

**AVIS SUR LES  
DISPOSITIFS  
MEDICAUX****OPTILUME****Cathéter urétral à ballonnet à élution de  
paclitaxel**

Inscription

**Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs  
médicaux et des technologies de santé le 28 janvier 2025**

Faisant suite à l'examen du 24 septembre 2024 et à l'adoption d'un projet d'avis le 8 octobre 2024, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 28 janvier 2025

**Demandeur** : Laborie Medical Technologies (USA)**Fabricant** : Urotronic Inc. (USA)Les modèles et références proposés par le demandeur sont indiqués dans le [chapitre 1.2](#)**L'essentiel**

|                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Indications retenues</b>                  | Traitement des symptômes urinaires gênants associés à une sténose récidivante de l'urètre antérieur ( $\leq 3$ cm) chez l'homme adulte après échec d'un traitement endoscopique de première ligne, en cas de contre-indication ou de refus de l'urétroplastie par le patient. |
| <b>Service attendu (SA)</b>                  | <b>Suffisant</b>                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Comparateurs retenus</b>                  | Traitements endoscopiques standards des sténoses de l'urètre antérieur chez l'homme (urétrotomie interne endoscopique et dilatation urétrale)                                                                                                                                 |
| <b>Amélioration du Service attendu (ASA)</b> | <b>ASA de niveau IV</b>                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Type d'inscription</b>                    | Nom de marque sur la LPPR                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Durée d'inscription</b>                   | 3 ans                                                                                                                                                                                                                                                                         |

**Données analysées****Données non spécifiques :**

- Les recommandations de l'European Association of Urology (EAU) de 2021, mises à jour en 2022, 2023 et 2024, relatives aux sténoses urétrales ;
- Les recommandations de l'association française d'urologie (AFU) de 2021 relatives aux sténoses de l'urètre antérieur chez l'homme ;
- Les recommandations de l'American Urology Association (AUA) de 2016 relatives aux sténoses urétrales chez l'homme, mises à jour en 2023.

**Données spécifiques :**

- L'évaluation technologique du NICE de 2021 relative à OPTILUME ;
- L'étude ROBUST I, étude simple bras en ouvert, multicentrique à recueil prospectif des données évaluant la sécurité et l'efficacité d'OPTILUME pour le traitement des sténoses urétrales antérieures chez 53 patients suivis jusqu'à 3 ans ;
- L'étude ROBUST II, étude simple bras en ouvert, multicentrique à recueil prospectif des données évaluant la sécurité et l'efficacité d'OPTILUME dans la prise en charge des sténoses urétrales chez 16 patients suivis jusqu'à 3 ans ;
- Les résultats intermédiaires de l'étude ROBUST III, étude contrôlée randomisée en simple aveugle, multicentrique comparant la sécurité et l'efficacité d'OPTILUME par rapport aux traitements endoscopiques dans la prise en charge des sténoses urétrales chez 127 patients suivis jusqu'à 6 mois. Cette étude a fait l'objet d'une évaluation européenne par le consortium d'agences européennes d'évaluation des technologies de la santé EUnetHTA 21.

|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Éléments conditionnant le Service attendu (SA)</b>                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| – <b>Spécifications techniques</b>                                                                   | Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| – <b>Modalités de prescription et d'utilisation</b>                                                  | Celles mentionnées au <a href="#">chapitre 5.2</a> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription</b> | Lors du renouvellement d'inscription, la Commission réévaluera l'intérêt d'OPTILUME au vu des résultats à long terme de l'étude ROBUST III. La Commission attend notamment les résultats relatifs au taux de récurrence de sténose et au taux de réintervention pour récurrence de sténose à au moins 2 ans de suivi. À cette fin, le demandeur devra fournir les résultats les plus récents issus des analyses intermédiaires annuelles prévues au protocole, le cas échéant, ainsi que de l'analyse finale à 5 ans de suivi. |
| <b>Population cible</b>                                                                              | La population cible est de l'ordre de 19 400 patients par an.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

Avis 1 définitif

# Sommaire

---

|                                                                                                         |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. Objet de la demande</b>                                                                           | <b>4</b>  |
| 1.1 Qualification de la demande                                                                         | 4         |
| 1.2 Modèles et références                                                                               | 4         |
| 1.3 Conditionnement                                                                                     | 4         |
| 1.4 Revendications du demandeur                                                                         | 4         |
| <b>2. Historique du remboursement</b>                                                                   | <b>5</b>  |
| <b>3. Caractéristiques du produit</b>                                                                   | <b>5</b>  |
| 3.1 Marquage CE                                                                                         | 5         |
| 3.2 Description                                                                                         | 5         |
| 3.3 Fonctions assurées                                                                                  | 6         |
| 3.4 Actes associés                                                                                      | 6         |
| <b>4. Service attendu (SA)</b>                                                                          | <b>6</b>  |
| 4.1 Intérêt du produit                                                                                  | 6         |
| 4.2 Intérêt de sante publique                                                                           | 22        |
| 4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)                                                              | 24        |
| <b>5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)</b>                                                | <b>25</b> |
| 5.1 Spécifications techniques minimales                                                                 | 25        |
| 5.2 Modalités d'utilisation et de prescription                                                          | 25        |
| <b>6. Amélioration du Service attendu (ASA)</b>                                                         | <b>25</b> |
| 6.1 Comparsateurs retenus                                                                               | 25        |
| 6.2 Niveau d'ASA                                                                                        | 25        |
| <b>7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription</b> | <b>26</b> |
| <b>8. Durée d'inscription proposée</b>                                                                  | <b>26</b> |
| <b>9. Population cible</b>                                                                              | <b>26</b> |
| <b>Annexes</b>                                                                                          | <b>27</b> |

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://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 – janvier 2025

# 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

| Modèle                                                                               | Diamètre interne (Fr/mm) | Longueur (mm) | Dose de paclitaxel (mg) | Références   |
|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------|-------------------------|--------------|
| OPTILUME, cathéter à ballonnet, couvert de paclitaxel (Laborie Medical Technologies) | 18,0 / 6,0               | 30            | 2,0                     | 1110-06030C  |
|                                                                                      | 18,0 / 6,0               | 50            | 3,3                     | 1110-06050C  |
|                                                                                      | 24,0 / 8,0               | 30            | 2,6                     | 1110-08030C  |
|                                                                                      | 24,0 / 8,0               | 50            | 4,4                     | 1110-08050C  |
|                                                                                      | 30,0 / 10,0              | 30            | 3,3                     | 1110-10030C  |
|                                                                                      | 30,0 / 10,0              | 50            | 5,5                     | 1110-10050C  |
| ATRION, dispositif de gonflage (Atrion Medical Products Inc.)                        | /                        | /             | /                       | QL4015/96313 |

## 1.3 Conditionnement

Le cathéter à ballonnet à élution médicamenteuse OPTILUME est livré stérile dans un emballage à deux poches (poches en aluminium et Tyvek) placé dans une boîte unitaire.

OPTILUME est fourni avec le dispositif de gonflage monobloc jetable ATRION livré stérile dans un emballage unitaire en PETG avec un opercule en Tyvek.

## 1.4 Revendications du demandeur

### 1.4.1 Indication revendiquée

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

« Traitement des symptômes urinaires gênants associés à une sténose récidivante de l'urètre antérieur (≤ 3 cm) chez l'homme après échec d'un traitement endoscopique de première ligne (dilatation/urétrotomie). »

### 1.4.2 Comparateurs revendiqués

Les comparateurs revendiqués sont les autres traitements endoscopiques des sténoses de l'urètre antérieur chez l'homme, incluant les procédures de dilatation et d'urétrotomie.

### 1.4.3 ASA revendiquée

Le demandeur revendique une ASA modérée (ASA de niveau III).

## 2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription d'OPTILUME sur la LPPR.

## 3. Caractéristiques du produit

### 3.1 Marquage CE

- Cathéter OPTILUME : classe III, marquage CE obtenu selon les modalités de la directive 93/42/CE (notification par Polish Center for Testing and Certification (n°1434), Pologne) dont l'échéance initiale était le 27/05/2024.

Marquage CE prorogé selon les dispositions transitoires prévues à l'amendement (EU) 2023/607 au règlement (EU) 2017/745, sous réserve de respecter les conditions de l'article 120.3 quater du règlement (EU) 2017/745. Le demandeur a fourni un contrat signé avec l'organisme notifié DEKRA Certification GmbH (n°0344), Pologne, pour l'évaluation de la conformité du cathéter OPTILUME et ce avant la date de validité étendue du certificat (31/12/2027).

- Dispositif de gonflage ATRION : classe I stérile, marquage CE obtenu selon les modalités de la directive 93/42/CE (notification par SZUTEST (n°2195), Turquie) dont l'échéance initiale était le 26/05/2024.

Marquage CE prorogé selon les dispositions transitoires prévues à l'amendement (EU) 2023/607 au règlement (EU) 2017/745, sous réserve de respecter les conditions de l'article 120.3 quater du règlement (EU) 2017/745. Le demandeur a fourni la lettre de confirmation de l'organisme notifié SZUTEST Konformitätsbewertungsstelle GmbH (n°2975), Allemagne, attestant avoir reçu la demande d'évaluation de la conformité MDR du dispositif de gonflage ATRION et avoir signé un contrat avant la date de validité étendue du certificat (31/12/2028).

### 3.2 Description

- Cathéter OPTILUME

Le cathéter urétral à ballonnet à élution médicamenteuse OPTILUME est un cathéter coaxial, compatible avec un guide de 0,038 po (0,97 mm) et un cystoscope souple, avec deux lumières et un embout biseauté atraumatique. L'extrémité distale du cathéter comporte un ballonnet gonflable semi-compliant enduit d'un revêtement contenant le paclitaxel. Le revêtement médicamenteux est réparti de manière uniforme sur la longueur utile du corps du ballonnet à une concentration de 3,5 µg/mm<sup>2</sup>. Le dispositif comporte deux repères radio-opaques qui indiquent la longueur utile du ballonnet.

OPTILUME est inséré au niveau de la sténose cible, le ballonnet est gonflé et dilate la lumière de l'urètre en créant des microfissures dans le tissu. Le paclitaxel est absorbé par l'urothélium, où il réside pendant 28 jours.

### ➔ Dispositif de gonflage ATRION

Le dispositif de gonflage ATRION est un dispositif en plastique, muni d'un levier de verrouillage qui commande le piston, un manomètre et un tube de raccordement avec un adaptateur mâle tournant. Le manomètre mesure les pressions allant du vide au calibre nominal, son cadran est gradué par intervalles de 1 atm, avec une seconde échelle interne graduée en PSI équivalents. La précision du manomètre est de 1 atm sur toute la plage.

Il sert à gonfler le ballonnet, surveiller sa pression et le dégonfler.

## 3.3 Fonctions assurées

Le cathéter à ballonnet OPTILUME est utilisé pour exercer une force radiale visant à élargir les parties rétrécies de l'urètre antérieur (sténoses) et rétablir le diamètre de la lumière urétrale. Le paclitaxel est une substance active antimitotique qui vise à diminuer la resténose en réduisant la prolifération cellulaire et la génération de tissu cicatriciel fibrotique.

## 3.4 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 75), l'acte associé à l'utilisation d'OPTILUME est référencé sous le chapitre 8.2.4.4 « Dilatation de l'urètre ».

JEAH001

Dilatation de sténose de l'urètre, avec contrôle radiologique

## 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

Les éléments de preuve non spécifiques s'appuient sur :

- Les recommandations de l'European Association of Urology (EAU) de 2021, mises à jour en 2022, 2023 et 2024, relatives aux sténoses urétrales ;
- Les recommandations de l'association française d'urologie (AFU) de 2021 relatives aux sténoses de l'urètre antérieur chez l'homme ;
- Les recommandations de l'American Urology Association (AUA) de 2016 relatives aux sténoses urétrales chez l'homme, mises à jour en 2023.

## Recommandations de l'European Association of Urology (EAU) relatives aux sténoses urétrales (2021, 2022, 2023, 2024)<sup>1</sup>

Les recommandations initiales publiées en 2021 sont basées sur une revue systématique de la littérature en langue anglaise publiée entre 2008 et 2019. Les recommandations ont été élaborées par un groupe d'experts pluridisciplinaire avec relecture externe et sont hiérarchisées avec la méthode GRADE modifiée : niveau de preuve des études selon la classification modifiée d'Oxford, intensité de l'effet (individuel ou combiné), certitude des résultats (précision, cohérence, hétérogénéité et autres facteurs statistiques), balance bénéfice-risque et impact sur le souhait du patient.

Les recommandations de 2023 sont réalisées sur la base d'une mise à jour des données de la littérature entre 2019 et 2022. Celles de 2022 consistent en une mise à jour limitée des références et celles de 2024 sont une réimpression de celles de 2023 avec corrections typographiques.

