

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MÉDICAUX****ICESPHERE 1.5 CX 90°****Aiguille de cryoablation****Inscription****Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 26 mars 2024**

Faisant suite à l'examen du 12 mars 2024, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 26 mars 2024.

Demandeur : BOSTON SCIENTIFIC SAS (France)

Fabricant : BOSTON SCIENTIFIC CORPORATION (États-Unis)

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

L'essentiel

Indication retenue	Tumeur desmoïde symptomatique et/ou évolutive, à l'exclusion des tumeurs intra-abdominales, malgré une thérapie médicale appropriée ou lorsqu'elle n'est pas possible et lorsque la RCP spécialisée estime qu'il n'y a pas d'alternative possible pour le patient, en intégrant son avis.
Service attendu (SA)	Suffisant
Comparateur retenu	Absence d'alternative thérapeutique
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA de niveau II
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées

Les données retenues et analysées sont les suivantes :

Données non spécifiques :

- 6 recommandations (groupe Sarcome français et italiens (2014), consensus espagnol (2017), *Desmoid working group* (2020), ESMO (2021), TNCD (2022) et NCCN (2023)) ;
- Une méta-analyse de Vora *et al.* (2021) qui visait à évaluer l'efficacité et la sécurité de la cryoablation dans le traitement des tumeurs desmoïdes extra-abdominales.

Données spécifiques :

Une étude multicentrique française CRYODESMO-01 de Kurtz *et al.* (2021) menée dans le cadre d'un PHRC dont l'objectif était d'évaluer la cryoablation chez 50 patients atteints d'une tumeur desmoïde extra-abdominale symptomatique et/ou évolutive malgré un traitement médical préalable avec un suivi jusqu'à 12 mois.

Éléments conditionnant le Service attendu (SA) – 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 Selon la notice du marquage CE, l'aiguille ICESPHERE 1.5 CX 90° est non IRM compatible.
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, en particulier les résultats du PHRC CRYODESMO-02, conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible	La population cible de l'aiguille ICESPHERE 1.5 CX 90° est estimée au maximum à 400 patients par an.

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et références	4
1.3 Conditionnement	4
1.4 Revendications du demandeur	4
2. Historique du remboursement	4
3. Caractéristiques du produit	5
3.1 Marquage CE	5
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	5
3.4 Actes associés	6
4. Service attendu (SA)	9
4.1 Intérêt du produit	9
4.2 Intérêt de santé publique	21
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	22
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	23
5.1 Spécifications techniques minimales	23
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	23
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	23
6.1 Comparateur retenu	23
6.2 Niveau d'ASA	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 – mars 2024

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande 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

Le demandeur souhaite inscrire la référence suivante :

Modèles	Diamètre aiguille (mm)	Longueur échangeur thermique (mm)	Configuration	Longueur tige aiguille (mm)	IRM compatibilité	Référence
ICESPHERE 1.5 CX 90°	1,5	24	Coudée à 90°	175	Non	H7493961535730

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

« Tumeur desmoïde symptomatique et/ou évolutive, malgré un traitement médicamenteux approprié, à l'exclusion des tumeurs intra-abdominales ».

Indications du marquage CE :

« Les aiguilles de cryoablation de la gamme ICE sont utilisées avec un système de cryoablation BOSTON SCIENTIFIC pour la destruction tissulaire cryogénique, par l'application de températures extrêmement froides. Les aiguilles sont conçues pour convertir le gaz sous haute pression en une application de congélation très froide ou en une application chaude de décongélation ».

1.4.2 Comparateur revendiqué

Le demandeur revendique comme comparateur : « l'absence d'alternative thérapeutique ».

1.4.3 ASA revendiquée

Le demandeur revendique une **ASA I (majeure)** par rapport à l'absence d'alternative thérapeutique.

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR de l'aiguille ICS-PHERE 1.5 CX 90°.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe IIb, notification par TÜV SÜD PRODUCT SERVICE GMBH (n°0123), Allemagne.

3.2 Description

L'aiguille ICESPHERE 1.5 CX 90° est une aiguille dite « standard », non IRM compatible à utiliser avec le générateur VISUAL ICE ou ICE FX. Les aiguilles sont introduites dans la tumeur, sous un guidage scanographique.

Toutes les aiguilles de la gamme sont à usage unique. Elles sont composées, de la pointe jusqu'au manche : d'une pointe tranchante, d'une tige métallique avec revêtement distal, d'une poignée avec code couleur, d'un tube à gaz et d'un connecteur. Les aiguilles sont coudées pour faciliter la réalisation du guidage sous scanographie ou IRM.

Chaque type d'aiguille est associé à une forme, un abaque de dimensions et d'isothermes de la boule de glace produite qui lui est propre. Plus le diamètre de l'aiguille sera gros, plus la dimension de la boule de glace sera importante. La sélection du type d'aiguille sera effectuée par l'équipe médicale. De façon générale, les petites tumeurs seront traitées avec des aiguilles 1,5 mm, permettant une meilleure définition de la zone d'ablation. Les tumeurs plus volumineuses seront traitées par des aiguilles 2,1 mm permettant une zone d'ablation plus importante. Les aiguilles de cryoablation doivent être positionnées à une distance de 1,5 à 2 cm les unes des autres.

Lors de la procédure, la surveillance de la formation de la boule de glace doit se faire par un contrôle direct tout au long de la procédure, sous guidage scanographique ou IRM, en fonction du type d'aiguille.

Plusieurs autres dispositifs sont par ailleurs nécessaires et ne font pas l'objet de la présente demande d'inscription sur la LPPR :

- le générateur de cryoablation VISUAL ICE ou ICE FX pour les aiguilles non compatibles IRM et le générateur VISUAL ICE MRI pour les aiguilles ICESEED 1.5 MRI 90° et ICEROD 1.5 MRI 90°. Il est doté de canaux pour connecter les aiguilles et de raccords d'arrivée pour les gaz argon et hélium.
- des capteurs thermiques ;
- le tuyau d'alimentation d'argon haute pression avec manomètre attaché ;
- le tuyau d'alimentation d'hélium haute pression avec manomètre attaché ;
- des bouteille(s) d'argon ;
- une/des bouteille(s) d'hélium si ce gaz est utilisé pour la décongélation des aiguilles compatibles IRM.

3.3 Fonctions assurées

Destruction tissulaire cryogénique des tumeurs desmoïdes.

L'agent cryogénique utilisé est l'argon, celui-ci circule à l'intérieur des aiguilles. Sa décompression brutale (passage de 300 bars à 1 bar) entraîne une chute de température dans le tissu jusqu'à -40° par l'effet Thompson-Joule. Au niveau tumoral, une boule de glace se forme englobant la tumeur. Si plusieurs aiguilles ont été utilisées en simultanée, cela crée une synergie et les boules de glaces fusionnent entre elles créant ainsi la zone d'ablation avec des marges nécessaires au-delà du périmètre de la tumeur à traiter. L'eau intracellulaire est ainsi congelée, ce qui provoque une brutale

augmentation de volume et une lyse membranaire conduisant à la mort cellulaire. Par la suite, un cycle de réchauffement des aiguilles est effectué par une résistance électrique incorporée dans le corps de l'aiguille non compatible IRM (aiguilles avec dénomination CX) ou par la circulation puis la décompression de gaz hélium à haute pression (150 bars) pour les aiguilles compatibles IRM (aiguilles ICESEED 1.5 MRI 90° et ICEROD 1.5 MRI 90°) et l'aiguille ICESEED 1.5 90°.

L'ablation du tissu est réalisée par la répétition de cycles de congélation-décongélation, les deux états contribuant à la destruction des cellules tumorales. Plusieurs cycles de congélation-décongélation sont généralement nécessaires (en moyenne 2) pour détruire intégralement le tissu ciblé.

La surveillance de la formation de boules de glace à l'aide d'une visualisation par guidage scanographique ou IRM permet un contrôle direct tout au long de la procédure et est la clé du succès de la cryoablation.

3.4 Actes associés

Aucun acte permettant l'utilisation de l'aiguille ICESPHERE 1.5 CX 90° n'est inscrit à la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM).

Une évaluation conjointe de l'acte et du dispositif médical a été réalisée. Le libellé de l'acte proposé par la commission est : « **Destruction d'une ou plusieurs tumeurs desmoïdes par cryoablation, par voie transcutanée, avec guidage scanographique** ».

