients ayant des symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) liés à une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), contre-indiqués aux traitements chirurgicaux ou endoscopiques.**

7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

8. Durée d'inscription proposée

5 ans

9. Population cible

La population cible correspond à la population des patients nécessitant une embolisation par des particules non résorbables dans les indications retenues : les indications retenues cranio-

encéphaliques et vertébro-médullaires et en dehors de la topographie cranio-encéphalique ainsi que les indications retenues pour le traitement des symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) liés à une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP). Son estimation est habituellement réalisée en prenant en compte d’une part, les données épidémiologiques relatives aux pathologies visées par l’emploi de ces dispositifs et d’autre part, leur place dans la stratégie thérapeutique. Dans le cas de ces dispositifs, il n’existe pas de donnée épidémiologique spécifique fiable dans la littérature relative aux indications retenues.

- Toutes indications retenues hors HBP

Le Journal Officiel relatif à l’indication retenue dans HBP est daté du 23 mars 2022.

En 2021, le nombre de séjours incluant une embolisation par des particules non résorbables, hors indication HBP, est d’environ 16 000³⁶ ; et le nombre de dispositifs EMBOSPHERE et EMOGOLD posés d’environ 12 000.³⁷ Il est à noter que plusieurs poses et séjours peuvent avoir lieu pour un même patient et que différents dispositifs d’embolisation sont disponibles. Une requête sur la plateforme logicielle DIAMANT a été réalisée, le nombre distinct de patients ayant eu au moins 1 implant d’embolisation artérielle EMOGOLD ou EMBOSPHERE (codes LPP 3254468, 3268772, 3238191 et 3243938) a été observé et en augmentation constante sur les 5 dernières années.

Tableau 4 : Nombre total de patients ayant eu au moins 1 implant d’embolisation artérielle EMOGOLD ou EMBOSPHERE (code LPP 3254468, 3238191, 3243938, 3268772), d’après la plateforme logicielle DIAMANT

	2018	2019	2020	2021	2022*
Nombre de patients ayant eu au moins 1 implant EMOGOLD ou EMBOSPHERE	3 232	3 584	3 858	4 789	5 060

*Le Journal Officiel relatif à l’indication retenue dans HBP est daté du 23 mars 2022.

La population cible relative aux indications retenues autres que celles relatives à l’HBP est estimée au minimum à 5 000 patients.

- Indications retenues dans l’HBP

En 2022, le nombre de séjours incluant un acte de destruction de lésion de la prostate ou un acte d’exérèse de la prostate est d’environ 87 000.³⁸ Une requête sur la plateforme logicielle DIAMANT a été réalisée, le nombre distinct de patients concernés par au moins 1 acte de destruction de lésion de la prostate ou un acte d’exérèse de la prostate (code JDPE002, JEPE154, JGFA005, JGFA009, JGFE023, JGFE365, JGNE003, JGNE171) est de l’ordre de 80 000.

Tableau 5 : Nombre total de patients concernés par au moins 1 acte de destruction de lésion de la prostate ou un acte d’exérèse de la prostate (code JDPE002, JEPE154, JGFA005, JGFA009, JGFE023, JGFE365, JGNE003, JGNE171), d’après la plateforme logicielle DIAMANT

	2018	2019	2020	2021	2022
--	------	------	------	------	------

³⁶ Données Open CCAM, codes EDSF005, EDSF006, EDSF012, EDSF015, EDSF003, EDSF004, EDSF008, EDSF014, EDSF016, ECSF004, ECSF006, EDSF011, EHSF001 DFSF001, DFSF002, EBSF003, EBSF004, EASF004, EASF014, EASF005, EASF006, EASF015, EASF009, ENSF001, ENSF002, ENSF003. <https://www.scansante.fr> [consulté le 16/04/2024]

³⁷ Consommations des dispositifs médicaux implantables en sus par code LPP (codes 3254468, 3268772, 3238191 et 3243938) <https://www.scansante.fr> [consulté le 16/04/2024]

³⁸ Données Open CCAM, codes JDPE002, JEPE154, JGFA005, JGFA009, JGFE023, JGFE365, JGNE003, JGNE171. Données Open CCAM, codes JDPE002, JEPE154, JGFA005, JGFA009, JGFE023, JGFE365, JGNE003, JGNE171. L’acte spécifique EDSF618 « Embolisation hypersélective des artères prostatiques, par voie artérielle transcutanée » a été créé en avril 2023 (Journal Officiel du 2 mars 2023. Décision du 26 janvier 2023 de l’Union nationale des caisses d’assurance maladie relative à la liste des actes et prestations pris en charge par l’Assurance maladie. Les actes JGNJ900 « Destruction de lésion de la prostate par ultrasons focalisés de haute intensité, par voie rectale » et JGFA014 « Résection palliative de la prostate [Recalibrage de l’urètre], par uréthro-cystoscopie » n’ont pas été retenus car concernent plutôt des traitements de cancers. <https://www.scansante.fr> [consulté le 16/04/2024]

Nombre total de patients concernés par au moins 1 acte de destruction ou d'exérèse de la prostate	80 366	80 463	67 212	76 620	80 116
---	--------	--------	--------	--------	--------

D'après le demandeur, la population traitée par EMBOSPHERE ou EMBOGOLD pour l'embolisation des artères prostatiques serait de l'ordre de 1% parmi les patients éligibles à un traitement de destruction ou d'exérèse de la prostate. D'après avis d'expert, cette proportion serait sous-estimée et en croissance.

La population cible ne peut être estimée avec précision. À titre informatif, le nombre d'actes EDSF618, spécifiques à l'embolisation sélective des artères prostatiques, est de 230 sur la période d'avril à décembre 2023 (données PMSI non consolidées).