Les recommandations de l'EAU concernant le traitement endoluminal des sténoses urétrales antérieures masculines sont :

| Recommandations de l'EAU                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Force de la recommandation |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| <b>Urétrotomie interne par endoscopie (DVIU <i>direct vision internal urethrotomy</i>)</b>                                                                                                                                                                                                                                    |                            |
| Ne pas utiliser l'urétrotomie interne par endoscopie (DVIU) pour les sténoses péniennes                                                                                                                                                                                                                                       | Forte                      |
| Ne pas utiliser la DVIU ou la dilatation comme seul traitement pour les sténoses longues (> 2 cm)                                                                                                                                                                                                                             | Forte                      |
| Pratiquer une DVIU ou une dilatation pour une sténose primaire, unique, courte (< 2 cm) et non oblitérante de l'urètre bulbaire                                                                                                                                                                                               | Faible                     |
| Pratiquer une DVIU ou une dilatation pour une sténose récurrente courte en forme de voile ( <i>veil-like stricture</i> ) après une première uréthroplastie bulbaire                                                                                                                                                           | Faible                     |
| Utiliser une technique de « couteau chaud » ou « froid » pour pratiquer la DVIU en fonction de l'expérience de l'opérateur et des ressources                                                                                                                                                                                  | Faible                     |
| <b>Dilatation seule</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                            |
| Effectuer une dilatation avec contrôle visuel plutôt qu'à l'aveugle                                                                                                                                                                                                                                                           | Faible                     |
| Ne pas effectuer de dilatation/DVIU répétées (>2) si l'uréthroplastie est une option viable                                                                                                                                                                                                                                   | Forte                      |
| <b>Recommandations post-dilatation/DVIU</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |
| Pratiquer une auto-dilatation intermittente pour stabiliser la sténose après une dilatation/DVIU si l'uréthroplastie n'est pas une option viable                                                                                                                                                                              | Faible                     |
| Utiliser des corticostéroïdes intra-urétraux en supplément de l'auto-dilatation intermittente pour stabiliser la sténose urétrale                                                                                                                                                                                             | Faible                     |
| <b>Proposer une dilatation par ballonnet à élution médicamenteuse (couvert de paclitaxel) pour une sténose bulbaire courte (&lt; 3 cm) récidivant après au moins 2 traitements endoscopiques précédents, uniquement chez les patients pour lesquels l'uréthroplastie n'est pas une option. (Ajout de la mise à jour 2023)</b> | Faible                     |

## Recommandations de l'association française d'urologie (AFU) relatives aux sténoses de l'urètre antérieur chez l'homme (2021)<sup>2</sup>

Ces recommandations sont une mise à jour des recommandations de l'AFU relatives aux sténoses de l'urètre chez l'homme de 2016. Une recherche systématique de la littérature publiée entre janvier 2016

<sup>1</sup> Lumen N, Campos-Juanatey F, Dimitropoulos K, Greenwell T, Martins FE, Osman, et al. European Association of Urology Guidelines on Urethral Stricture 2021, 2022, 2023, 2024 [Lien](#)

<sup>2</sup> Madec FX, Karsenty G, Yiu R, Robert G, Huyghe E, Boillot B, et al. Quelle prise en charge pour les sténoses de l'urètre antérieur chez l'homme ? Recommandations 2021 du Groupe d'urologue de reconstruction uro-génitale (GURU) sous l'égide du CAMS-AFU (Comité d'andrologie et de médecine sexuelle de l'association française d'urologie). Prog Urol. 2021;31(16):1055-1071. [Lien](#)

et décembre 2019 a été réalisée. Une hiérarchisation (grade fort, modéré, conditionnel ou avis d'expert) des recommandations a été réalisée selon la disponibilité et le niveau de preuve de la littérature (A, B ou C).

Les recommandations de l'AFU concernant le traitement endoscopique/endo-urétral des sténoses urétrales antérieures sont :

| Recommandations de l'AFU                                                                                                                                                                                                                         | Force de recommandation |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Pour traiter les sténoses bulbaires courtes (< 2 cm), on peut proposer en première intention une dilatation ou une urétrotomie endoscopique (UE) ou une urétroplastie.                                                                           | Grade C                 |
| On peut faire de façon équivalente soit une dilatation urétrale soit une urétrotomie endoscopique lorsque l'on veut proposer un traitement endo-urétral pour une sténose urétrale.                                                               | Grade C                 |
| Pour les patients qui ne sont pas candidats à une urétroplastie (refus ou contre-indication), on peut proposer des auto-dilatations après une urétrotomie interne afin de maintenir la perméabilité urétrale. Il s'agit d'une option palliative. | Grade C                 |
| Les sténoses courtes de l'urètre bulbaire récidivantes après un premier traitement endoscopique, devraient être traitées par une urétroplastie.                                                                                                  | Grade A                 |

### Recommandations de l'American Urology Association (AUA) relatives aux sténoses urétrales chez l'homme (2016<sup>3</sup>, mises à jour en 2023<sup>4</sup>)

Ces recommandations relatives au diagnostic et au traitement des sténoses urétrales chez l'homme sont basées sur une revue systématique de la littérature publiée entre janvier 1990 et décembre 2015. Une hiérarchisation des recommandations (recommandation forte, modérée ou conditionnelle) a été réalisée selon la disponibilité et le niveau de preuve de la littérature (A, B ou C). Les recommandations de 2023 sont basées sur une mise à jour de la revue de la littérature publiée jusqu'à octobre 2022.

Les recommandations de l'AUA concernant le traitement endoscopique ou par urétroplastie des sténoses urétrales antérieures sont (les mises à jour sont insérées en gras) :

| Recommandations de l'AUA                                                                                                                                                                                            | Force de la recommandation                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Le traitement initial d'une sténose courte (< 2 cm) de l'urètre bulbaire peut être effectué par dilatation, DVIU ou urétroplastie.                                                                                  | Recommandation conditionnelle, Grade C        |
| Les chirurgiens peuvent pratiquer une dilatation ou une DVIU en cas de traitement endoscopique d'une sténose urétrale.                                                                                              | Recommandation conditionnelle, Grade C        |
| Pour les patients qui ne sont pas candidats à l'urétroplastie, une auto-dilatation peut être recommandée après un traitement par DVIU pour maintenir l'ouverture du canal urétral.                                  | Recommandation conditionnelle, Grade C        |
| Les chirurgiens devraient proposer une urétroplastie à la place de traitements endoscopiques répétés pour le traitement des sténoses récidivantes du l'urètre antérieur, après échec d'une dilatation ou d'une DVIU | Recommandation modérée, Grade C               |
| <b>Mise à jour 2023 : les chirurgiens peuvent proposer une dilatation ou une DVIU, combinée avec un ballonnet à élution médicamenteuse, pour les sténoses récidivantes de l'urètre bulbaire de moins de 3 cm.</b>   | <b>Recommandation conditionnelle, Grade B</b> |
| Les chirurgiens qui ne pratiquent pas l'urétroplastie devraient adresser leurs patients à des chirurgiens maîtrisant cette intervention.                                                                            | Opinion d'expert                              |

<sup>3</sup> Wessells H, Angermeier KW, Elliott S, Gonzalez CM, Kodama R, Peterson AC, et al. Male Urethral Stricture: American Urological Association Guideline. J Urol. 2017 Jan;197(1):182-190.

<sup>4</sup> Wessells H, Morey A, Vanni A, Rahimi L, Souter L. Urethral stricture disease guideline amendment (2023). J Urol. 2023;210:64-71 [Urethral Stricture Disease Guideline 2023 Amendment](#)

### 4.1.1.2 Données spécifiques

Les données cliniques spécifiques fournies sont :

- L'évaluation technologique du NICE de 2021 relative à OPTILUME ;
- Les recommandations du NICE de 2022 relatives à OPTILUME. Ces recommandations ne sont pas retenues car elles s'appuient uniquement sur les résultats des études ROBUST, détaillées plus loin, et rendent compte de la pratique clinique au Royaume-Uni ;
- Les 3 études ROBUST I, ROBUST II et ROBUST III, dont les objectifs étaient :
  - ROBUST I, étude simple bras en ouvert, multicentrique à recueil prospectif des données : évaluer la sécurité et l'efficacité d'OPTILUME pour le traitement des sténoses urétrales antérieures chez l'homme ;
  - ROBUST II, étude simple bras en ouvert, multicentrique à recueil prospectif des données : évaluer la sécurité et l'efficacité d'OPTILUME dans la prise en charge des sténoses urétrales ;
  - ROBUST III, étude contrôlée randomisée en simple aveugle, multicentrique : comparer la sécurité et l'efficacité d'OPTILUME par rapport aux traitements endoscopiques dans la prise en charge des sténoses urétrales. Cette étude a fait l'objet d'une évaluation européenne par le consortium d'agences européennes d'évaluation des technologies de la santé EUnetHTA 21.

### Évaluation technologique du NICE relative à OPTILUME (2021<sup>5</sup>)

Cette évaluation est réalisée sur la base des éléments techniques du fabricant et d'une revue systématique de la littérature. Le NICE s'est basé sur l'analyse de l'étude de Mann *et al.* (2020), observationnelle, multicentrique simple bras, avec recueil prospectif des données. Le NICE conclut que les données rapportent la faisabilité du traitement par OPTILUME en termes de sécurité et des résultats d'efficacité précoces encourageants. Cependant, des limites sont soulevées, telles que le faible effectif de l'étude (53 patients), et l'absence de données comparatives de haut niveau de preuve.

À noter que le NICE mentionne les études ROBUST, en cours au moment de l'évaluation, mais ne s'appuie pas sur leurs résultats.

### Étude ROBUST I

Il s'agit d'une étude simple bras en ouvert, multicentrique (4 centres en Amérique du Sud) à recueil prospectif des données, dont le protocole (DSC016 Rev F du 11 août 2017) et le rapport d'étude (DSC016 – 004 Rev H du 16 décembre 2022) ont été fournis. L'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité d'OPTILUME.

Les patients inclus étaient des hommes  $\geq 18$  ans avec une sténose urétrale antérieure simple  $\leq 2$  cm, symptomatique, en échec d'un à trois traitements précédents par urétrotomie ou dilatation, avec un score IPSS<sup>6</sup>  $\geq 13$ , un diamètre luminal  $< 12$ F et un débit urinaire maximal  $< 10$ ml/s. Les patients étaient sélectionnés par les cliniciens.

Les patients étaient suivis à 5, 14, 30, 90, 180 et 365 jours post-traitement. Puis, un suivi annuel jusqu'à 5 ans post-traitement était prévu.

<sup>5</sup> Medtech innovation briefing [MIB241] Optilume for anteriori urethral strictures. 5 january 2021 [Lien](#)

<sup>6</sup> Score IPSS (International Prostate Symptom Score) : Questionnaire auto-administré par le patient, pour évaluer les symptômes liés à une hypertrophie bénigne de la prostate. Score allant de 0 à 35. Un score global faible (entre 0 et 7) correspond à une symptomatologie considérée comme légère alors qu'un score élevé (entre 20 et 35) correspond à une symptomatologie considérée comme sévère. Une question complémentaire (IPSS-QOL), porte sur la qualité de vie liée aux troubles du bas appareil urinaire.

Le protocole prévoyait l'inclusion d'au moins 50 patients, recrutés dans 5 centres.

Les critères de jugement hiérarchisés, sans critère de jugement principal identifié dans le protocole, étaient :

- Critère de sécurité : taux de complication sévère liée au traitement à 90 jours, dont la formation de fistule, une rétention urinaire sévère *de novo* durant > 14 jours consécutifs, une incontinence urinaire d'effort *de novo*, une rupture ou un éclatement de l'urètre ;
- L'amélioration du score IPSS ;
- Le taux de récurrence de sténose à 6 mois ;
- L'amélioration des troubles urinaires mesurée par le score USS-PROM<sup>7</sup> ;
- Un changement du score IIEF<sup>8</sup> ;
- Le taux de retraitement après 6 mois ;
- Un changement de débit urinaire maximal (Q<sub>max</sub>) et à 3 et 6 mois ;
- Le taux sérique, urinaire et sanguin de paclitaxel ;
- L'incontinence urinaire d'effort avant et après 90 jours.

Le protocole prévoyait également de mesurer le volume résiduel mictionnel (PVR) et la douleur avec une échelle visuelle analogique (EVA) de 0 à 10.

Le protocole prévoyait une présentation des résultats uniquement descriptive.