L'acte est décrit ci-dessous :

Conditions de prescription	La décision de traiter un patient par cryoablation est prise en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) spécialisée NETSARC. L'équipe pluridisciplinaire associe a minima un radiologue interventionnel, un oncologue des parties molles, un anatomopathologiste, un radiothérapeute et un chirurgien pour discuter de l'ensemble de la stratégie thérapeutique. La discussion avec l'anesthésiste vient en deuxième temps lorsque la décision de cryoablation a été validée en RCP spécialisée NETSARC.
Contre-indications	– Tumeurs desmoïdes intra-abdominales, – Proximité immédiate (< 1 cm) de structures nobles (nerfs, viscères ne pouvant pas être isolées ou protégées), entraînant un risque majeur de complications pour le patient en cas d'impossibilité de les protéger pendant le geste
Sous-population	peut être réalisée chez l'enfant, sur décision prise lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, en l'absence d'autre alternative thérapeutique envisageable.
Segments concernés	Tumeurs des parties molles. Les localisations les plus fréquentes sont la paroi abdominale ou les zones extra-abdominales (épaules, extrémités, thorax, dos, cuisse, tête, cou). Il est possible de traiter toutes les lésions au cours de la même intervention ou de proposer un traitement itératif en cas de lésion trop étendue.
Description selon le demandeur	Avant l'intervention, le patient est vu en consultation par le radiologue interventionnel pour lui expliquer le déroulement du geste, les complications éventuelles, le suivi post-opératoire et par l'anesthésiste. Une feuille d'information et de consentement lui est remise. – Bilan d'imagerie avant traitement : Le bilan avant cryoablation d'une tumeur desmoïde par voie percutanée est réalisé sous contrôle radiologique (scanner ou IRM de préférence). L'analyse tridimensionnelle du volume tumoral permet de planifier le geste, en calculant le

nombre, le type d'aiguilles de cryoablation nécessaires et leur positionnement dans l'espace, en fonction du volume et de la forme de la tumeur.

- Du fait de sa haute résolution, l'IRM est l'imagerie de référence pour une meilleure visualisation des contours de la tumeur desmoïde.

La proximité de la tumeur avec des structures adjacentes vulnérables, telles que les nerfs périphériques, le tube digestif ou la peau est également évaluée lors du bilan d'imagerie préopératoire, afin d'envisager des mesures de thermoprotection si nécessaire.

- Intervention sous anesthésie générale (pour certains patients refusant ou contre-indiqués à l'anesthésie générale, il est possible d'effectuer l'intervention sous anesthésie loco-régionale et sédation).
- Pendant toute la procédure de cryoablation, la zone d'ablation est monitorée par scanner ou IRM, sans agent de contraste, permettant une visualisation en direct des marges.

Le traitement se déroule dans le bloc opératoire de radiologie avec une équipe d'anesthésie : le patient a été au préalable préparé (toilette bétadinée, à jeun depuis plus de six heures), puis il est endormi et positionné de façon variable en fonction de la localisation de la (des) tumeur(s) à traiter (décubitus dorsal, latéral ou procubitus) sur la table d'IRM ou scanner. L'asepsie, la surveillance, l'installation du patient et des champs opératoires suivent les mêmes standards qu'au bloc chirurgical.

- Déroulement de la procédure de cryoablation par voie percutanée :
- La procédure nécessite une planification du volume à traiter et une identification soigneuse des organes à risque de complications liées au froid, notamment les structures nerveuses et la peau. Le volume à traiter doit comprendre la tumeur elle-même, mais également une petite marge de sécurité (5-10 mm), afin de ne pas négliger de petites extensions tumorales difficilement visibles.
- Les aiguilles de cryoablation sont positionnées à une distance de 1,5 à 2,0 cm les unes des autres sur tous les plans de la tumeur. Les boules de glace générées par chaque aiguille fonctionnant en simultané crée une synergie : elles fusionnent en une seule grosse boule de glace, créant ainsi la zone d'ablation avec des marges nécessaires au-delà du périmètre de la tumeur à traiter.
- Après mise en place des aiguilles de cryoablation par voie percutanée, 2 cycles de congélation de 10 minutes sont réalisées, séparées par un cycle de réchauffement passif de 10-12 minutes. Ce temps d'ablation peut être réduit ou rallongé, afin d'obtenir respectivement une zone d'ablation plus petite ou plus large que prévu et surtout bien adaptée à la taille et à la morphologie tumorale. Un cycle de réchauffement actif est effectué, afin d'extraire les aiguilles de cryoablation.
- En fonction du volume tumoral, la totalité de la procédure peut prendre plusieurs heures, au terme desquelles les patients doivent être hospitalisés quelques jours pour la prise en charge des effets indésirables précoces.
- En fin de procédure, la dernière acquisition IRM ou scanographique évalue la zone d'ablation, les éventuels résidus tumoraux et les complications post-opératoires immédiates.
- Si nécessaire, une ou plusieurs mesures de thermoprotection peuvent être mises en place pour protéger les structures fragiles ou vitales adjacentes. Elles incluent :

	– des capteurs thermiques qui visent à surveiller la température du tissu cible en cours d'ablation et des tissus environnants en temps réel, – la dissection par injection de dioxyde de carbone (carbodissection) et/ou de sérum physiologique (hydrodissection), en cas de guidage sous IRM, pour protéger les structures critiques localisées à proximité, – un gant rempli d'eau chaude placé sur la peau pour la réchauffer, lorsque la boule de glace est adjacente (< 1 cm), – l'électrostimulation pour surveiller la conduction des racines nerveuses proximales à la zone d'ablation. Durée de la procédure : 2h30 avec un temps effectif d'ablation de 30 min par tumeur. – Description du post opératoire immédiat : Le patient est transféré ensuite en salle de soin post-interventionnel puis en service pour être surveillé comme lors de tout geste chirurgical : pouls, tension, température, douleur et saturation en oxygène. Le point de ponction ne nécessite pas de point de suture, seulement un pansement. Le patient sortira avec les dates et les ordonnances pour les consultations et les examens de contrôle.	
Type de prise en charge	Hospitalisation de 2 à 4 nuits en moyenne.	
Suivi	La surveillance clinique est assurée à 1 mois, puis tous les 3 mois pendant la 1ère année par IRM injecté avec soustraction. Le bilan ultérieur est effectué tous les 6 mois à partir de la 2ème année, sauf en cas de disparition totale de la tumeur desmoïde. Le suivi IRM (avec injection de gadolinium) permet d'objectiver l'effet de la destruction tumorale, par la dévascularisation complète de la zone traitée, se transformant en un tissu nécrotique de consistance molle à la clinique, qui va se résorber très progressivement.	
Formation initiale	Ces interventions doivent être uniquement pratiquées par des médecins et du personnel formés à l'équipement et aux techniques utilisées.	
Conditions de réalisation	L'équipe qui réalise la cryoablation doit comprendre entre autres : un radiologue interventionnel, 1 ou 2 manipulateurs, un anesthésiste et un infirmier anesthésiste diplômé d'État. Les procédures de cryoablation par voie percutanée sont réalisées sous guidage scanographique ou IRM, dans un environnement adapté en termes de radioprotection et de sécurité. Le plateau technique nécessaire est celui utilisé lors des interventions de radiologie interventionnelles par voie percutanée. Le guidage par IRM est actuellement l'outil le plus performant pour le repérage et le contrôle per-procédure : il permet une meilleure visualisation des contours de la tumeur desmoïde. Ceci est d'autant plus important que ces derniers sont souvent mal délimités. Les centres non équipés en générateur de cryoablation compatibles IRM ont recours à un guidage scanographique (tomodensitométrie). En fin de geste, l'IRM ou le scanner permettent de rechercher les complications immédiates avant le transfert du patient en salle de réveil.	
Actes similaires	Code	Libellé de l'acte
	JGND002	Cryothérapie de la prostate

4. Service attendu (SA)

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 Données non spécifiques

La firme a fourni les données non spécifiques suivantes :

Recommandations

- La position du **groupe Sarcome français et italiens** (2014)¹ sur les tumeurs desmoïdes ;
- Un consensus européen de l'**European Organization for Research and Treatment of Cancer** (EORTC), le **Sarcoma Patients EuroNet** (SPAEN) et le **Soft Tissue and Bone Sarcoma Group** (STBSG) (2017)² sur la prise en charge des tumeurs desmoïdes ;
- Les recommandations de la **British Society of Gastroenterology** (BSG), de l'**Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland** (ACPGBI) et du **United Kingdom Cancer Genetics Group** (UKCGG) (2020)³ sur la prise en charge du cancer colorectal héréditaire. Ces recommandations ne portant pas sur les tumeurs desmoïdes, elles n'ont pas été retenues par la Commission.
- Les recommandations de l'**European Society for Medical Oncology** (ESMO) (2021)⁴ sur les sarcomes des tissus mous et viscéraux ;
- Les recommandations américaines du **National Comprehensive Cancer Network** (NCCN) (2022)⁵ sur les sarcomes des tissus mous ;
- Les recommandations françaises du **Thésaurus National de Cancérologie Digestive** (TNCD) (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, SFR)⁶ (2022)⁷ sur les tumeurs desmoïdes localisées dans l'abdomen ou associées à une polypose adénomateuse.

Par ailleurs, il a été identifié :

- Une publication du **Desmoid Tumor Working Group** (2020)⁸ sur la prise en charge des tumeurs desmoïdes chez les adultes et les enfants ;

¹ Gronchi A, Colombo C, Le Péchoux C, Dei Tos AP, Le Cesne A, Marrari A, et al. Sporadic desmoid-type fibromatosis: A stepwise approach to a non-metastasising neoplasm-A position paper from the Italian and the French Sarcoma Group. *Ann Oncol.* 2014; 25(3):578–83.

² Kasper B, Baumgarten C, Garcia J, Bonvalot S, Haas R, Haller F, et al. An update on the management of sporadic desmoid-type fibromatosis: A European Consensus Initiative between Sarcoma Patients EuroNet (SPAEN) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG). *Ann Oncol.* 2017;28(10):2399–408.

³ Monahan KJ, Bradshaw N, Dolwani S, Desouza B, Dunlop MG, East JE, et al. Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG). *Gut.* 2020 ;69(3):411–44.

⁴ Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021; 32(11) :1348-1365.

⁵ von Mehren M, Kane JM, Agulnik M, Bui MM, Carr-Ascher J, Choy E et al. Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022 ;20(7):815-833.

⁶ Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE), Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (UNICANCER), Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED), Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO), Association de Chirurgie Hépatobiliaire-Pancréatique et Transplantation (ACHBT), Société Française de Radiologie (SFR).

⁷ Benech N, Bonvalot S, Dufresne A, Gangi A, Le Péchoux C, Lopez-Trabada-Ataz D, et al. Desmoid tumors located in the abdomen or associated with adenomatous polyposis: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, SFR). *Dig Liver Dis.* 2022;54(6):737–46.

⁸ Alman B, Attia S, Baumgarten C, Benson C, Blay JY, Bonvalot S, et al. The management of desmoid tumours: A joint global consensus-based guideline approach for adult and paediatric patients. *Eur J Cancer [Internet].* 2020; 127:96–107.

- Les recommandations actualisées du **NCCN** (2023)⁹ sur les sarcomes des tissus mous.

Méta-analyses

- Une méta-analyse de **Vora et al. (2021)**¹⁰ qui visait à évaluer l'efficacité et la sécurité de la cryoablation dans le traitement des tumeurs desmoïdes extra-abdominales.
- Une méta-analyse de **Cazzato et al. (2022)**¹¹ dont l'objectif était de présenter les principaux résultats cliniques disponibles du traitement par cryoablation des tumeurs desmoïdes. *Compte tenu de sa faible qualité méthodologique (méthodologie et études décrites partiellement, analyse statistique non décrite, échelle MINORS non fournie), cette étude n'est pas retenue par la Commission.*

Par ailleurs, il a été identifié :

- Une méta-analyse de **Huang et al. (2023)**¹² qui visait à comparer l'efficacité et la sécurité des techniques de thermo-ablation dans le traitement des tumeurs desmoïdes. *Néanmoins, les autres méthodes d'ablation, dont la destruction par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU), n'étant pas mentionnées dans les recommandations sur le traitement des tumeurs desmoïdes, cette méta-analyse n'a pas été retenue par la Commission.*

Document de synthèse du groupe Sarcome français et italien (2014)¹

Ce document de position propose un algorithme de traitement pour les tumeurs desmoïdes. Les techniques de cryoablation ne sont pas présentes dans cet algorithme, néanmoins les auteurs rapportent que la cryoablation : « *semble être un traitement alternatif efficace pour le contrôle local des tumeurs desmoïdes extra-abdominales de petites et moyennes tailles¹³, mais son utilisation est probablement limitée chez les patients atteints de tumeurs plus grandes qui ont des régions non traitables en raison de l'implication de structures vitales* ».

Consensus européen de l'EORTC, le SPAEN et le STBSG (2017)²

Il s'agit d'une actualisation des recommandations de 2015. Les auteurs ne positionnent pas la cryoablation dans la stratégie thérapeutique, néanmoins, ils rapportent que : « *la cryoablation est un traitement alternatif efficace des tumeurs desmoïdes de petites et moyennes tailles¹³. Elle est d'une utilité limitée chez les patients atteints de tumeurs plus grosses¹⁴ qui ne peuvent être traitées que partiellement en raison de l'implication de structures vitales. Cette technique est réservée aux centres expérimentés* ».

Recommandations du Desmoid Tumor Working Group (2020)⁸

Ces recommandations s'appuient sur une revue de la littérature indépendante effectuée jusqu'en janvier 2018.

⁹ National Comprehensive Cancer Network Guidelines. Soft Tissue Sarcoma. Version 3.2023.

¹⁰ Vora BMK, Munk PL, Somasundaram N, Ouellette HA, Mallinson PI, Sheikh A, et al. Cryotherapy in extra-abdominal desmoid tumors: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE 2021; 16(12):e0261657.

¹¹ Cazzato RL, Gantzer J, Marini P De, Garnon J, Koch G, Buy X. Sporadic Desmoid Tumours : Systematic Review with Reflection on the Role of Cryoablation. Cardiovasc Intervent Radiol. 2022 ;45(5):613-621.

¹² Huang K, Hong R, Luo L, Zhao H, Wang Y, Li Y et al. Efficacy and safety of different thermal ablative therapies for desmoid-type fibromatosis: a systematic review and meta-analysis. Quant Imaging Med Surg. 2023 ;1;13(10):6683-6697.

¹³ Kujak JL, Liu PT, Johnson GB, Callstrom MR. Early experience with percutaneous cryoablation of extra-abdominal desmoid tumors. Skeletal Radiol. 2010 Feb;39(2):175-82.

¹⁴ Schmitz JJ, Schmit GD, Atwell TD, Callstrom MR, Kurup AN, Weisbrod AJ et al. Percutaneous Cryoablation of Extraabdominal Desmoid Tumors: A 10-Year Experience. AJR Am J Roentgenol. 2016 Jul;207(1):190-5.

L'approche de « surveillance active » est recommandée dès le diagnostic d'une tumeur desmoïde.

Les auteurs recommandent pour les tumeurs symptomatiques et/ou évolutives suivantes :

- Tumeurs de la paroi abdominale : la chirurgie reste la première option de traitement.
- Tumeurs intra-abdominales/ rétro-péritonéales/ pelviennes : une approche médicale systémique doit être considérée comme la première option de traitement.
- Tumeurs des extrémités, de la ceinture pelvienne et du thorax : la chirurgie ne doit pas être la première option de traitement, sauf si la morbidité attendue est très faible (et uniquement après une RCP sur le traitement de la maladie). Il est préférable d'administrer un traitement médical. Outre la chirurgie, la radiothérapie et les traitements médicaux, la perfusion isolée d'un membre peuvent faire partie de la stratégie de traitement complémentaire en cas de localisation.
- Tumeurs de la tête et du cou / intrathoracique : les traitements médicaux sont généralement considérés comme l'option de première ligne. Cependant, dans certaines conditions (âge avancé, intolérance/préférence du patient, comorbidités, lésion se développant rapidement et menaçant les organes vitaux, etc.) la radiothérapie est une alternative de première ligne raisonnable et efficace.