## Résultats

Au total, 53 patients ont été inclus et traités, dont 31 ont terminé leur suivi. Sur les 22 patients qui n'ont pas terminé l'étude, 6 patients ont été perdus de vue (dont un a été considéré comme en échec car avec des symptômes sévères au dernier suivi), 2 ont retiré leur consentement, 6 ont été considérés en échec de traitement, 3 ont eu des événements indésirables (d'hyperplasie bénigne de la prostate) qui ont nécessité la sortie d'étude, et 5 pour sténose récurrente (n = 3), infection urinaire précédant l'inclusion (n = 1) et déménagement (n = 1).

| Caractéristiques des patients inclus               | N = 53                                                                                 |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Âge (années ; moyenne ± écart type)                | 50,7 ± 15,5                                                                            |
| Antécédents                                        |                                                                                        |
| Incontinence (n, %)                                | 13 (24,5%)                                                                             |
| Troubles urinaires (n, %)                          | 53 (100%)                                                                              |
| Pathologie de la vessie (n, %)                     | 8 (15,1%)                                                                              |
| Sonde urinaire à l'inclusion (n, %)                | 7 (13,2%)                                                                              |
| Caractéristiques de la sténose traitée             |                                                                                        |
| Étiologie (n, %)                                   | Traumatique n = 27 (50,9%)<br>Iatrogénique n = 24 (45,3%)<br>Idiopathique n = 2 (3,8%) |
| Sténose bulbaire (n, %)                            | 53 (100%)                                                                              |
| Longueur de la sténose (cm ; moyenne ± écart type) | 0,9 ± 0,52                                                                             |
| Diamètre de la sténose (mm ; moyenne ± écart type) | 2,3 ± 1,77                                                                             |

<sup>7</sup> Score USS-PROM (Urethral Stricture Surgery – Patient Reported Outcome, ou score de Mundy) : auto-questionnaire validé spécifique aux patients traités pour sténoses urétrales antérieures. Évalue les changements de qualité de vie et de miction. Score de 0 à 24 où 0 signifie asymptomatique et 24 signifie le plus symptomatique.

<sup>8</sup> Questionnaire International Index of Erectile Function (IIEF-15) : Auto-évaluation de la fonction sexuelle du patient sur 5 domaines (fonction érectile, satisfaction des rapports, orgasme, désir, satisfaction sexuelle en général). Pour chaque domaine, un score plus élevé indique une dysfonction moindre.

Aucune complication grave n'a été rapportée à 90 jours de suivi.

Les résultats du critère de sécurité, évalué à la fin du suivi (3 ans), sont présentés dans le tableau suivant :

|                                                         | Nombre de patient (%) | Nombre d'évènements |
|---------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------|
| Tout évènement indésirable                              | 39/53 (73,6%)         | 91                  |
| Dont évènements indésirables non graves                 | 37 (69,8%)            | 85                  |
| Dont évènements indésirables graves                     | 5 (9,4%)              | 6                   |
| Évènements indésirables graves liés au traitement       | 13 (24,5%)            | 16                  |
| Dont évènements indésirables graves liés au dispositif  | 6 (11,3%)             | 6                   |
| Dont évènements indésirables graves liés à la procédure | 9 (17,0%)             | 10                  |

Les évènements les plus fréquents étaient : infection urinaire, rétention urinaire aiguë, nouvelle sténose ou détérioration de la sténose initiale et fièvre.

#### Autres résultats :

|                                                                                                                                    | 3 mois                | 6 mois              | 1 an                | 5 ans               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Score IPSS > 11 (défini par les auteurs dans le rapport d'étude comme échec de traitement), n/N (%)                                | 8/51 (15,7%)          |                     |                     |                     |
| Amélioration ≥ 50% du score IPSS par rapport à l'état initial (défini comme succès du traitement dans le rapport d'étude), n/N (%) | 43/51 (84%)           | 41/50 (82%)         | 37/48 (77%)         | 25/43 (58%)         |
| Complications sévères liées au traitement, n/N (IC95%)                                                                             | 0/53<br>(0,0% - 6,7%) | /                   | /                   | /                   |
| Le taux de récurrence de sténose, n/N (%)                                                                                          | /                     | 12/48 (25%)         | 11/47 (23%)         | /                   |
| Score USS-PROM (moyenne ± écart type ; n)<br>Score moyen à l'état initial 15,9 ± 4,7                                               | 3,2 ± 5,5<br>(51)     | 1,9 ± 2,9<br>(45)   | 1,4 ± 1,8<br>(40)   | 3,3 ± 5,0<br>(28)   |
| Changement du score IIEF (moyenne ± écart type ; n)                                                                                |                       |                     |                     |                     |
| Fonction érectile (score entre 1 et 30*)<br>Score moyen à l'état initial 16,0 ± 12,2                                               | 20,7 ± 12,0<br>(51)   | 21,0 ± 11,8<br>(45) | 22,1 ± 10,9<br>(40) | 21,8 ± 10,6<br>(29) |
| Satisfaction globale (score entre 2 et 10)<br>Score moyen à l'état initial 6,5 ± 2,6                                               | 7,9 ± 2,5<br>(51)     | 7,6 ± 2,8<br>(45)   | 8,1 ± 2,5<br>(40)   | 8,0 ± 2,0<br>(29)   |
| Autres critères de jugement                                                                                                        |                       |                     |                     |                     |
| Taux de retraitement**                                                                                                             | 3/51                  | 6/51 (11,7%)        | 8/48 (16,7%)        | 14/43 (32,6%)       |
| Changement de débit urinaire maximal Qmax, ml/s (moyenne ± écart type ; n)<br>Débit à l'état initial 5,0 ± 2,56 ml/s               | 21,4 ± 13,1<br>(51)   | 19,8 ± 10,8<br>(45) | 20,1 ± 10,0<br>(39) | 19,9 ± 17,9<br>(29) |
| Changement de volume résiduel mictionnel PVR, ml (moyenne ± écart type ; n)<br>Volume à l'état initial 141,4 ± 105,1 ml            | 38,8 ± 40,8<br>(51)   | 30,0 ± 42,8<br>(45) | 24,6 ± 32,1<br>(39) | 59,5 ± 71,6<br>(29) |

\* entre 1-10 : dysfonction érectile sévère ; entre 11-16 : dysfonction modérée ; entre 17-21 dysfonction légère à modérée ; entre 22-25 : dysfonction légère ; entre 26-30 : pas de dysfonction. \*\* Résultats cumulatifs, au total, 5 patients sur 14 ont eu un second traitement par OPTILUME.

Évaluation de la douleur :

|                                                                | État initial        | Post-procédure     | 14 jours            | 30 jours            |
|----------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------|---------------------|---------------------|
| <b>Douleur (EVA) (moyenne <math>\pm</math> écart type ; n)</b> | 2,9 $\pm$ 2,87 (53) | 2,6 $\pm$ 2,5 (53) | 0,6 $\pm$ 0,96 (51) | 0,9 $\pm$ 1,87 (51) |

*L'étude ROBUST I rapporte un succès clinique pour 84% des patients inclus et aucune complication sévère à 90 jours post-opératoire. D'un point de vue méthodologique, cette étude descriptive est de faible qualité méthodologique :*

- *Étude non comparative ne permettant pas d'évaluer objectivement la réduction du score IPSS liée à l'utilisation d'OPTILUME ;*
- *Le plan d'analyse statistique n'est pas joint au protocole ;*
- *Faible effectif, et absence de calcul a priori du nombre de sujets nécessaires ;*
- *Objectif initial à court terme (90 jours) ;*
- *Nombreux critères de jugement, sans critère principal identifié ;*
- *Inclusion exclusive de patients avec sténose unique ;*
- *Il n'y avait pas de comité d'adjudication des événements indésirables indépendant.*

*Compte tenu de l'ensemble de ces limites méthodologiques, les résultats de cette étude spécifique ne peuvent être considérés qu'à titre exploratoire.*

## Étude ROBUST II

Il s'agit d'une étude simple bras en ouvert, multicentrique (5 centres aux États-Unis) à recueil prospectif des données, dont le protocole (PR1032 Rev H du 14 octobre 2020) et le rapport d'étude (version du 15 juin 2022) ont été fournis. L'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité d'OPTILUME à 5 ans de suivi (prévu pour juin 2024).

Les patients inclus étaient des hommes  $\geq 18$  ans avec une sténose urétrale antérieure simple  $\leq 3$  cm, symptomatique, en échec d'au moins 2 traitements endoscopiques précédents (depuis au moins 3 mois), avec un score IPSS<sup>6</sup>  $\geq 13$ , un diamètre luminal  $< 12$ F et un débit urinaire maximal  $< 15$ ml/s.

Les critères de jugement hiérarchisés étaient :

1. Critère composite de sécurité : taux de complication grave liée au traitement à 90 jours, défini par la formation de fistule, de nouvelles sténoses nécessitant une intervention, une incontinence urinaire d'effort *de novo* ou une rupture/éclatement de l'urètre ;
2. L'amélioration du score IPSS ;
3. Le taux de récurrence de sténose à 6 mois (la récurrence de la sténose étant définie comme une lumière urétrale  $< 14$  F avec ou sans réapparition des symptômes), les patients traités à nouveau avec OPTILUME ou ayant reçu un autre traitement pour leur sténose avant la visite à 6 mois ont été considérés comme en échec pour ce critère ;
4. L'amélioration des troubles urinaires mesurée par le score USS-PROM<sup>7</sup> ;
5. Taux d'échec ou de retraitement, défini comme un nouveau traitement nécessaire pour un rétrécissement de l'urètre au même endroit, par une urétroplastie, une urétrotomie, une nouvelle dilatation, un nouveau traitement par OPTILUME ou un sondage urinaire  $> 14$  jours ou intermittent quotidien ;
6. Un changement de débit urinaire maximal et de volume résiduel mictionnel ;
7. Un changement du score IIEF<sup>8</sup>.

Les critères suivants, non prévus au protocole, ont également été évalués :

- La douleur évaluée avec une échelle visuelle analogique (EVA) avant et 30 jours après le traitement ;
- Le taux de répondeurs, défini par une amélioration  $\geq 50\%$  du score IPSS vs à l'état initial.

## Résultats

Au total, 16 patients ont été inclus et suivis jusqu'à 3 ans. A 1 an, 7 patients ont été perdus de vue ou sont sortis d'étude (échec de traitement n = 4, retrait de consentement et déménagement n = 2, décès n = 1) et à 3 ans, 1 patient supplémentaire est sorti d'étude (raison non mentionnée).

| Caractéristiques des patients inclus                          | N = 16                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Âge (années ; moyenne $\pm$ écart type)                       | 63,8 $\pm$ 15,7                                                                                                                                                    |
| Antécédents                                                   |                                                                                                                                                                    |
| Incontinence (n, %)                                           | 2 (12,5%)                                                                                                                                                          |
| Troubles urinaires (n, %)                                     | 15 (93,8%)                                                                                                                                                         |
| Pathologie de la vessie (n, %)                                | 4 (25%)                                                                                                                                                            |
| Sonde urinaire à l'inclusion (n, %)                           | 0                                                                                                                                                                  |
| Caractéristiques de la sténose traitée                        |                                                                                                                                                                    |
| Étiologie (n, %)                                              | Idiopathique n = 11 (68,8%)<br>Traumatique n = 3 (18,8%)<br>Iatrogénique n = 2 (12,5%)                                                                             |
| Nombre d'interventions antérieures (moyenne $\pm$ écart type) | 4,1 $\pm$ 4,9                                                                                                                                                      |
| Type de procédure antérieure (n, %)                           | Dilatation avec un ballon nu n = 9 (56,3%)<br>Prédilatation avec un ballon nu + urétrotomie n = 7 (43,7%)<br>Dilatation avec un ballon couvert de médicament n = 0 |

Au total, 46 événements indésirables (EI) ont été rapportés à 90 jours, dont 11 graves. Parmi les EI graves, aucun n'a été considéré comme lié à OPTILUME et 1 lié à la procédure (infection urinaire).

À 6 mois de suivi, 4 patients sur 15 ont rapporté une récurrence de sténose (27%).

|                                                                             | État initial          | 30 jours             | 1 an                | 3 ans              |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------|---------------------|--------------------|
| Score IPSS (moyenne $\pm$ écart type ; n)                                   | 18,4 $\pm$ 4,9 (16)   | 7,2 $\pm$ 5,3 (16)   | 6,0 $\pm$ 6,1 (9)   | 4,9 $\pm$ 3,5 (8)  |
| Score IPSS (moyenne $\pm$ écart type ; n)*                                  | 18,4 $\pm$ 4,9 (16)   | 7,2 $\pm$ 5,3 (16)   | 7,1 $\pm$ 6,5 (16)  | 7,6 $\pm$ 5,8 (16) |
| Indice de qualité de vie du score IPSS (moyenne $\pm$ écart type ; n)       | 4,4 $\pm$ 1,3 (16)    | 1,5 $\pm$ 1,5 (16)   | 1,4 $\pm$ 1,5 (9)   | 1,4 $\pm$ 1,2 (8)  |
| Absence de réintervention (n/N, %)                                          | /                     | /                    | 11/15 (73%)         | 8/13 (62%)         |
| Taux de répondeurs (n/N, %)                                                 | /                     | 12/16 (75%)          | 8/13 (62%)          | 7/13 (54%)         |
| Score USS-PROM (moyenne $\pm$ écart type ; n)                               | 10,8 $\pm$ 3,4 (16)   | 4,4 $\pm$ 4,4 (16)   | 4,3 $\pm$ 4,0 (8)   | 2,4 $\pm$ 1,3 (7)  |
| Débit urinaire maximal, ml/s (moyenne $\pm$ écart type ; n)                 | 6,9 $\pm$ 3,7 (16)    | 16,9 $\pm$ 8,7 (13)  | 20,8 $\pm$ 9,1 (9)  | 18,8 $\pm$ 9,1 (8) |
| Changement de volume résiduel mictionnel, ml (moyenne $\pm$ écart type ; n) | 187,1 $\pm$ 227,1 (1) | 84,4 $\pm$ 75,5 (16) | 66,4 $\pm$ 57,5 (9) | 145 $\pm$ 133 (8)  |
| Score IIEF (moyenne $\pm$ écart type ; n)                                   | 6,7 $\pm$ 2,9 (16)    | 6,4 $\pm$ 2,9 (16)   | 7,3 $\pm$ 2,8 (9)   | 6,8 $\pm$ 3,2 (8)  |
| Douleur (moyenne $\pm$ écart type ; n)                                      | 1,7 $\pm$ 2,3 (16)    | 0,3 $\pm$ 0,6 (16)   | /                   | /                  |