La cryoablation n'est pas mentionnée dans ces recommandations.

Recommandations de l'European Society for Medical Oncology (ESMO) (2021)⁴

Il s'agit d'une actualisation des recommandations de 2018 sur les sarcomes des tissu mous et viscéraux. Sur la base d'une recherche systématique de la littérature et l'expertise de professionnels de santé, l'ESMO recommande pour les tumeurs desmoïdes :

Recommandation	Grade
En cas de maladie progressive, la stratégie optimale doit être individualisée et reposer sur une décision multidisciplinaire. Elle peut consister en une nouvelle période de surveillance active (« wait and see »), des thérapies systémiques ou des thérapies locales, telles que la cryoablation percutanée (localisations tumorales extra-abdominales).	[IV, C]*

* Niveau de preuve IV : issues d'études à collecte des données retrospectives et d'études cas-contrôle. Grade C : Les preuves d'efficacité sont insuffisantes ou le bénéfice ne l'emporte pas sur le risque ou les inconvénients (effets indésirables, coûts, etc.)

Recommandations françaises du Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) (2022)⁷

Ces recommandations sont issues d'avis d'experts et d'une revue de la littérature à partir de la base de données MEDLINE jusqu'au 01/01/2021. Le Thésaurus National rapporte que la cryoablation « est proposée aux patients avec des tumeurs desmoïdes accessibles à un traitement percutané habituellement résistantes au traitement médical (deux lignes de traitement) avec progression tumorale et/ou symptomatique » et conclut que :

Recommandation	Grade
Le traitement par cryothérapie en centre expert est une option thérapeutique en cours d'évaluation dans les tumeurs accessibles à un traitement percutané.	Avis d'expert

Par ailleurs, le thésaurus suggère un recours à un traitement médical et/ ou à la cryoablation pour les tumeurs desmoïdes abdominales pariétales dont la taille de la lésion se situe entre 5 et 9 cm et lorsque celle-ci reste progressive entre deux imageries. Sur l'algorithme de prise en charge des tumeurs

desmoïdes, le thésaurus suggère un recours à la chirurgie ou à la cryoablation comme alternative pour les tumeurs desmoïdes abdominales pariétales progressives ≥ 10 cm.

Recommandations du *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2023)*⁹

Ces recommandations reposent sur les données de la littérature et un consensus d'experts. Le NCCN recommande une période d'observation/ surveillance active en l'absence de maladie progressive, morbide ou symptomatique.

En cas de maladie progressive, une courte période d'observation peut à nouveau être envisagée si le patient présente peu de symptômes ou si la localisation anatomique n'est pas critique. Une intervention est recommandée pour les patients qui présentent une progression continue avec une morbidité potentielle et des symptômes importants. Le choix du traitement sera dépendant de la localisation de la tumeur :

- Pour les tumeurs localisées dans la paroi abdominale, au niveau de la ceinture pelvienne, des extrémités ou du tronc, de la tête, du cou ou des parties intrathoraciques : il pourra reposer sur la chirurgie en cas de tumeur résécable, les traitements médicaux systémiques, la cryoablation ou la radiothérapie.
- Le choix de la modalité de traitement peut dépendre de l'étendue et de la localisation.
- En fonction de la situation clinique et des préférences du patient, l'une ou l'autre de ces options thérapeutiques peut être envisagée en première ou en deuxième intention. En général, la chirurgie n'est pas considérée comme une option de première intention, sauf dans certaines situations si elle est approuvée par une RCP.
- La radiothérapie est à envisager pour les lésions dont la récurrence serait techniquement difficile à réséquer et entraînerait une morbidité importante.
- Pour les tumeurs intra-abdominales et rétro-périnéales : les traitements systémiques ou la chirurgie (en cas de tumeur résécable) sont à privilégier. La cryoablation ou la radiothérapie ne sont pas recommandées.

Méta-analyse de *Vora et al. (2021)*¹⁰

L'objectif de cette méta-analyse était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la cryoablation dans le traitement des tumeurs desmoïdes.

Méthode

Cette méta-analyse a été réalisée selon la méthode PRISMA. Une recherche bibliographique a été effectuée sur les bases de données MEDLINE et COCHRANE jusqu'au 14 juin 2021 par deux lecteurs indépendants. Les études incluses répondaient aux critères d'inclusion suivants :

- Cohortes ≥ 10 patients ;
- Etudes réalisées dans un objectif curatif (ablation complète) et/ou palliatif (ablation partielle) ;
- Tous les types d'aiguilles de cryoablation ont été considérés.

La qualité des données a été évaluée à l'aide de l'outil *Downs and Black* et les analyses ont été réalisées à l'aide d'un modèle à effet aléatoire. L'hétérogénéité a été évaluée par l'index I^2 (faible $<20\%$ et $20\% <$ modérée $< 50\%$). Les biais de publication ont été évalués par des graphiques en entonnoir.

Les critères de jugement n'étaient pas hiérarchisés et n'étaient pas clairement définis (l'efficacité évaluée par le taux de survie sans progression, la sécurité et le soulagement des symptômes).

Résultats

Un total de 9 études a été analysé (Yan *et al.* (2021)¹⁵, Efrima *et al.* (2021)¹⁶, Auloge *et al.* (2021)¹⁷, Kurtz *et al.* (2021)¹⁸, Saltiel *et al.* (2020)¹⁹, Bouhamama *et al.* (2020)²⁰, Tremblay *et al.* (2019)²¹, Schmitz *et al.* (2016)²² et Havez *et al.* (2013)²³) et 214 patients avec 234 tumeurs desmoïdes extra-abdominales qui ont subi 282 procédures de cryoablation ont été inclus. Un total de 15 patients étaient atteints de polypose adénomateuse familiale. La durée moyenne de suivi était comprise entre 11,3 et 53,7 mois. Seule une étude à collecte prospective des données a été retenue, les autres études étaient à collecte rétrospective.

Les aiguilles ICE ont été utilisées dans 7 des 9 études retenues.

Les localisations de tumeurs les plus fréquentes étaient les membres inférieurs et supérieurs (34,1%), thorax (21,3%), ceinture pelvienne (15,3%), épaules (11,1%), région paraspinale (10,6%) et paroi abdominale (7,2%).

Le volume tumoral moyen avant ablation (données pour 8/9 études) était de 133,22 cm³ (IC95%= 63,75-202,70 ; I²=85,7%). Le diamètre moyen de la tumeur avant ablation (données 6/9 études) était de 7,69 cm (IC95%=5,66-9,73 ; I²=83,1%).

Parmi les études, 79 et 61 patients ont été traités à des fins curatives et palliatives respectivement. Aussi, 38 patients ont subi une cryoablation en première intention et 191 patients ont subi une cryoablation après au moins un échec d'un traitement de première intention (les traitements antérieurs comprennent : chirurgie (n=63), AINS (n=72), chimiothérapie (n=35), radiothérapie (n=13), modulateur sélectif des récepteurs des œstrogènes (n=33) et inhibiteur de la tyrosine kinase (n=16)).

Une imagerie préopératoire, par scanner ou IRM, a été effectuée chez tous les patients. Les procédures de cryoablation étaient guidées par scanner ou IRM, avec ou sans échographie. Le nombre moyen d'aiguilles utilisées de manière concomitante variait de 2,4 à 9,6.

– Taux de survie sans progression

La réponse tumorale a été évaluée par le critère mRECIST dans 4 études, par RECIST 1.1 dans 3 études et par le volume total de la lésion et/ou le volume de tumeur viable dans 8 études.

Le taux poolé d'absence de progression de la maladie étaient de 85,8% (IC95%=73,4-93,0 ; I²=32,9%).

– Sécurité

Les taux d'événements indésirables majeures et mineures étaient respectivement de : 4,2% (IC95%=1,8-9,6 ; I²=0%) et 10,2% (IC95%=5,7-17,8 ; I²=0%).

¹⁵ Yan Y, Walsh J, Munk P, Mallinson P, Simmons C, Clarkson P, et al. A Single-Center 10-Year Retrospective Analysis of Cryoablation for the Management of Desmoid Tumors. *J Vasc Interv Radiol.* 2021;32(9):1277-1287.

¹⁶ Efrima B, Ovadia J, Drukman I, Khoury A, Rath E, Dadia S, et al. Cryo-surgery for symptomatic extra-abdominal desmoids. A proof of concept study. *J Surg Oncol.* 2021;124(4):627-34.

¹⁷ Auloge P, Garnon J, Robinson JM, Thenint MA, Koch G, Caudrelier J et al. Percutaneous cryoablation for advanced and refractory extra-abdominal desmoid tumors. *Int J Clin Oncol.* 2021;26(6):1147-58.

¹⁸ Kurtz JE, Buy X, Deschamps F, Sauleau E, Bouhamama A, Toulmonde M, et al. CRYODESMO-01: A prospective, open phase II study of cryoablation in desmoid tumour patients progressing after medical treatment. *Eur J Cancer.* 2021;143:78-87.

¹⁹ Saltiel S, Bize PE, Goetti P, Gallusser N, Cherix S, Denys A, et al. Cryoablation of extra-abdominal desmoid tumors: A single-center experience with literature review. *Diagnostics.* 2020;10(8):1-12.

²⁰ Bouhamama A, Lame F, Mastier C, Cuinet M, Thibaut A, Beji H, et al. Local Control and Analgesic Efficacy of Percutaneous Cryoablation for Desmoid Tumors. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2020;43(1):110-9.

²¹ Tremblay K, Lea WB, Neilson JC, King DM, Tutton SM. Percutaneous cryoablation for the treatment of extra-abdominal desmoid tumors. *Journal of Surgical Oncology* 2019 ; 120:366-375.

²² Schmitz JJ, Schmit GD, Atwell TD, Callstrom MR, Kurup AN, Weisbrod AJ, et al. Percutaneous cryoablation of extraabdominal desmoid tumors: A 10-year experience. *American Journal of Roentgenology* 2016 ; 207:190-195.

²³ Havez M, Lipka N, Al-Ammari S, Kind M, Stoeckle E, Italiano A, et al. Percutaneous Image-Guided Cryoablation in Inoperable Extra-abdominal Desmoid Tumors: A Study of Tolerability and Efficacy. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014;37(6):1500-6.

Les événements indésirables majeurs les plus fréquents portaient sur l'endommagement d'un nerf (n=10), les autres événements incluaient rhabdomyolyse (n=7), nécrose cutanée (n=3), saignement (n=2), infection (n=1), fistule colo-cutanée (n=1).

Aucun décès n'a été rapporté.

- Douleur

Seules deux études ont mesuré ce critère relatif à la douleur. La proportion estimée de patients ayant une diminution de l'échelle visuelle analogique (EVA) ≥ 3 points pour ceux ayant une EVA ≥ 3 avant le traitement était de 87,5% (IC95%=0,06-100 ; $I^2=71,5\%$) tandis que 37,5% à 96,9% des patients ont été rapportés comme ayant eu un soulagement partiel ou complet des symptômes dans les autres études.

Une majorité des études étaient à collecte rétrospective des données (8/9) avec un score de qualité moyen de 10,4/14. L'efficacité de la cryoablation ne peut être confirmée sur la base des données disponibles en raison du caractère rétrospectif des études et du fait de leur hétérogénéité ($I^2=32,9\%$) dans les critères de réponse utilisés pour évaluer le taux de survie sans progression. De plus, aucune étude n'a documenté la survie sans progression à 5 ans. À noter que 7/9 études portaient sur les aiguilles ICE et 4 étaient des études françaises.

Au total, les sociétés savantes indiquent que le choix du traitement doit être discuté par une équipe multidisciplinaire. Elles s'accordent pour placer la surveillance active en 1ère intention en cas de tumeur non symptomatique et/ou évolutive.

En cas de tumeur évolutive ou symptomatique, la cryoablation est proposée comme alternative de traitement. Les recommandations ne sont toutefois pas strictement convergentes en termes de localisations tumorales :

- D'après le groupe de sarcome français et italiens et le consensus européen (EORTC, SPAEN et STBSG), la cryoablation semble efficace sur les tumeurs extra-abdominales de petite et moyenne tailles.
- D'après l'ESMO, la cryoablation est réservée aux tumeurs extra-abdominales.
- D'après le NCCN, la cryoablation est recommandée pour des tumeurs localisées dans la paroi abdominale, les extrémités ou tronc, la tête et le cou et la paroi intrathoracique.
- D'après le Thésaurus national de cancérologie digestive, la cryoablation est proposée après échec de deux lignes de traitement médical pour les tumeurs abdominales pariétales comprises entre 5 cm et 10 cm ou ≥ 10 cm.

4.1.1.2 Données spécifiques

Les éléments de preuve s'appuient sur 9 études portant sur les aiguilles suivantes :

Études non comparatives à collecte prospective des données

- Une étude multicentrique française CRYODESMO-01 de **Kurtz et al. (2021)**¹⁸ menée dans le cadre d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) dont l'objectif était d'évaluer la cryoablation chez 50 patients atteints d'une tumeur desmoïde extra-abdominale évolutive malgré un traitement médical préalable avec un suivi jusqu'à 12 mois.

- Une étude monocentrique de **Johnston et al. (2022)**²⁴ qui visait à évaluer la sécurité et l'efficacité de la cryoablation chez 10 patients ayant une tumeur desmoïde symptomatique et/ou évolutive avec un suivi clinique moyen de 8 mois. *Compte tenu de sa faible qualité méthodologique et de l'absence de définition du bénéfice clinique, cette étude n'est pas retenue par la Commission.*

Études non comparatives à collecte rétrospective des données

- Une étude monocentrique de **Colak et al. (2022)**²⁵ dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité des différentes options thérapeutiques utilisées dans le traitement des tumeurs desmoïdes extra-abdominales chez 41 patients avec un suivi à 3 mois. *Compte tenu du faible nombre de patients ayant été traités par cryoablation dans l'étude (N=7) et de son caractère rétrospectif monocentrique, cette étude n'est pas retenue par la Commission.*

Les études suivantes étant incluses dans la méta-analyse de **Vora et al. (2021)**¹⁰ détaillée par ailleurs, elles n'ont pas été retenues.

- Une étude monocentrique française de **Auloge et al. (2021)**¹⁷ qui visait à évaluer l'efficacité et la sécurité de la cryoablation des tumeurs desmoïdes extra-abdominales avancées et réfractaires chez 30 patients avec un suivi médian de 18,5 mois.
- Une étude monocentrique de **Yan et al. (2021)**¹⁵ dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la cryoablation dans le traitement des tumeurs desmoïdes chez 25 patients avec un suivi clinique médian à 10 mois.
- Une étude monocentrique de **Efrima et al. (2021)**¹⁶ qui visait à évaluer l'efficacité de la cryoablation chez 11 patients avec une tumeur desmoïde extra-abdominale symptomatique et/ou évolutive avec un suivi jusqu'à 12 mois.
- Une étude monocentrique française de **Bouhamama et al. (2020)**²⁰ dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de la cryoablation pour les tumeurs desmoïdes extra-abdominales inopérables ou récidivantes chez 34 patients avec un suivi moyen de 25 mois.
- Une étude monocentrique de **Saltiel et al. (2020)**¹⁹ qui visait à évaluer l'efficacité et la sécurité de la cryoablation pour le traitement de tumeurs desmoïdes extra-abdominales chez 10 patients avec un suivi jusqu'à 12 mois.
- Une étude monocentrique française de **Havez et al. (2014)**²³ dont l'objectif était de déterminer la tolérance et l'efficacité de la cryoablation sur des tumeurs desmoïdes extra-abdominales inopérables chez 13 patients avec un suivi moyen de 11 mois.

Étude CRYODESMO-01 de Kurtz et al. (2021)¹⁸

Il s'agit d'une étude multicentrique française à collecte prospective des données, nommée CRYODESMO-01 et menée dans le cadre d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) de 2014 dont l'objectif était d'évaluer la cryoablation chez 50 patients atteints d'une tumeur desmoïde extra-abdominale évolutive malgré un traitement médical préalable avec un suivi jusqu'à 12 mois.