\* Résultats avec la méthode de remplacement des données manquantes « Last Observation Carried Forward » (LOCF)

*L'étude ROBUST II ne rapporte aucun évènement indésirable sévère lié au traitement et rapporte 1 évènement indésirable sévère lié à la procédure à 90 jours post-opératoire. D'un point de vue méthodologique, cette étude descriptive comporte de nombreuses limites :*

- Étude non comparative ne permettant pas d'évaluer objectivement la sécurité en termes d'évènements indésirables liée à l'utilisation d'OPTILUME, ni l'efficacité de l'utilisation d'OPTILUME ;*
- Il n'y avait pas de comité d'adjudication des événements indésirables indépendant ;*
- Inclusion exclusive de patients avec sténose unique, ce qui n'est pas représentatif de l'indication revendiquée ;*
- Très faible effectif (au regard du nombre élevé de sites d'inclusion), sans calcul a priori du nombre de sujets nécessaires ;*
- Objectif initial à court terme (90 jours) et résultats à 3 ans avec 50% de données manquantes ;*
- Nombreux critères de jugement, sans critère principal identifié.*

*Compte tenu de l'ensemble de ces limites méthodologiques, les résultats de cette étude spécifique ne peuvent être considérés qu'à titre exploratoire.*

### **Étude ROBUST III**

Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée, multicentrique (21 centres aux États-Unis et 1 centre au Canada) en simple aveugle (patient), dont le protocole (PR1076-00 Version J du 13 mai 2020) et le rapport d'étude (RP1076 – 001 Rev C du 27 octobre 2022) ont été fournis. Les résultats à 1 an<sup>9</sup> et 2 ans<sup>10</sup> ont été publiés. L'objectif était de démontrer la sécurité et l'efficacité d'OPTILUME (NCT03499964). Le protocole prévoit un suivi maximal de 5 ans (fin prévue pour décembre 2025). Le rapport d'étude rapporte les résultats à maximum 2 ans de suivi (analyse intermédiaire prévue *a priori*). *L'intégralité des résultats est reprise en annexe de ce document.*

OPTILUME a fait l'objet d'une évaluation clinique européenne par le consortium EUnetHTA 21 qui a produit un rapport<sup>11</sup> d'évaluation où l'étude ROBUST III est analysée. Cette analyse est reprise ci-après et les conclusions sont reprises en annexe de ce document.

Les patients inclus sont des hommes  $\geq 18$  ans ayant une sténose urétrale antérieure  $\leq 3$  cm simple, en tandem ou diffuse avec un diamètre luminal  $< 12$  F, en échec d'au moins 2 traitements endoscopiques précédents, symptomatique, avec un score IPSS<sup>6</sup>  $\geq 11$  et un débit urinaire maximal  $< 15$  ml/s.

La randomisation consistait en une répartition d'attribution 2 :1 du groupe OPTILUME par rapport au groupe contrôle avec stratification (par centre investigateur et par traitement précédent par radiothérapie (oui/non) et nombre de traitements précédents par dilatation ( $< 5$  vs 5)) en utilisant des blocs permutés de manière aléatoire (taille des blocs non indiquée). Il n'y a pas d'information sur la méthode de dissimulation de la séquence d'attribution.

Dans le groupe OPTILUME, la sténose était pré-dilatée afin d'obtenir une lumière urétrale d'au moins 20 F par dilatation avec ballonnet nu ou DVIU. Les patients étaient ensuite traités par OPTILUME.

Les patients du groupe contrôle étaient pris en charge par traitement endoscopique standard déterminé par le médecin et pouvant être une dilatation par dilateur rigide, une DVIU, une dilatation par ballonnet nu ou une combinaison de dilatation par dilateur rigide et de dilatation par ballonnet nu.

<sup>9</sup> Elliott SP, Coutinho K, Robertson KJ, D'Anna R, Chevli K, Carrier S, et al. One-Year Results for the ROBUST III Randomized Controlled Trial Evaluating the Optilume Drug-Coated Balloon for Anterior Urethral Strictures. J Urol. 2022;207(4):866-875.

<sup>10</sup> VanDyke ME, Morey AF, Coutinho K, Robertson KJ, D'Anna R, Chevli K, et al. Optilume drug-coated balloon for anterior urethral stricture: 2-year results of the ROBUST III trial. BJUI Compass. 2023 ;18;5(3):366-373.

<sup>11</sup> European Network for Health Technology Assessment. Optilume urethral drug-coated balloon. JCAMD001 Assessment report. Joint Clinical Assessment. Diemen EUnetHTA 21; 2023. [EUnetHTA-21-JCAMD001-optilume-assessment-report-v1.1.pdf](#) [consulté le 07/10/2024].

Après 6 mois de suivi, le protocole prévoyait un cross-over pour les patients du groupe contrôle en cas d'échec du traitement endoscopique effectué (diagnostiqué par un diamètre luminal < 12 F, des symptômes récidivants et un débit urinaire diminué). Le cross-over pouvait être un traitement par OPTILUME ou tout autre traitement disponible. Ces patients étaient considérés comme sortis d'étude, sauf pour l'analyse de la sécurité.

Le critère de jugement principal était double :

- Efficacité : supériorité du taux d'absence de sténose à 6 mois dans le groupe OPTILUME par rapport au groupe contrôle, mesuré par la possibilité de passage atraumatique d'un cystoscope flexible de 16F ou d'un cathéter (*rubber catheter*) de 14 F ;
- Sécurité : absence à 3 mois d'événements indésirables graves liés au dispositif ou à l'intervention, y compris une fistule urétrale, une incontinence urinaire d'effort de novo non résolue ou une rupture urétrale.

Des critères de jugement secondaires hiérarchisés, avec contrôle du risque alpha, étaient définis :

1. Délai avant échec du traitement à 6 mois (évaluation par la méthode Kaplan-Meier) ;
2. Changement du débit urinaire maximal (Qmax) à 6 mois ;
3. Taux de répondeurs au traitement : amélioration de 50 % du score IPSS à 12 mois.

Les critères suivants étaient également évalués :

- Changement du Qmax moyen ;
- Changement du score IPSS ;
- Taux de rétention urinaire nécessitant un sondage urinaire à 6 mois ;
- Changement du score qualité de vie de l'IPSS ;
- Paramètres de la procédure : durée d'intervention, durée de traitement, délai jusqu'à guérison ;
- Délai avant échec du traitement à 12, 24, 36, 48 et 60 mois de suivi.

## Résultats

Au total, 127 patients ont été inclus et randomisés :

- Groupe OPTILUME n = 79 ;
- Groupe contrôle n = 48.

| Caractéristiques des patients inclus                      | OPTILUME n = 79                                                                       | Contrôle n = 48                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Âge (années ; moyenne ± écart type)                       | 58,7 ± 15,5                                                                           | 60,6 ± 16,0                                                                                     |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> ; moyenne ± écart type)            | 30,5 ± 6,7 (n = 76)                                                                   | 28,9 ± 6,9                                                                                      |
| <b>Antécédents</b>                                        |                                                                                       |                                                                                                 |
| Incontinence (n/N, %)                                     | 2/79 (2,5%)                                                                           | 4/48 (8,3%)                                                                                     |
| Troubles urinaires (n/N, %)                               | 79/79 (100%)                                                                          | 48/48 (100%)                                                                                    |
| Pathologie de la vessie (n/N, %)                          | 14/79 (17,7%)                                                                         | 6/48 (12,5%)                                                                                    |
| <b>Caractéristiques de la sténose traitée</b>             |                                                                                       |                                                                                                 |
| Étiologie (n/N, %)                                        | latrogénique n = 21/78 (26,9%)<br>Idiopathique n = 43/78 (55,1%)<br>Traumatique n = 0 | latrogénique n = 16/47 (34,0%)<br>Idiopathique n = 22/47 (46,8%)<br>Traumatique n = 2/47 (4,3%) |
| Localisation (n/N, %)                                     | Bulbaire n = 71/79 (89,9%)<br>Pénienne n = 8/79 (10,1%)                               | Bulbaire n = 45/47 (95,7%)<br>Pénienne n = 2/47 (4,3%)                                          |
| Nombre d'interventions antérieures (moyenne ± écart type) | 3,2 ± 1,64                                                                            | 4,3* ± 7,5                                                                                      |

\* un patient avec 53 dilatations antérieures. En excluant ce patient, le nombre moyen d'interventions antérieures est de 3,3.

Le tableau ci-dessous détaille la technique de pré-dilatation de la sténose utilisée pour les patients du groupe OPTILUME et le nombre de patients du groupe contrôle traités par les différents traitements endoscopiques standards dans cette étude.

| n/N, %                        | Groupe OPTILUME<br>Prédilatation | Groupe contrôle<br>Traitement endoscopique standard |
|-------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Cathéter à ballon nu          | 72/79 (92,4%)                    | 27/48 (56,3%)                                       |
| DVIU                          | 3/79 (5,1%)                      | 12/48 (25,0%)                                       |
| DVIU + cathéter à ballon nu*  | 4/79 (2,5%)                      | -                                                   |
| Dilatateur rigide             | -                                | 8/48 (16,7%)                                        |
| Dilatateur rigide + ballon nu | -                                | 1/48 (2,1%)                                         |

\* Technique ne faisant pas partie des différents traitements endoscopiques considérés comme standards dans l'étude.

Les résultats inhérents au critère de jugement principal sont présentés dans le tableau ci-dessous :

|                                                                             | OPTILUME n = 79 | Contrôle n = 48 | Différence des risques<br>[IC95%], p |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|--------------------------------------|
| <b>Efficacité : taux d'absence de sténose à 6 mois (ITT)</b>                | 50/67 (74,6%)   | 11/41* (26,8%)  | 44,4%** [27,6%, 61,1%],<br>< 0,0001  |
| <b>Efficacité : taux d'absence de sténose à 6 mois (PP)</b>                 | 48/65 (73,8%)   | 11/41 (26,8%)   | 47,0% [27,8%, 66,3%]                 |
| <b>Sécurité : EI graves liés au dispositif ou à l'intervention à 3 mois</b> | 0               | 0               | /                                    |

\* 12/48 (25%) patients du groupe contrôle ont fait un cross-over vers le groupe OPTILUME avant 6 mois. Ils sont considérés comme un échec pour ce critère de jugement dans le groupe de traitement initial. \*\* Différence estimée avec imputation multiple des données manquantes.

Une analyse de sensibilité (prévue *a priori* dans le protocole d'étude) a été réalisée en utilisant cinq méthodes de remplacement des données manquantes<sup>12</sup>. Cette analyse rapporte des résultats qui vont dans le même sens que ceux de l'analyse primaire du taux d'absence de sténose à 6 mois (ITT).

Concernant les critères de jugement secondaires :

- Délai avant échec du traitement à 6 mois : les données chiffrées à 6 mois ne sont pas décrites dans le rapport d'étude. Le rapport européen décrit les résultats à 12 mois et sont présentés dans le tableau ci-dessous. Des courbes de Kaplan-Meier sont néanmoins fournies dans le rapport d'étude et ne se croisent pas.
- Les résultats inhérents aux autres critères de jugement secondaires sont présentés dans les tableaux ci-dessous :

<sup>12</sup> Méthodes de remplacement des données manquantes utilisées pour l'analyse de sensibilité : données observées uniquement, imputation selon le pire scénario : données manquantes du groupe OPTILUME considérées comme des échecs et celles du groupe contrôle comme des succès, dernière cystoscopie observée reportée, statut répondeur IPSS à 6 mois : les patients avec cystoscopie manquante à 6 mois et une amélioration de l'IPSS  $\geq 50\%$  à 6 mois sont considérés comme des succès et ceux avec une amélioration de l'IPSS  $< 50\%$  à 6 mois sont considérés comme des échecs ; les patients sans donnée d'IPSS à 6 mois sont censurés pour cette analyse, statut répondeur IPSS à la dernière visite : les patients avec cystoscopie manquante à 6 mois et une amélioration de l'IPSS  $\geq 50\%$  lors de leur dernière visite avant 6 mois sont considérés comme des succès et ceux avec une amélioration de l'IPSS  $< 50\%$  à 6 mois sont considérés comme des échecs ; les patients sans résultats d'IPSS sont censurés pour cette analyse.

| Critères de jugement secondaires                                                                                                        | OPTILUME n = 79                                      | Contrôle n = 48                                      | Résultats d'analyse                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Délai avant échec du traitement à 12 mois : % de patients sans ré-intervention                                                          | 83,2%                                                | 21,7%                                                | p (log-rank) <0,0001                                                       |
| Changement du Qmax à 6 mois, ml/s (moyenne ± écart type ; n)                                                                            | État initial : 7,6 ± 3,4<br>6 mois : 16,6 ± 8,9 (67) | État initial : 7,4 ± 3,5<br>6 mois : 11,1 ± 7,6 (44) | Différence moyenne +4,78*<br>IC 90% [1,94, 7,61],<br>p unilatéral = 0,0031 |
| Taux de répondeurs à 12 mois : définis comme étant les patients avec une amélioration ≥ 50% du score IPSS par rapport à l'état initial) | 59,6%<br>IC90% [49,9% ; 69,3%]                       | Données non fournies dans le rapport                 |                                                                            |

\* Différence estimée avec imputation multiple des données manquantes.