Méthode

Les patients de 18 ans ou plus ayant une tumeur desmoïde extra-abdominale ont été recrutés selon les critères d'inclusion suivants :

²⁴ Johnston EW, Alves A, Messiou C, Napolitano A, Strauss D, Hayes A et al. Percutaneous cryoablation for desmoid fibromatosis: initial experience at a UK centre. Clin Radiol. 2022; 77(10):784-793

²⁵ Colak C, Hull C, Simpfendorfer C, Ilaslan H, Forney M. Extra-abdominal desmoid fibromatosis : Cryoablation versus traditional therapies. Clin Imaging. 2022;88:9–16.

- tumeur évolutive après avoir eu recours à au moins deux lignes de thérapies médicamenteuses adéquates (tamoxifène, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou encore chimiothérapie) avec un handicap fonctionnel et/ou une douleur induite par la tumeur ;
- tumeurs non résécables ou susceptibles d'engendrer des séquelles importantes aux patients en cas de chirurgie ;
- critères RECIST modifiés (mRECIST) stables, avec une incapacité fonctionnelle persistante ou une douleur induite par la tumeur non contrôlée par des médicaments adéquats contre la douleur ;
- tumeur accessible à la procédure de cryoablation (avec 90% de la destruction de la tumeur pouvant être obtenue avec une procédure de cryoablation et potentiellement une deuxième procédure si nécessaire et si programmée à l'inclusion du patient) ;
- lésion mesurable (score mRECIST 1.1) par IRM (injection de gadolinium obligatoire) ;
- score de performance *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)²⁶ compris entre 0 et 2.

Les aiguilles de la gamme de cryoablation ICE d'avant-dernière génération ont été utilisées : ICESPHERE 1.5 90°, ICESEED 1.5 90°, ICEROD 1.5 90° et ICEROD PLUS. *À noter que l'aiguille ICEROD PLUS, n'est plus commercialisée et ne fait pas partie de la présente demande d'inscription.*

Le critère de jugement principal était l'absence de progression de la maladie à 12 mois contrôlé par IRM. La progression était définie par :

- un volume de nécrose < 90% dans la zone traitée ou ;
- récurrence de la tumeur dans la zone traitée ou ;
- progression tumorale dans le volume traité, à M12 comparé à M1.

Les critères de jugement secondaires étaient les suivants :

- l'absence de progression tumorale à 6 et 12 mois selon l'échelle mRECIST ;
- la sécurité d'utilisation des aiguilles ICE ;
- la qualité de vie des patients ;
- les scores de douleur ;
- l'analyse des facteurs influençant la réponse des tumeurs à la cryoablation.

L'échantillon de patients a été déterminé sur l'hypothèse d'une absence de progression de la maladie pour 50% des patients à 12 mois.

Les analyses ont été réalisées en intention de traiter et complétées en per protocole.

Résultats

Au total, 50 patients (âge moyen 41 ans ; 78% de femmes) ont été inclus entre mai 2015 et novembre 2017 dans 4 centres en France (CHU Strasbourg, Institut Bergonié (Bordeaux), Institut Gustave Roussy (Villejuif), Centre Léon Bérard (Lyon)). Un patient a été inclus alors qu'il avait reçu une seule ligne de traitement médical antérieure (déviation majeure au protocole).

Parmi ces patients, 45 ont été traités en une seule procédure, tandis que 5 ont subi une cryoablation en deux étapes. Les tumeurs étaient localisées dans les membres (36%), dans le thorax (30%), dans la paroi abdominale (30%) et dans le cou (4%). La taille moyenne des tumeurs était de 209 cm³.

La cryoablation a été réalisée sous anesthésie générale, sous guidage scanner ou IRM. A noter qu'une procédure a été réalisée sous échographie (déviation majeure du protocole). Le nombre d'aiguilles utilisées par patient n'était pas précisé.

²⁶ Score ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) : score de performance évaluant l'état général des patients et allant de 0 à 5, où 0 représente un bon état de santé et 5 le décès.

- Critère de jugement principal

Le taux d'absence de progression de la tumeur à 12 mois était de 85,8% [72,9% ; 93,8%] (36/42), évalué par la méthode mRECIST 1.1 et combiné à une IRM avec produit de contraste.

Parmi ces 36 patients sur les 42 patients dont les données sont analysées, 28,6% ont eu une réponse complète, 26,2% une réponse partielle et 31% ont vu leur tumeur se stabiliser. Le taux de réponse objective (ORR) était de 54,8%.

- Critères de jugement secondaires

- Sécurité selon la classification CTCAE²⁷

Parmi les 50 patients de l'étude, aucun n'a subi d'évènement indésirable de grade 5. La majorité des évènements indésirables (79%) étaient de gravité légère (grade 1) ou modérée (grade 2).

Parmi les effets secondaires de grade 3 et 4, la majorité d'entre eux était imputable à une cryoablation réalisée sur une tumeur de grosse taille (médiane 123 cm³ vs 110 cm³ dans la population totale).

- Facteurs influençant l'efficacité de la cryoablation par les aiguilles ICE (analyse uni- et multivariées)

Un seul facteur significatif a été identifié, le diamètre le plus large de la tumeur, avec une probabilité de succès de la cryoablation multiplié par 1,035 (IC95% : 1,001-1,079) lorsque que le diamètre de la tumeur diminue de 1 mm.

Au total, cette étude rapporte un taux d'absence de progression de la tumeur à 12 mois de 85,8% (N=36/42) selon le score mRECIST 1.1 et combiné à une IRM avec produit de contraste. Néanmoins, cette étude n'est pas comparative et le critère de jugement principal portait uniquement sur 42 des 50 patients de la population ITT de l'étude, les perdus de vue n'ayant pas été pris en compte.

4.1.1.3 Études en cours

Quatre études et une cohorte sont en cours :

- Un essai multicentrique, de phase II, randomisé CRYODESMO-02 ayant pour objectif de comparer la cryoablation versus les traitements médicamenteux, en cas de tumeurs desmoïdes évolutives, après une période initiale de surveillance active. Il est mené dans le cadre d'un PHRC accepté en 2018 et le recrutement est en cours ([NCT06081400](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT06081400)).
- Une étude à collecte rétrospective des données CRYO DESMO RETRO sur la base de données SNDS dont l'objectif est de décrire le taux de contrôle local de la maladie après cryothérapie en prenant en considération l'objectif initial : ablation complète versus contrôle local avec comme critères de jugement l'impact de la cryothérapie sur la douleur et la survie sans rechute locale à 6 et 12 mois.
- Une étude observationnelle, multicentrique, européenne QUALIFIED visant à évaluer la qualité de vie de 156 patients atteints de fibromatose de type desmoïde, à l'aide de questionnaires validés. Cette étude est terminée depuis le 01/02/2021, néanmoins aucune publication n'a été émise à ce jour.

²⁷ CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) : classification des évènements indésirables selon l'Institut national du cancer des États-Unis (NCI). Grades par évènements allant de 1 (léger) à 5 (décès).

- Une étude monocentrique, à collecte prospective des données, italienne évaluant chez 94 patients l'efficacité et la sécurité de la cryoablation pour les tumeurs desmoïdes abdominales et extra-abdominales. Le critère principal d'évaluation porte sur la réponse tumorale. La fin de cette étude est prévue pour 2027.
- Une cohorte française nommée ALTITUDES (fermée aux inclusions, suivi en cours) dont l'objectif est de réaliser un suivi prospectif des cas incidents de tumeur desmoïde avec description de cas associés à la polypose adénomateuse familiale, du pourcentage de variant pathogène du gène CTNNB1, des traitements reçus, de leur impact et des potentiels facteurs de réponse thérapeutique. La qualité de vie des patients est aussi évaluée.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables survenus dans l'étude de CRYODESMO-01, catégorisés selon des degrés de gravité (grade 1 à 5), sont détaillés ci-dessous :

Événements (N, %)	Tous grades	Grade 1-2	Grade 3-4
Douleur	30 (21,6%)	28 (20,9%)	2 (1,4%)
Paresthésie/dysesthésie/atteinte neurologique	22 (15,8%)	20 (14,4%)	2 (1,4%)
Oedème	21 (15,1%)	20 (14,4%)	1 (0,7%)
Affection musculo-squelettique	11 (7,9%)	11 (7,9%)	0
Brûlure cutanée	8 (5,8%)	7 (5,0%)	1 (0,7%)
Rhabdomyolyse (augmentation des CPK)	8 (5,8%)	1 (0,7%)	7 5,0
Saignement	4 (2,9%)	2 (1,4%)	2 (1,4%)
Asthénie/fatigue	6 (4,3%)	5 (3,6%)	1 (0,7%)
Élévation des transaminases	3 (2,2%)	2 (1,4%)	1 (0,7%)
Fistule cutanée	3 (2,2%)	2 (1,4%)	0
Anémie	2 (1,4%)	2 (1,4%)	0
Épanchement pleural	2 (1,4%)	2 (1,4%)	0
Hyperleucocytose	2 (1,4%)	0	2 (1,4%)
Malaise	2 (1,4%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)
Nausée	2 (1,4%)	2 (1,4%)	0
Prurit	2 (1,4%)	1 (0,7%)	0
Accident vasculaire cérébral	1 (0,7%)	0	1 (0,7%)
Érythème	1 (0,7%)	1 (0,7%)	0
Fièvre	1 (0,7%)	1 (0,7%)	0
Hypokaliémie	1 (0,7%)	1 (0,7%)	0
Insuffisance rénale aiguë	1 (0,7%)	0	1 (0,7%)
Arrêt du transit intestinal	1 (0,7%)	0	1 (0,7%)
Sécheresse oculaire	1 (0,7%)	1 (0,7%)	0
Trouble du rythme cardiaque	1 (0,7%)	0	1 (0,7%)

Matérovigilance

Les données issues de la matérovigilance transmises par le demandeur rapportent entre avril 2020 et décembre 2023 :

- En France, une incidence de 0,08% d'évènements avec principalement des cas de gel de l'aiguille ;
- En Europe, une incidence de 0,14% d'évènements avec principalement des cas de gel de l'aiguille et de fuite de gaz ou d'air ;
- Dans le monde, une incidence de 0,19% d'évènements avec principalement des cas de gel de l'aiguille et de fuite de gaz ou d'air.

Par ailleurs, deux informations de sécurité ont été transmises à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) par le demandeur :

- sur un retrait de lots concernant les aiguilles ICEFORCE 2.1 CX et ICEPEARL 2.1 CX (4 juin 2020)

Il s'agissait d'un « retrait volontaire de certains lots à la suite du signalement d'une conséquence grave subie par un patient au cours d'une procédure, due à une fuite de gaz à haute pression provenant d'une aiguille pendant l'opération de décongélation électrique. L'investigation initiale a révélé que la surface de l'aiguille s'est détériorée en raison d'une électrolyse inattendue pendant la procédure. La conséquence de ce phénomène a été l'observation d'une quantité importante de gaz rétropéritonéal et de gaz veineux. Ceci a été résolu par des mesures conservatrices sans séquelle clinique. Toutefois, il est possible que des fuites de gaz à haute pression puissent potentiellement entraîner des conséquences sur le pronostic vital. Aucun décès n'a été signalé à ce jour ».

- sur un défaut de qualité concernant toute la gamme d'aiguilles ICE (novembre 2020)

Il s'agissait d'une action de sécurité faisant « suite à de récentes réclamations de fuites de gaz par la tige de l'aiguille, indiquant que certains utilisateurs ne suivent pas la technique de préparation figurant dans le mode d'emploi du produit, laquelle garantit l'intégrité de toute la tige de l'aiguille. Cette notification vient rappeler les consignes du mode d'emploi. Les complications potentielles les plus graves seraient dues à un test d'intégrité et de fonctionnalité incomplet, cela induirait un risque de pénétration de gaz dans le corps du patient pouvant occasionner une embolie gazeuse possiblement fatale. Bien que des événements de cette gravité ne nous aient pas été rapportés, nous avons reçu deux réclamations concernant des lésions patient nécessitant une intervention médicale afin d'éliminer le gaz des cavités thoraciques ».

4.1.1.5 Bilan des données

Au total, les sociétés savantes placent la cryoablation comme une alternative supplémentaire dans le traitement des tumeurs desmoïdes extra-abdominales évolutives documentées par imagerie et/ou symptomatiques. Le Thésaurus National rapporte que la cryoablation « est proposée aux patients avec des tumeurs desmoïdes accessibles à un traitement percutané habituellement résistantes au traitement médical avec progression tumorale et/ou symptomatique ». Le choix du traitement doit être discuté par une équipe multidisciplinaire et spécialisée.

De plus, une méta-analyse sur 9 études majoritairement à collecte rétrospective des données, dont 4 françaises, apporte des résultats à court et moyen termes qui semblent favorables à l'utilisation des aiguilles ICE malgré une hétérogénéité modérée des études ($I^2=32,9\%$).

Concernant les données spécifiques, une étude à collecte prospective des données a été analysée. Il s'agit d'une étude française multicentrique (4 centres), CRYODESMO-01, chez 50 patients présentant une tumeur desmoïde extra-abdominale évolutive après avoir eu recours à au moins deux lignes de thérapies médicamenteuses adéquates (tamoxifène, anti-inflammatoires non stéroïdiens ou chimiothérapie) avec un handicap fonctionnel et/ou une douleur induite par la tumeur ; et non résécables ou susceptibles d'engendrer, en cas de chirurgie, des séquelles importantes chez les patients. Cette étude rapporte un taux d'absence de progression de la tumeur à 12 mois de 85,8% (N=36/42).

Aucune étude contrôlée randomisée comparant les aiguilles de cryoablation ICE à un traitement médicamenteux systémique n'a été fournie.

Plusieurs études sont en cours dont un essai multicentrique, de phase II, randomisé CRYODESMO-02 ayant pour objectif de comparer la cryoablation versus les traitements médicamenteux, en cas de tumeurs desmoïdes évolutives, après une période initiale de surveillance active ; et une étude à collecte rétrospective des données CRYO DESMO RETRO sur la base de données SNDS.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Les options de traitement des tumeurs desmoïdes doivent être déterminées au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) spécialisée, en fonction de la taille de la tumeur, des symptômes associés, de sa vitesse de croissance, sa localisation anatomique, du risque pour les organes/ nerfs à proximité et de l'âge du patient.

- Surveillance active

Le traitement de première intention repose sur une approche de surveillance active dite « wait and see » pour les tumeurs non évolutives et/ou non symptomatiques^{4,5,7}. Un suivi par IRM⁷ ou par scanner⁵ (en seconde intention⁸) est recommandé, avec un premier contrôle à 1 ou 2 mois après l'imagerie initiale, puis une imagerie tous les 3 à 6 mois pendant les deux premières années si la maladie est stable et enfin annuelle^{5,7,8}.

- Traitement actif

La décision d'instaurer un traitement actif nécessite une documentation de la progression confirmée par imagerie (si possible sur 2 ou 3 examens consécutifs)⁵ ; ou une constatation de l'augmentation des symptômes, tels que la douleur ou un retentissement fonctionnel, lors de deux évaluations supplémentaires sur une période d'un an⁸.

Le choix du traitement dépend alors de la localisation, de la taille, de la résécabilité de la tumeur.

- Traitement médical en première intention

Le traitement médical, chimiothérapie cytotoxique ou une thérapie ciblée, est indiqué en première intention pour le traitement des tumeurs évolutives et/ou symptomatiques.

La décision de traitement doit être discutée au cours d'une RCP spécialisée en centre expert en privilégiant les traitements les moins toxiques.

- Radiothérapie

La radiothérapie est un traitement à envisager dans des indications exceptionnelles :

- après l'échec de plusieurs lignes de traitement ;

- pour les tumeurs dans des localisations anatomiques critiques où la chirurgie présente un risque prohibitif ou lors qu’il existe une altération fonctionnelle (âge avancé, intolérance du patient, comorbidités, lésion se développant rapidement et menaçant les organes vitaux, etc...) ^{4,8}.

- Cryothérapie

Le traitement par cryothérapie en centre expert est une option pour les tumeurs desmoïdes symptomatiques et/ou évolutives, à l’exclusion des tumeurs intra-abdominales, malgré une thérapie médicale appropriée ou lorsqu’elle n’est pas possible et lorsque la RCP spécialisée estime qu’il n’y a pas d’alternative possible pour le patient, en intégrant son avis.