Cette étude contrôlée randomisée montre une différence statistiquement significative du taux d'absence de sténose à 6 mois post-intervention en faveur du traitement avec OPTILUME et pré-dilatation par rapport aux traitements endoscopiques standards (Différence des risques = 44,4% ; [27,6%, 61,1%] ;  $p < 0,0001$ ). Aucun évènement indésirable grave n'a été observé à 90 jours post-opératoire. Cependant, des limites méthodologiques restreignent l'interprétation des résultats.

L'analyse européenne souligne les éléments suivants :

- Étude interventionnelle prospective, incluant 127 patients, avec un suivi à court terme et hypothèse précisée a priori ;
- Concernant la randomisation, il n'y a pas d'information sur la taille des blocs de permutation prévus pour la stratification, ni sur la méthode de dissimulation de la séquence d'attribution ;
- Aveugle du patient uniquement ;
- Objectif principal prévu en analyse de supériorité ;
- Pas de différences majeures entre les groupes à l'état initial ;
- Le risque de biais global (évalué avec l'échelle RoB 2.0) est évalué comme élevé pour tous les critères de jugement ;
- Les résultats sont décrits uniquement avec des données descriptives pour plusieurs critères de jugement ;
- Résultats descriptifs sauf pour le taux d'absence de sténose et de réintervention à 12 mois et le changement de Qmax à 6 mois ;
- 25% des patients du groupe contrôle ont fait un cross-over vers le groupe OPTILUME avant 6 mois de suivi, alors que le protocole prévoyait un cross-over possible à partir de 6 mois ;
- Résultats statistiquement significatifs en faveur du groupe Pré-dilatation + OPTILUME sur le critère de jugement "absence de resténose à 6 mois" (CJP) ;
- Les 4 analyses de sensibilité (mesure de l'impact des données manquantes, prévues a priori) vont dans le même sens l'analyse primaire ;
- Aucun critère de jugement unique n'est communément admis/approuvé pour définir la récurrence de sténose urétrale ;
- Étude menée en Amérique du Nord, et non en Europe, population similaire à celle définie par les PICO, localisation des sténoses principalement bulbaire ;
- Le traitement par OPTILUME prévoyait systématiquement une pré-dilatation, ce qui n'est pas la pratique standard selon les instructions d'utilisation ;
- La majorité des patients ont eu au moins 3 traitements endoscopiques avant le traitement par OPTILUME ;
- Le comparateur n'est pas ceux identifiés dans les PICO.

- D'autres limites sont également à noter :
  - Pertinence clinique du calcul du nombre de sujets nécessaires non argumentée ;
  - Le protocole prévoyait une pré-dilatation systématique, alors que les instructions d'utilisation le recommandent uniquement pour les sténoses de taille conséquente ou difficiles à traverser.

## Résumé des données des études ROBUST I, ROBUST II et ROBUST III

|                                                              | ROBUST I                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | ROBUST II                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | ROBUST III                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Méthodologie</b>                                          | Simple bras en ouvert, multicentrique à recueil prospectif des données                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Simple bras en ouvert, multicentrique à recueil prospectif des données                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Comparative randomisée, multicentrique en simple aveugle (patient) à recueil prospectif des données                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Nombre de centres</b>                                     | 4 centres en Amérique du Sud                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 5 centres aux États-Unis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 22 centres aux États-Unis et au Canada                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Nombre de patients inclus</b>                             | 53                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 16                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Groupe OPTILUME n = 79<br>Groupe contrôle n = 48                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Caractéristiques (n/N, % ou moyenne ± écart type ; N)</b> | <p>Longueur de sténose : 0,9 ± 0,5cm (53)</p> <p>Proportion sténoses ≥ 2cm : 1/53 (1,9%)</p> <p>Dilatations antérieures : 1,7 ± 0,8 (53)</p> <p><b>Étiologie :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Idiopathique : 2/53 (3,8%)</li> <li>– Iatrogénique : 24/53 (45,3%)</li> <li>– Traumatique : 27/53 (50,9%)</li> </ul> <p>Rétention urinaire à l'état initial : 27/53 (50,9%)</p> <p>Pré-dilatation : 53/53 (100%)</p> | <p>Longueur de sténose : 2,1 ± 0,7cm (16)</p> <p>Proportion sténoses ≥ 2cm : 13/16 (81,3%)</p> <p>Dilatations antérieures : 4,1 ± 4,9 (16)</p> <p><b>Étiologie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Idiopathique : 11/16 (68,8%)</li> <li>– Iatrogénique : 2/16 (12,5%)</li> <li>– Traumatique : 3/16 (18,8%)</li> </ul> <p>Rétention urinaire à l'état initial : 1/16 (6,3%)</p> <p>Pré-dilatation : 7/16 (43,8%)</p> | <p><b>Groupe OPTILUME :</b></p> <p>Longueur de sténose : 1,6 ± 0,8cm (79)</p> <p>Proportion sténoses ≥ 2cm : 36/79 (45,6%)</p> <p>Dilatations antérieures : 3,2 ± 1,6 (79)</p> <p>Localisation anatomique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Bulbaire 71/79 (89,9%)</li> <li>– Pénienne 8/79 (10,1%)</li> </ul> <p><b>Étiologie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Idiopathique : 42/78 (53,8%)</li> <li>– Iatrogénique : 21/78 (26,9%)</li> <li>– Traumatique : 14/78 (17,9%)</li> <li>– Inflammatoire : 1/78 (1,3%)</li> </ul> <p>Rétention urinaire à l'état initial : 26/79 (32,9%)</p> <p>Pré-dilatation : 79/79 (100%)</p> <p>Radiation avant l'étude : 9/79 (11,4%)</p> |
| <b>Taux de répondeurs</b>                                    | À 6 mois : 75% (36/48)<br>À 1 an : 76% (35/46)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | À 6 mois : 73% (11/15)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | À 6 mois : 75% (50/67)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Scope IPSS (moyenne ± écart type ; n)</b>                 | <p>État initial : 25,2 ± 4,5 (n=53)</p> <p>3 mois : 6,1 ± 7,6 (n=51)</p> <p>6 mois : 4,6 ± 5,1 (n=45)</p> <p>1 an : 4,5 ± 3,9 (n=40)</p> <p>2 ans : 6,9 ± 7,7 (n=38)</p> <p>3 ans : 5,5 ± 6,9 (n=33)</p>                                                                                                                                                                                                                             | <p>État initial : 18,4 ± 4,9 (n=16)</p> <p>3 mois : 7,5 ± 6,4 (n=16)</p> <p>6 mois : 7,0 ± 6,7 (n=14)</p> <p>1 an : 6,0 ± 6,1 (n=9)</p> <p>2 ans : 4,2 ± 4,1 (n=9)</p> <p>3 ans : 4,9 ± 3,5 (n=8)</p>                                                                                                                                                                                                                              | <p>État initial : 22,0 ± 6,8 (n=79)</p> <p>3 mois : 7,2 ± 5,5 (n=73)</p> <p>6 mois : 7,9 ± 5,6 (n=69)</p> <p>1 an : 8,3 ± 7,0 (n=59)</p> <p>2 ans : 8,3 ± 5,7 (n=59)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Nombre d'EI sévère lié au traitement à 90 jours</b>       | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

### 4.1.1.3 Événements indésirables

## Événements indésirables des essais cliniques

### Étude ROBUST I

Les événements indésirables survenus dans l'étude ROBUST I sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra).

### Étude ROBUST II

Les événements indésirables survenus dans l'étude ROBUST II sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra).

### Étude ROBUST III

Les événements indésirables survenus dans l'étude ROBUST III sont présentés dans les tableaux ci-dessous.

|                                                          | OPTILUME                |                                                                  | Contrôle                |                                                                  |
|----------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------|
|                                                          | Nombre d'événements (n) | Nombre de patients avec événement / patients randomisés (n/N, %) | Nombre d'événements (n) | Nombre de patients avec événement / patients randomisés (n/N, %) |
| <b>Tout événement indésirable</b>                        | 182                     | 58/79 (73,4%)                                                    | 89                      | 39/48 (81,3%)                                                    |
| Dont événements indésirables non graves                  | 170                     | 58/79 (73,4%)                                                    | 81                      | 38/48 (79,2%)                                                    |
| Dont événements indésirables graves                      | 12                      | 11/79 (13,9%)                                                    | 8                       | 8/48 (16,7%)                                                     |
| <b>Événements indésirables graves liés au traitement</b> | 2                       | 2/79 (2,5%)                                                      | 2                       | 2/48 (4,2%)                                                      |
| Dont événements indésirables graves liés au dispositif   | 1*                      | 1/79 (1,3%)                                                      | 0                       | 0/48 (0,0%)                                                      |
| Dont événements indésirables graves liés à la procédure  | 1                       | 1/79 (1,3%)                                                      | 2                       | 2/48 (4,2%)                                                      |

\*L'événement indésirable grave lié à OPTILUME est une infection des voies urinaires.

| Événements indésirables liés au traitement survenus pendant l'étude   | OPTILUME                |                                                                  | Contrôle                |                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------|
|                                                                       | Nombre d'événements (n) | Nombre de patients avec événement / patients randomisés (n/N, %) | Nombre d'événements (n) | Nombre de patients avec événement / patients randomisés (n/N, %) |
| <b>Troubles urinaires et rénaux</b>                                   | 19                      | 16/79 (20,3%)                                                    | 6                       | 5/48 (10,4%)                                                     |
| <b>Complications liées à la procédure, blessure et empoisonnement</b> | 11                      | 11/79 (13,9%)                                                    | 3                       | 2/48 (4,2%)                                                      |
| <b>Infections</b>                                                     | 7                       | 6/79 (7,6%)                                                      | 2                       | 2/48 (4,2%)                                                      |
| <b>Troubles du système reproducteur et des seins</b>                  | 6                       | 5/79 (6,3%)                                                      | 1                       | 1/48 (2,1%)                                                      |

| Évènements indésirables liés au traitement survenus pendant l'étude | OPTILUME                |                                                                  | Contrôle                |                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------|
|                                                                     | Nombre d'évènements (n) | Nombre de patients avec évènement / patients randomisés (n/N, %) | Nombre d'évènements (n) | Nombre de patients avec évènement / patients randomisés (n/N, %) |
| Troubles généraux                                                   | 0                       | 0/79                                                             | 2                       | 2/48 (4,2%)                                                      |
| Troubles biologiques nécessitant investigation                      | 2                       | 1/79 (1,3%)                                                      | 0                       | 0/48                                                             |
| Troubles musculosquelettiques ou des tissus conjonctifs             | 0                       | 0/79                                                             | 1                       | 1/48 (2,1%)                                                      |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux                 | 1                       | 1/79 (1,3%)                                                      | 0                       | 0/48                                                             |
| Troubles vasculaires                                                | 1                       | 1/79 (1,3%)                                                      | 0                       | 0/48                                                             |

Durant la période de suivi, 2 décès ont été rapportés (groupe OPTILUME), les causes de décès ne sont pas liées au traitement (adénocarcinome du poumon et ischémie de l'intestin).

## Matéριοvigilance

Aucun évènement indésirable concernant OPTILUME ou le dispositif de gonflage ATRION n'a été déclaré dans le monde.

### 4.1.1.4 Données manquantes

Des données sur le taux de réintervention liée à une récurrence de sténose à au moins 2 ans de suivi des patients traités avec OPTILUME, comparées à celui des patients traités avec les traitements standards endoscopiques restent manquantes, afin de caractériser le taux de resténose symptomatique.

### 4.1.1.5 Bilan des données

Au total, la demande repose sur 3 recommandations de sociétés savantes, une évaluation technologique et 3 études cliniques spécifiques.

Les recommandations françaises de 2021 ne mentionnent pas les techniques par ballon couvert de paclitaxel. En revanche, les recommandations européennes et américaines mises à jour en 2023 incluent le ballon couvert de paclitaxel dans la stratégie thérapeutique parmi les options de traitement des sténoses urétrales antérieures courtes (< 3 cm) récidivantes. Les recommandations européennes précisent que ce traitement doit intervenir après au moins 2 échecs par traitements endoscopiques, chez les patients non éligibles à l'urétroplastie.

Les données spécifiques retenues reposent sur l'évaluation technologique du NICE, qui rapporte la faisabilité du traitement par OPTILUME, et sur les 3 études ROBUST.

Les études ROBUST I et II sont des études non comparatives multicentriques à recueil prospectif des données, menées sur 69 patients au total. Elles rapportent à 90 jours post-intervention, en termes de sécurité, aucune complication grave liée au traitement, et en termes d'efficacité, 85% de patients avec une amélioration du score IPSS ( $\leq 11$ ). Ces résultats sont à considérer avec précaution, notamment en raison d'une absence de comité d'adjudication indépendant des évènements indésirables, de leur faible effectif et de l'inclusion exclusive de patients avec sténose unique.

L'étude ROBUST III est une étude contrôlée randomisée multicentrique, menée sur 127 patients. Les résultats intermédiaires rapportent la supériorité du traitement par OPTILUME sur les traitements standards endoscopiques à 6 mois post-intervention en termes d'absence de récurrence de sténose (différence des risques de 44,4%, IC95% [27,6%, 61,1%],  $p < 0,0001$ ). Aucun événement indésirable grave n'est rapporté à 3 mois post-intervention. Cependant, certaines limites sont à prendre en compte : certaines informations sur la méthode de randomisation ne sont pas précisées, le risque de biais global évalué par l'échelle RoB 2.0 est élevé pour tous les critères de jugement, l'inclusion de 10% de patients avec sténoses péniennes et le cross-over prévu pour les patients du groupe contrôle après 6 mois de suivi, ce qui rend impossible l'interprétation des résultats comparatifs au-delà de cette durée.

Aucun signal de sécurité particulier (études cliniques et matériovigilance) n'a été rapporté.

#### 4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique de prise en charge des sténoses de l'urètre antérieur chez l'homme (sténoses bulbaires, péniennes, péno-bulbaires ou méatales) dépend de la localisation de la sténose, de ses dimensions (longueur, diamètre) et des symptômes provoqués.

Pour les sténoses bulbaires courtes (< 2 cm) ne provoquant pas de symptômes urinaires gênants, une simple observation est préconisée.

Les sténoses bulbaires courtes associées à des symptômes urinaires peuvent être traitées, selon les comorbidités et les souhaits du patient, par :

- Traitements endoscopiques :
  - L'urétrotomie interne endoscopique (ou urétrotomie interne à vision directe ou DVIU). À noter que l'urétrotomie à l'aveugle n'est pas recommandée. L'urétrotomie interne consiste à inciser la partie sténosée de l'urètre pour agrandir le diamètre urétral. Elle peut être pratiquée par les urologues en ambulatoire, sous anesthésie locale ;
  - La dilatation urétrale, pratiquée par l'urologue sous anesthésie locale. Elle est pratiquée avec un cathéter à ballonnet ;
- Traitement chirurgical :
  - L'urétroplastie. Il s'agit d'une intervention chirurgicale qui consiste à inciser la partie sténosée de l'urètre puis le réparer à l'aide ou non d'une greffe. Elle est pratiquée en bloc chirurgical, sous anesthésie générale ou loco-régionale.

Les sténoses longues ( $\geq 2$  cm) et/ou multiples doivent être traitées par urétroplastie.

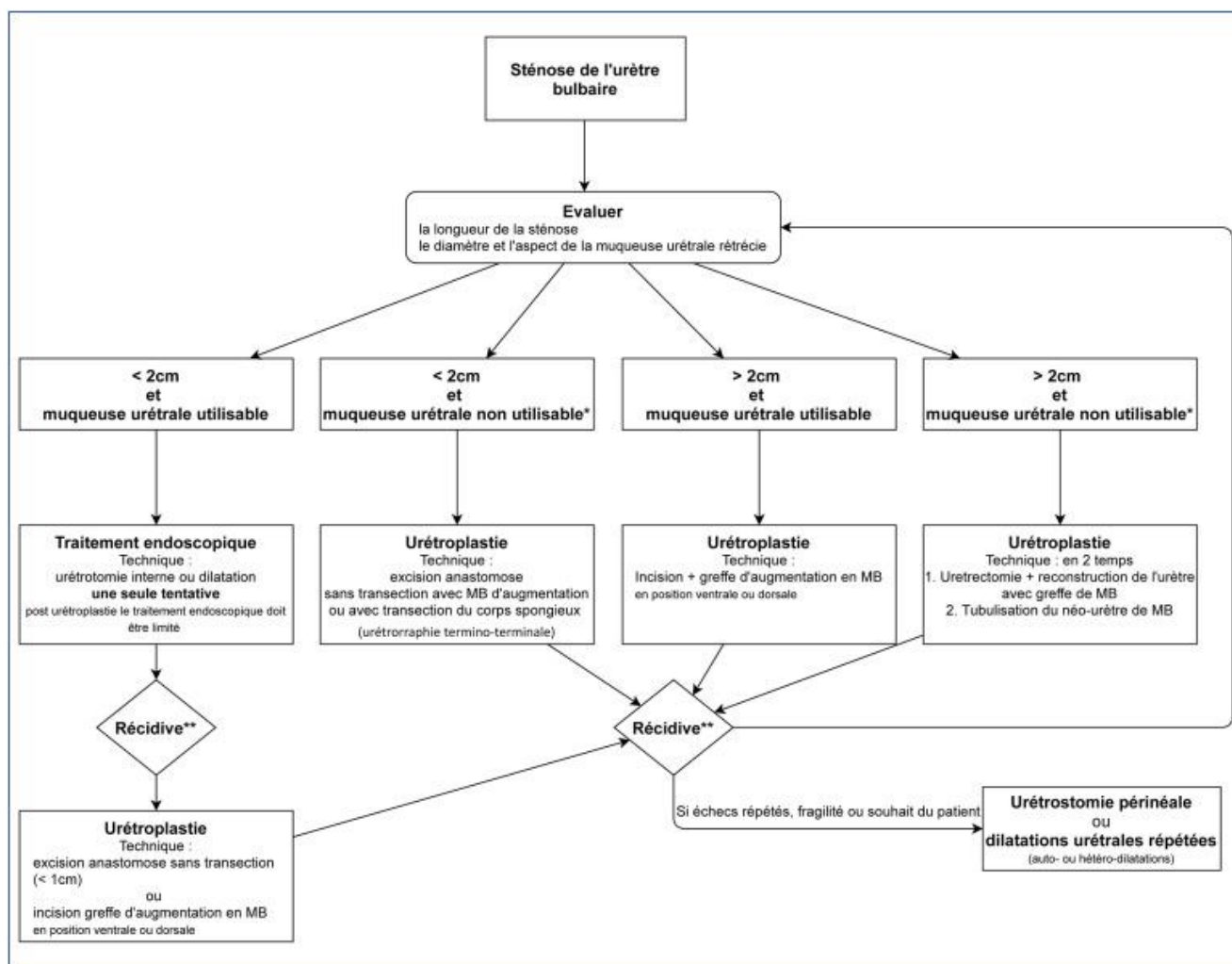
Après un premier traitement endoscopique, en cas de récurrence, les sténoses courtes et longues doivent être traitées en première intention par urétroplastie. Un second traitement endoscopique n'est pas à privilégier. Cependant, si l'urétroplastie est contre-indiquée, si le patient refuse ou si l'accès à cette intervention n'est pas possible, un second traitement endoscopique peut être proposé au patient<sup>2</sup>. L'EAU recommande de ne pas pratiquer de second traitement endoscopique si l'urétroplastie est possible.

En cas d'impossibilité de pratiquer l'urétroplastie ou en cas de délai, les patients peuvent apprendre à pratiquer l'auto-sondage intermittent<sup>2,3</sup> ou recevoir une injection de corticostéroïdes<sup>2</sup> pour stabiliser la sténose.

En dernière intention, l'urétrostomie périnéale est indiquée pour les sténoses récidivantes ou d'emblée complexes de l'urètre antérieur, ou pour plusieurs critères cliniques : l'âge avancé, les comorbidités médicales, le LSA extensif, les nombreux échecs d'urétroplasties.

Les recommandations françaises et européennes ne préconisent pas l'utilisation de stents urétraux.

L'AFU<sup>2</sup> propose un algorithme de traitement des sténoses bulbaires :



OPTILUME se positionne comme une option supplémentaire dans l'arsenal des traitements endoscopiques des sténoses urétrales récidivantes (après l'échec d'au moins un type de traitement endoscopique de première ligne).

### Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au cathéter à élution médicamenteuse OPTILUME.

## 4.2 Intérêt de sante publique

### 4.2.1 Gravité de la pathologie

La sténose urétrale chez l'homme est une pathologie bénigne correspondant à un rétrécissement de la lumière de l'urètre antérieur (du méat au sphincter strié) associé à une fibrose du corps spongieux (spongiofibrose). La sténose peut être unique ou multiple et plus ou moins étendue. Elle peut avoir

comme conséquence l'apparition progressive d'une gêne à l'évacuation de la vessie, d'envies fréquentes et urgentes d'uriner, d'infections urinaires à répétition ou un blocage urinaire.

La sténose de l'urètre peut être secondaire à une infection ou à un traumatisme local ou à la mise en place d'une sonde urétrovésicale mais le plus souvent la cause n'est pas retrouvée.

Les sténoses peuvent être (définitions du demandeur) :

- Unique : une sténose urétrale localisée à un endroit déterminé de l'urètre ;
- Tandem : deux sténoses urétrales généralement côte à côte ou à proximité l'une de l'autre ;
- Diffuse ou multi-segmentaire : plusieurs sténoses urétrales réparties sur une grande partie de l'urètre, souvent appelées "sténose pan urétrale".

Les sténoses de l'urètre antérieur (environ 92%) sont plus fréquentes que les sténoses de l'urètre postérieur (environ 8%)<sup>13</sup>. Les principales sténoses de l'urètre antérieur se situent dans l'urètre bulbaire (environ 47%) et l'urètre pénien (environ 31%).

Selon les recommandations européennes, une sténose urétrale est considérée comme récidivante près l'échec d'au moins une intervention précédente (urétrotomie endoscopique, dilatation urétrale ou urétroplastie).

En l'absence de traitement ou en cas d'échec, il existe un risque de dégradation progressive du fonctionnement de la vessie puis des reins (insuffisance rénale), de blocage complet des urines (rétention) ou d'infection urinaire.

**La sténose urétrale peut être à l'origine d'une dégradation marquée de la qualité de vie.**

#### 4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

Il n'existe pas de données épidémiologiques françaises récentes concernant les sténoses urétrales chez les hommes. Les recommandations françaises indiquent que la prévalence varie selon les conditions socio-économiques, sur la base des différences d'étiologie des sténoses (les causes inflammatoires restent majoritaires dans les pays à faible revenu alors que les causes iatrogènes et traumatiques dominent dans les pays à haut revenu)<sup>2</sup>.

Une étude américaine a évalué le taux d'incidence des sténoses urétrales chez les hommes à 0,9% en 2001<sup>14</sup>.

L'incidence des sténoses urétrales symptomatiques (en considérant la dilatation de l'urètre, l'urétrotomie et l'urétroplastie comme un bon indicateur de l'existence d'une telle pathologie) est estimée à 19 398 personnes par an en France, selon les données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) de 2023.

Le tableau ci-dessous récapitule le nombre de séjours (hospitaliers et ambulatoires) codés avec au moins un acte de dilatation de l'urètre ou d'urétrotomie de 2019 à 2023<sup>15</sup> :

|                                                              | 2019  | 2020  | 2021  | 2022  | 2023  |
|--------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| <b>JEAD001 Dilatation de sténose de l'urètre à l'aveugle</b> | 5 905 | 5 426 | 5 738 | 5 786 | 6 232 |

<sup>13</sup> Palminteri E, Berdondini E, Verze P, De Nunzio C, Vitarelli A, Carmignani L. Contemporary urethral stricture characteristics in the developed world. *Urology*. 2013;81(1):191-6. Epub 2012 Nov 13.

<sup>14</sup> Anger JT, Buckley JC, Santucci RA, Elliott SP, Saigal CS; Urologic Diseases in America Project. Trends in stricture management among male Medicare beneficiaries: underuse of urethroplasty? *Urology*. 2011;77(2):481-5. Epub 2010 Dec 18.