- Chirurgie

La chirurgie est réservée aux complications aiguës exceptionnelles ou est à discuter en cas d’échec des traitements médicamenteux en centre expert. En cas de progression, la chirurgie peut être considérée à condition que la localisation de la tumeur ne soit pas adjacente à une structure critique et que la morbidité attendue soit favorable pour cette dernière (Grade A) ⁷. De manière générale, elle est réservée aux tumeurs desmoïdes de la paroi abdominale de taille ≥ 10 cm ⁷.

Tout projet d’intervention chirurgicale doit être mis en perspective avec un risque de poussée évolutive.

En conclusion, les aiguilles de cryoablation ICE se positionnent comme une option supplémentaire dans l’arsenal des tumeurs desmoïdes **à l’exclusion des tumeurs intra-abdominales**.

Conclusion sur l’intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à l’aiguille de cryoablation ICESPHERE 1.5 CX 90°.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

Les tumeurs desmoïdes sont définies au plan histologique par une prolifération monomorphe fibroblastique des parties molles. Elles sont classées, par l’OMS ²⁸, dans les tumeurs intermédiaires à malignité locale (tumeur infiltrante, invasive), sans potentiel métastatique. Elles sont hautement récidivantes. Toutes les localisations sont possibles : paroi abdominale, membres et ceintures, tête et cou, sein, tumeurs pelviennes, rétro-péritonéales et mésentériques.

L’évolution des tumeurs desmoïdes est imprévisible et caractérisée dans les 2 ans suivant le diagnostic par une régression spontanée (30-50%), une progression locale (20-30%) ou une stabilité en taille des lésions (~30%) ²⁹.

Les tumeurs desmoïdes, en raison de leur fort potentiel invasif, causent des douleurs musculaires et nerveuses, des déformations, des compressions sur les tissus voisins pouvant engendrer des anomalies fonctionnelles (perte de fonction d’un organe ou perte de mobilité par exemple). Au-delà de

²⁸ WHO Classification of Tumours Editorial Board, ed. (2020). Soft Tissue and Bone Tumours: WHO Classification of Tumours. Vol. 3 (5th ed.). Lyon (France): International Agency for Research on Cancer. pp. 323–325. ISBN 978-92-832-4503-2.

²⁹ Kasper, B. Systemic treatment approaches for sporadic desmoid-type fibromatosis: scarce evidence and recommendations. Oncol. Res. Treat. 2015; 38, 244–248.

l'impact physique, les tumeurs desmoïdes suscitent des répercussions psychologiques liées aux déformations invalidantes ou à la défiguration, à la rareté de la maladie et à l'incertitude concernant son évolution. Cet impact est d'autant plus préoccupant que la maladie touche majoritairement une population jeune et active pour laquelle la maladie entraîne une dégradation marquée de leur qualité de vie, pouvant se traduire par une perte d'indépendance, un isolement et des difficultés professionnelles³⁰.

Les tumeurs desmoïdes, symptomatiques et/ou évolutives, sont à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

Les tumeurs desmoïdes sont reconnues comme une maladie rare, selon la nomenclature d'Orphanet. Elles représentent moins de 3% des tumeurs des tissus mous³¹.

Leur incidence annuelle est estimée à 5-6 cas/millions d'habitants d'après les données issues de NETSARC (réseau français de Centres référents de prise en charge des sarcomes et tumeurs des tissus mous). Ce qui représente environ 300 à 400 cas/an en France^{7,32}. Elles affectent surtout les femmes (ratio 2:1) et peuvent survenir entre 15 et 60 ans, mais apparaissent fréquemment au début de l'adolescence avec un pic autour de 30 ans³¹.

À noter que 90% des cas sont des formes sporadiques tandis que 5 à 10% des cas sont liés à une forme familiale (mutation génétique associée à la polypose adénomateuse familiale)².

4.2.3 Impact

Dans ce contexte, l'aiguille de cryoablation ICESPHERE 1.5 CX 90° répond à un besoin thérapeutique insuffisamment couvert.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

En l'absence d'alternative disponible pour ces malades et compte tenu de la gravité de la pathologie, la Commission considère que l'aiguille ICESPHERE 1.5 CX 90° a un intérêt de santé publique.

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est suffisant pour l'inscription de l'aiguille ICESPHERE 1.5 CX 90° sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

³⁰ Rigaux P, Lefebvre-Kuntz D, Penel N. Pain burden in desmoid tumor patients: A survey of the French advocacy group SOS desmoid. Bull Cancer [Internet]. 2015;102(3):213–6.

³¹ Orphanet : Tumeur desmoïde [cité le 21 sep 2023]. Disponible : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=873#:~:text=Description%20clinique&text=Selon%20la%20localisation%20de%20la,c hirurgicales,%20typiquement%20après%20une%20césarienne

³² de Pinieux G, Karanian M, Le Loarer F, Le Guellec S, Chabaud S, Terrier P et al. NetSarc/RePPS/ResSos and French Sarcoma Group- Groupe d'Etude des Tumeurs Osseuses (GSF-GETO) networks. Nationwide incidence of sarcomas and connective tissue tumors of intermediate malignancy over four years using an expert pathology review network. PLoS One. 2021;25;16(2):e0246958.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes :

Tumeur desmoïde symptomatique et/ou évolutive, à l'exclusion des tumeurs intra-abdominales, malgré une thérapie médicale appropriée ou lorsqu'elle n'est pas possible et lorsque la RCP spécialisée estime qu'il n'y a pas d'alternative possible pour le patient, en intégrant son avis.

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

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

La sélection des patients relevant d'un traitement par cryoablation avec les aiguilles de la gamme Ice doit être effectuée par une équipe spécialisée dans la prise en charge des patients atteints de tumeurs desmoïdes, dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) spécialisée du réseau NETSARC, après validation du diagnostic par une biopsie.

Une concertation pluridisciplinaire, incluant a minima un radiologue interventionnel, un oncologue des parties molles, un anatomo-pathologiste, un radiothérapeute et un chirurgien est nécessaire avant d'initier un traitement par cryoablation. Pour la population pédiatrique, la présence d'un onco-pédiatre est requise.

Le système de cryoablation est utilisé par voie percutanée. Il est destiné à être utilisé par des professionnels de santé formés à son utilisation. L'acte est réalisé dans un centre de radiologie interventionnelle avec un plateau technique adapté et avec une équipe pluridisciplinaire compétente.

Cet acte d'implantation doit être réalisé dans le cadre de l'autorisation d'activité de radiologie interventionnelle encadrée par :

- Le décret n°2022-1237 du 16 septembre 2022 relatif aux conditions d'implantation des équipements matériels lourds d'imagerie et de l'activité de soins de radiologie interventionnelle ;
- Le décret n°2022-1238 du 16 septembre 2022 relatif aux conditions techniques de fonctionnement des équipements matériels lourds d'imagerie et de l'activité de soins de radiologie interventionnelle.

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, l'aiguille ICESPHERE 1.5 CX 90° est non IRM compatible.

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateur retenu

Compte tenu de l'indication retenue précisant qu'il n'y a pas d'alternative possible pour le patient selon la RCP spécialisée NETSARC, le comparateur retenu par la Commission est « l'absence d'alternative thérapeutique ».

6.2 Niveau d'ASA

Les tumeurs desmoïdes extra-abdominales sont à l'origine de nombreuses comorbidités, d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie. Le besoin est insuffisamment couvert, notamment après échec de la thérapie médicale ou lorsque la chirurgie n'est pas possible.

La Commission s'est prononcée pour une amélioration importante du Service attendu (ASA II) de l'aiguille ICESPHERE 1.5 CX 90° par rapport à l'absence d'alternative thérapeutique.

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, en particulier les résultats du PHRC CRYODESMO-02, 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 est celle des patients atteints de tumeurs desmoïdes et susceptibles de bénéficier d'une cryoablation avec l'aiguille ICESPHERE 1.5 CX 90° sur décision de la RCP spécialisée.

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.

Leur incidence annuelle est estimée à 5-6 cas/millions d'habitants d'après les données issues de NETSARC (réseau français de Centres référents de prise en charge des sarcomes et tumeurs des tissus mous). Ce qui représente environ 300 à 400 cas/an en France^{7,32}.

La population cible de l'aiguille ICESPHERE 1.5 CX 90° est estimée au maximum à 400 patients par an.