<sup>15</sup> ATIH. Scansante - MCO actes CCAM par établissement au niveau national. [MCO actes CCAM par établissements \(Open CCAM\) | Stats ATIH \(scansante.fr\)](#) [consulté le 19/07/2024]

|                                                                                     |               |               |               |               |               |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| <b>JEPE002 Urétrotomie, par endoscopie</b>                                          | 12 684        | 11 058        | 11 970        | 11 869        | 11 900        |
| <b>Total des séjours avec traitement endoscopique</b>                               | <b>18 589</b> | <b>16 484</b> | <b>17 708</b> | <b>17 655</b> | <b>18 132</b> |
| <b>JEMA010 Plastie de l'urètre antérieur par lambeau libre</b>                      | 200           | 235           | 291           | 407           | 575           |
| <b>JEMA007 Plastie de l'urètre antérieur par lambeau pédiculé</b>                   | 156           | 114           | 157           | 159           | 159           |
| <b>JEMA015 Plastie de l'urètre antérieur après mise à plat</b>                      | 87            | 75            | 85            | 105           | 108           |
| <b>JEFA008 Résection-anastomose de l'urètre antérieur, par abord pénoscrotal</b>    | 14            | 11            | 15            | 17            | /             |
| <b>JEFA011 Résection-anastomose de l'urètre bulbaire, par abord périnéal</b>        | 66            | 49            | 62            | 70            | 86            |
| <b>Total des séjours avec traitement par urétroplastie</b>                          | <b>523</b>    | <b>484</b>    | <b>610</b>    | <b>758</b>    | <b>928</b>    |
| <b>JELE0020 Pose d'une endoprothèse de l'urètre, par endoscopie</b>                 | 404           | 314           | 321           | 333           | 256           |
| <b>JEKE001 Changement d'une endoprothèse de l'urètre, par endoscopie</b>            | 113           | 118           | 131           | 87            | 82            |
| <b>Total de séjours avec pose d'endoprothèse urétrale, temporaire ou définitive</b> | <b>517</b>    | <b>432</b>    | <b>452</b>    | <b>420</b>    | <b>338</b>    |
| <b>TOTAL</b>                                                                        | <b>19 629</b> | <b>17 764</b> | <b>18 770</b> | <b>18 833</b> | <b>19 398</b> |

Compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID-19, les données portant sur l'année 2020 sont à prendre en compte avec précaution. Elles sont donc données uniquement à titre informatif.

Le taux de récurrence de sténose après traitement endoscopique varie entre 8 et 77% pour la technique de DVIU et entre 36 et 92% pour la technique de dilatation. Par ailleurs, un taux de récurrence de près de 100% est rapporté après 3 traitements endoscopiques<sup>11</sup>.

### 4.2.3 Impact

Le cathéter OPTILUME répond à un besoin déjà couvert par les dispositifs de dilatation nus, les cathéters d'urétrotomie et les techniques d'urétroplastie.

#### Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la dégradation de la qualité de vie induite par les sténoses urétrales chez l'homme et de l'amélioration clinique apportée par OPTILUME, celui-ci 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 d'OPTILUME sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes : Traitement des symptômes urinaires gênants associés à une sténose récidivante

de l'urètre antérieur ( $\leq 3$  cm) chez l'homme adulte après échec d'un traitement endoscopique de première ligne, en cas de contre-indication ou de refus de l'urétroplastie par le patient.

## 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 d'utilisation et de prescription

La procédure de dilatation avec OPTILUME est réalisée par un chirurgien urologue.

La durée recommandée pour le gonflage du ballonnet est de 5 minutes. L'utilisation d'un dispositif de gonflage du ballonnet avec manomètre est recommandée afin de garantir le réglage adéquat de la pression du ballonnet.

Le ballonnet à élution médicamenteuse doit être manipulé sous visualisation directe, soit par cystoscopie, soit sous guidage radiographique.

L'utilisation de plusieurs dispositifs OPTILUME chez le même patient est possible en cas de lésions longues ou multiples. Chaque segment doit être traité au moins une fois avec un ballon neuf et il est recommandé de minimiser le chevauchement des segments traités.

L'utilisation d'un ballonnet OPTILUME peut nécessiter une pré-dilatation urétrale de la sténose cible, au moyen de la méthode de préparation appropriée et déterminée par le médecin prescripteur (ballonnet de dilatation non enduit ou urétrotomie interne sous contrôle visuel) avant l'utilisation du cathéter à ballonnet à élution médicamenteuse OPTILUME.

L'utilisation du ballonnet OPTILUME est réservée à des opérateurs ayant l'expérience des techniques de la dilatation urétrale par ballonnet, et justifiant d'une formation spécifique à l'utilisation des ballonnets à élution de principe actif.

Le médecin prescripteur doit mettre en balance les avantages médicaux potentiels du cathéter à ballonnet à élution médicamenteuse OPTILUME et ses risques génotoxiques et pour la reproduction.

## 6. Amélioration du Service attendu (ASA)

### 6.1 Comparateurs retenus

Les comparateurs retenus sont les traitements endoscopiques standards des sténoses de l'urètre antérieur chez l'homme (urétrotomie interne endoscopique et dilatation urétrale).

### 6.2 Niveau d'ASA

Les données cliniques fournies rapportent une efficacité supérieure d'OPTILUME (avec pré-dilatation) par rapport aux traitements endoscopiques standards des sténoses de l'urètre antérieur chez l'homme en termes d'absence de sténose à 6 mois. Par ailleurs, aucun signal de sécurité majeur n'est apparu.

**La Commission s'est prononcée pour une amélioration mineure du Service attendu (ASA IV) d'OPTILUME par rapport aux traitements endoscopiques standards des sténoses de l'urètre antérieur chez l'homme adulte.**

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

Lors du renouvellement d'inscription, la Commission réévaluera l'intérêt d'OPTILUME au vu des résultats à long terme de l'étude ROBUST III. La Commission attend notamment les résultats relatifs au taux de récurrence de sténose et au taux de réintervention pour récurrence de sténose à au moins 2 ans de suivi. À cette fin, le demandeur devra fournir les résultats les plus récents issus des analyses intermédiaires annuelles prévues au protocole, le cas échéant, ainsi que de l'analyse finale à 5 ans de suivi.

## 8. Durée d'inscription proposée

3 ans

## 9. Population cible

La population cible est celle des hommes adultes ayant des symptômes urinaires gênants associés à une sténose récidivante de l'urètre antérieur ( $\leq 3$  cm) et qui ont déjà eu un traitement endoscopique de première ligne, pour qui l'urétroplastie est contre-indiquée ou ceux ayant refusé l'urétroplastie, et susceptibles de bénéficier d'un traitement par OPTILUME.

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.

Aucune donnée épidémiologique récente n'est disponible dans l'indication retenue. La population cible ne peut être estimée avec précision.

L'incidence des sténoses urétrales symptomatiques (en considérant la dilatation de l'urètre, l'urétrotomie et l'urétroplastie comme un bon indicateur de l'existence d'une telle pathologie) est estimée à 19 398 personnes par an en France, selon les données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) de 2023 (cf. paragraphe 4.2.2 Épidémiologie de la pathologie).

**La population cible est de l'ordre de 19 400 patients par an.**

# Annexes

## Annexe 1. Données cliniques

|                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Référence                | Étude ROBUST III<br>VanDyke ME, Morey AF, Coutinho K, Robertson KJ, D'Anna R, Chevli K, et al. Optilume drug-coated balloon for anterior urethral stricture: 2-year results of the ROBUST III trial. BJUI Compass. 2023 18;5(3):366-373.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Type de l'étude          | Étude contrôlée randomisée, multicentrique en simple aveugle (patient)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Date et durée de l'étude | Début des inclusions : 19 juillet 2019.<br>Inclusion du dernier patient pour les résultats à 2 ans : 6 novembre 2019.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Objectif de l'étude      | Évaluer la supériorité de l'efficacité d'OPTILUME par rapport aux traitements endoscopiques et évaluer la sécurité des différents traitements.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Méthode</b>           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Critères de sélection    | <p><b>Critères d'inclusion :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Homme <math>\geq 18</math> ans ;</li> <li>– Sténose urétrale antérieure <math>\leq 3</math> cm simple, en tandem ou diffuse ;</li> <li>– Diamètre luminal <math>&lt; 12F</math> ;</li> <li>– En échec d'au moins 2 traitements endoscopiques précédents,</li> <li>– Symptomatique ;</li> <li>– Score IPSS <math>\geq 11</math> ;</li> <li>– Débit urinaire maximal <math>&lt; 15\text{ml/s}</math>.</li> </ul> <p><b>Critères d'exclusion :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Antécédents de réactions d'hypersensibilité au paclitaxel, prenant des médicaments susceptibles d'avoir une interaction négative avec le paclitaxel, atteints de tumeurs solides et présentant un nombre de neutrophiles de base <math>&lt; 1500</math> cellules/mm<sup>3</sup> ou patients atteints de sarcome de Kaposi lié au SIDA et présentant un nombre de neutrophiles de base <math>&lt; 1000</math> cellules/mm<sup>3</sup>.</li> <li>– Cathéter supra pubien à domicile depuis plus de 3 mois au total avant l'inclusion.</li> <li>– Sténose dilatée ou incisée au cours des 6 dernières semaines</li> <li>– Prostate anormale rendant le cathétérisme difficile, un faux passage urétral ou une fistule.</li> <li>– Symptômes mictionnels obstructifs non directement attribuables à la sténose, à la discrétion du médecin.</li> <li>– Hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) ou d'une BNC non traitée et non résolue.</li> <li>– Incontinence urinaire d'effort (IUE) non traitée.</li> <li>– Antécédents de cystite radique</li> <li>– Carcinome de l'urètre, de la vessie ou de la prostate au cours des 2 dernières années.</li> <li>– Passage actif de calculs rénaux, vésicaux, urétraux ou urétéraux au cours des 6 dernières semaines ou crainte de passage de calculs dans les 6 prochaines semaines à la discrétion de l'investigateur</li> <li>– Insuffisance rénale chronique et traitement par hémodialyse</li> <li>– Diagnostic d'hyperactivité vésicale au cours des 6 derniers mois.</li> <li>– Utilisation d'alpha-bloquants, de médicaments contre l'hyperactivité vésicale, d'anti-convulsivants et des antispasmodiques lorsque la dose n'est pas stable</li> <li>– Sphincter urinaire artificiel ou de stent(s) dans l'urètre ou la prostate.</li> <li>– Vessie neurogène connue, anomalies du sphincter ou mauvaise fonction du muscle détroisor</li> <li>– Lichen scléreux ou de sténose due à une balanite xérotique oblitérante</li> <li>– Réparation antérieure d'un hypospadias</li> <li>– Infection active du système urinaire</li> <li>– Diabète actuel non contrôlé ou signes de mauvaise cicatrisation des plaies dus au diabète.</li> <li>– Hématurie.</li> </ul> |
| Cadre et lieu de l'étude | 21 centres aux États-Unis et 1 centre au Canada                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Produits étudiés         | <ul style="list-style-type: none"> <li>– OPTILUME + pré-dilatation</li> <li>– Groupe contrôle : traitement endoscopique standard déterminé par le médecin traitant</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

|                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |  |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
|                                             | Le groupe contrôle pouvait être traité par traitements endoscopiques incluant des dilata-tions en série avec des sondes urétrales, l'urétrotomie, la dilatation par ballonnet nu ou une combinaison de ces différentes techniques.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |  |
| <b>Critère de jugement princi-pal</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Efficacité : supériorité du taux d'absence de sténose à 6 mois dans le groupe OPTILUME par rapport au groupe contrôle, mesuré par la possibilité de passage atraumatique d'un cystoscope flexible de 16F ou d'un cathéter (<i>rubber catheter</i>) de 14 F ;</li> <li>– Sécurité : absence à 3 mois d'événements indésirables graves liés au dispositif ou à l'intervention, y compris une fistule urétrale, une incontinence urinaire d'effort <i>de novo</i> non résolue ou une rupture urétrale.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |  |
| <b>Critère(s) de jugement secondaire(s)</b> | <p><b>Hiérarchisés, avec contrôle du risque alpha :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Délai avant échec du traitement à 6 mois (évaluation par la méthode Kaplan-Meier) ;</li> <li>– Changement du débit urinaire maximal (Qmax) à 6 mois ;</li> <li>– Taux de répondeurs au traitement : amélioration de 50 % du score IPSS à 12 mois.</li> </ul> <p><b>Non hiérarchisés :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Changement du Qmax moyen ;</li> <li>– Changement du score IPSS ;</li> <li>– Taux de rétention urinaire nécessitant un sondage urinaire à 6 mois ;</li> <li>– Changement du score qualité de vie de l'IPSS ;</li> <li>– Paramètres de la procédure : durée d'intervention, durée de traitement, délai jusqu'à guérison ;</li> <li>– Délai avant échec du traitement à 12, 24, 36, 48 et 60 mois de suivi.</li> </ul>                    |  |  |
| <b>Taille de l'échantillon</b>              | Le calcul du nombre de sujets nécessaires se base sur une différence de 32% entre les groupes (taux de succès de 40% dans le groupe contrôle et de 72% dans le groupe OPTILUME), avec une puissance de 90% et un risque alpha unilatéral de 0,025. Au total, 126 patients devaient être inclus.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |  |
| <b>Méthode de randomisation</b>             | <p>Les patients éligibles ont été randomisés selon une répartition 2:1 entre groupe OPTILUME et groupe contrôle, stratifiés par centre investigateur et par traitement précé-dent par radiothérapie (oui/non) et nombre de traitements endoscopiques antérieurs par dilatation (&lt;5 vs 5) en utilisant des blocs permutés de manière aléatoire (taille de blocs non précisée).</p> <p>Les patients randomisés étaient en aveugle par rapport au traitement jusqu'à 6 mois.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |  |
| <b>Méthode d'analyse des ré-sultats</b>     | <p>Pour le critère de jugement principal, un test de chi-deux corrigé par la continuité à 2 échantillons au niveau alpha bilatéral de 0,05 a été mis en œuvre avec imputation multiple pour tenir compte des données manquantes.</p> <p>Une courbe de Kaplan-Meier a été générée pour l'absence de nouvelle intervention, en utilisant un test de log-rank pour la comparaison entre les bras.</p> <p>Les caractéristiques des patients ont été évaluées à l'aide du test exact de Fisher pour les variables catégorielles et du test t non apparié pour les variables continues.</p> <p>Pour toutes les analyses d'efficacité, les patients qui ont reçu une intervention répétée sur la sténose ont été considérés comme des échecs ou se sont vu attribuer la pire valeur observée.</p> <p>Des statistiques descriptives ont été utilisées pour résumer toutes les mesures.</p> |  |  |

## Résultats

|                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                        |                        |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|
| <b>Nombre de sujets analysés</b>                                   | <p>Au total, 127 patients ont été inclus et randomisés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Groupe OPTILUME n = 79 ;</li> <li>– Groupe contrôle n = 48.</li> </ul> <p>Les différents traitements endoscopiques effectués dans le bras contrôle étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Dilatation par ballon nu : 27/48 (56,3%)</li> <li>– DVIU : 12/48 (25%)</li> <li>– Dilatation par dilatateur rigide : 8/48 (16,7%)</li> <li>– Dilatation par dilatateur rigide + ballon nu : 1/48 (2,1%)</li> </ul> |                        |                        |
| <b>Durée du suivi</b>                                              | Résultats à 2 ans post-intervention initiale.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                        |                        |
| <b>Caractéristiques des pa-tients et comparabilité des groupes</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>OPTILUME n = 79</b> | <b>Contrôle n = 48</b> |
|                                                                    | <b>Âge (années ; moyenne ± écart type)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 58,7 ± 15,5            | 60,6 ± 16,0            |

|                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                       |                                                      |                                                                                                 |  |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|                                                                       | IMC (kg/m² ; moyenne ± écart type)                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 30,5 ± 6,7 (n = 76)                                                                   |                                                      | 28,9 ± 6,9                                                                                      |  |
|                                                                       | Antécédents                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                       |                                                      |                                                                                                 |  |
|                                                                       | Incontinence (n/N, %)                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 2/79 (2,5%)                                                                           |                                                      | 4/48 (8,3%)                                                                                     |  |
|                                                                       | Troubles urinaires (n/N, %)                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 79/79 (100%)                                                                          |                                                      | 48/48 (100%)                                                                                    |  |
|                                                                       | Pathologie de la vessie (n/N, %)                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 14/79 (17,7%)                                                                         |                                                      | 6/48 (12,5%)                                                                                    |  |
|                                                                       | Caractéristiques de la sténose traitée                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                       |                                                      |                                                                                                 |  |
|                                                                       | Étiologie (n/N, %)                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | latrogénique n = 21/78 (26,9%)<br>Idiopathique n = 43/78 (55,1%)<br>Traumatique n = 0 |                                                      | latrogénique n = 16/47 (34,0%)<br>Idiopathique n = 22/47 (46,8%)<br>Traumatique n = 2/47 (4,3%) |  |
|                                                                       | Localisation (n/N, %)                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Bulbaire n = 71/79 (89,9%)<br>Pénienne n = 8/79 (10,1%)                               |                                                      | Bulbaire n = 45/47 (95,7%)<br>Pénienne n = 2/47 (4,3%)                                          |  |
|                                                                       | Nombre d'intervention antérieure (moyenne ± écart type)                                                                                                                                                                                                                                                                       | 3,2 ± 1,64                                                                            |                                                      | 4,3* ± 7,5                                                                                      |  |
| Résultats inhérents au critère de jugement principal                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | OPTILUME n = 79                                                                       | Contrôle n = 48                                      | Différence des risques [IC95%], p                                                               |  |
|                                                                       | Efficacité : taux d'absence de sténose à 6 mois (ITT)                                                                                                                                                                                                                                                                         | 50/67 (74,6%)                                                                         | 11/41 (26,8%)                                        | 44,4% [27,6%, 61,1%],<br>< 0,0001*                                                              |  |
|                                                                       | Efficacité : taux d'absence de sténose à 6 mois (PP)                                                                                                                                                                                                                                                                          | 48/65 (73,8%)                                                                         | 11/41 (26,8%)                                        | 47,0% [27,8%, 66,3%]                                                                            |  |
|                                                                       | Sécurité : EI graves liés au dispositif ou à l'intervention à 3 mois                                                                                                                                                                                                                                                          | 0                                                                                     | 0                                                    | /                                                                                               |  |
| * Différence estimée avec imputation multiple des données manquantes. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                       |                                                      |                                                                                                 |  |
| Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)        | Critères de jugement secondaires hiérarchisés :                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                       |                                                      |                                                                                                 |  |
|                                                                       | – Délai avant échec du traitement à 6 mois : les données chiffrées à 6 mois ne sont pas décrites dans le rapport d'étude. Le rapport européen décrit les résultats à 12 mois et sont présentés dans le tableau ci-dessous. Des courbes de Kaplan-Meier sont néanmoins fournies dans le rapport d'étude et ne se croisent pas. |                                                                                       |                                                      |                                                                                                 |  |
|                                                                       | – Les résultats inhérents aux autres critères de jugement secondaires sont présentés dans les tableaux ci-dessous :                                                                                                                                                                                                           |                                                                                       |                                                      |                                                                                                 |  |
|                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | OPTILUME n = 79                                                                       | Contrôle n = 48                                      | Résultats d'analyse                                                                             |  |
|                                                                       | Délai avant échec du traitement à 12 mois : % de patients sans ré-intervention                                                                                                                                                                                                                                                | 83,2%                                                                                 | 21,7%                                                | p (log-rank) <0,0001                                                                            |  |
|                                                                       | Changement du Qmax à 6 mois, ml/s (moyenne ± écart type ; n)                                                                                                                                                                                                                                                                  | État initial : 7,6 ± 3,4<br>6 mois : 16,6 ± 8,9 (67)                                  | État initial : 7,4 ± 3,5<br>6 mois : 11,1 ± 7,6 (44) | Différence moyenne +4,78*<br>IC 90% [1,94, 7,61],                                               |  |

|                                                                                                                                                                |                                |                                             |                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------|
|                                                                                                                                                                |                                |                                             | p unilatéral = 0,0031 |
| <b>Taux de répondeurs à 12 mois : définis comme étant les patients avec une amélioration <math>\geq</math> 50% du score IPSS par rapport à l'état initial)</b> | 59,6%<br>IC90% [49,9% ; 69,3%] | <i>Données non fournies dans le rapport</i> |                       |

\* Différence estimée avec imputation multiple des données manquantes.

Critères de jugement secondaires non hiérarchisés :

|                                                                                         | État initial            | 30 jours               | 1 an                    | 2 ans                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|
| <b>Score IPSS (moyenne <math>\pm</math> écart type ; n)</b>                             |                         |                        |                         |                        |
| <b>OPTILUME</b>                                                                         | 22,0 $\pm$ 6,78<br>(79) | 7,6 $\pm$ 5,70<br>(78) | 8,3 $\pm$ 6,98<br>(59)  | 8,3 $\pm$ 5,73<br>(47) |
| <b>Traitements endoscopiques</b>                                                        | 22,9 $\pm$ 6,87<br>(47) | 9,5 $\pm$ 7,40<br>(47) | 15,9 $\pm$ 5,95<br>(15) | 11,2 $\pm$ 2,86<br>(5) |
| <b>Indice de qualité de vie du score IPSS (moyenne <math>\pm</math> écart type ; n)</b> |                         |                        |                         |                        |
| <b>OPTILUME</b>                                                                         | 4,5 $\pm$ 1,27<br>(79)  | 1,7 $\pm$ 1,37<br>(78) | 1,9 $\pm$ 1,47<br>(67)  | 2,1 $\pm$ 1,29<br>(62) |
| <b>Traitements endoscopiques*</b>                                                       | 4,7 $\pm$ 1,21<br>(47)  | 2,0 $\pm$ 1,60<br>(47) | 4,0 $\pm$ 1,30<br>(43)  | 4,2 $\pm$ 1,14<br>(40) |
| <b>Débit urinaire maximal, ml/s (moyenne <math>\pm</math> écart type ; n)</b>           |                         |                        |                         |                        |
| <b>OPTILUME</b>                                                                         | 7,6 $\pm$ 3,4<br>(78)   | 18,3 $\pm$ 9,1<br>(75) | 16,3 $\pm$ 9,1<br>(58)  | 13,6 $\pm$ 8,2<br>(43) |
| <b>Traitements endoscopiques</b>                                                        | 7,4 $\pm$ 3,5<br>(47)   | 15,8 $\pm$ 8,5<br>(44) | 10,2 $\pm$ 4,9<br>(14)  | 13,3 $\pm$ 4,6<br>(5)  |
| <b>Score IIEF (moyenne <math>\pm</math> écart type ; n)</b>                             |                         |                        |                         |                        |
| <b>OPTILUME</b>                                                                         | 5,8 $\pm$ 2,9<br>(72)   | 5,8 $\pm$ 2,8<br>(75)  | 6,9 $\pm$ 3,1<br>(59)   | 6,9 $\pm$ 2,8<br>(47)  |
| <b>Traitements endoscopiques</b>                                                        | 6,0 $\pm$ 3,2<br>(46)   | 5,7 $\pm$ 3,0<br>(46)  | 5,9 $\pm$ 2,6<br>(14)   | 6,0 $\pm$ 3,2<br>(5)   |

\* les résultats sont présentés sur la population ITT

|                                                          | OPTILUME n = 79 | Contrôle n = 48 |
|----------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|
| <b>Rétention urinaire nécessitant un sondage, 6 mois</b> | 1/79 (1,3%)     | 3/48 (6,3%)     |
| <b>Durée d'intervention (min)</b>                        | 28,1 $\pm$ 9,5  | 12,7 $\pm$ 8,0  |

| Effets indésirables | OPTILUME                   |                                                                  | Contrôle                |                                                                  |
|---------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------|
|                     | Nombre d'évènements (n)    | Nombre de patients avec évènement / patients randomisés (n/N, %) | Nombre d'évènements (n) | Nombre de patients avec évènement / patients randomisés (n/N, %) |
|                     | Tout évènement indésirable | 182<br>58/79 (73,4%)                                             | 89<br>39/48 (81,3%)     |                                                                  |

|                                                          |     |               |    |               |
|----------------------------------------------------------|-----|---------------|----|---------------|
| Dont événements indésirables graves non                  | 170 | 58/79 (73,4%) | 81 | 38/48 (79,2%) |
| Dont événements indésirables graves                      | 12  | 11/79 (13,9%) | 8  | 8/48 (16,7%)  |
| <b>Évènements indésirables graves liés au traitement</b> | 2   | 2/79 (2,5%)   | 2  | 2/48 (4,2%)   |
| Dont événements indésirables graves liés au dispositif   | 1*  | 1/79 (1,3%)   | 0  | 0/48 (0,0%)   |
| Dont événements indésirables graves liés à la procédure  | 1   | 1/79 (1,3%)   | 2  | 2/48 (4,2%)   |

\*L'évènement indésirable grave lié à OPTILUME est une infection des voies urinaires.

| Évènements indésirables liés au traitement survenus pendant l'étude | OPTILUME                |                                                                  | Contrôle                |                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------|
|                                                                     | Nombre d'évènements (n) | Nombre de patients avec évènement / patients randomisés (n/N, %) | Nombre d'évènements (n) | Nombre de patients avec évènement / patients randomisés (n/N, %) |
| Troubles urinaires et rénaux                                        | 19                      | 16/79 (20,3%)                                                    | 6                       | 5/48 (10,4%)                                                     |
| Complications liées à la procédure, blessure et empoisonnement      | 11                      | 11/79 (13,9%)                                                    | 3                       | 2/48 (4,2%)                                                      |
| Infections                                                          | 7                       | 6/79 (7,6%)                                                      | 2                       | 2/48 (4,2%)                                                      |
| Troubles du système reproducteur et des seins                       | 6                       | 5/79 (6,3%)                                                      | 1                       | 1/48 (2,1%)                                                      |
| Troubles généraux                                                   | 0                       | 0/79                                                             | 2                       | 2/48 (4,2%)                                                      |
| Troubles biologiques nécessitant investigation                      | 2                       | 1/79 (1,3%)                                                      | 0                       | 0/48                                                             |
| Troubles musculo-squelettiques ou des tissus conjonctifs            | 0                       | 0/79                                                             | 1                       | 1/48 (2,1%)                                                      |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux                 | 1                       | 1/79 (1,3%)                                                      | 0                       | 0/48                                                             |
| Troubles vasculaires                                                | 1                       | 1/79 (1,3%)                                                      | 0                       | 0/48                                                             |

Durant la période de suivi, 2 décès ont été rapportés (groupe OPTILUME), les causes de décès ne sont pas liées au traitement (adénocarcinome du poumon et ischémie de l'intestin).

## Commentaires

*Les résultats de cette étude contrôlée randomisée suggèrent une efficacité supérieure par traitement avec OPTILUME par rapport au traitement standard en termes d'absence de récurrence de sténose à 6 mois post-opératoire. Aucun événement indésirable grave n'a été observé à 90 jours post-opératoire. Cependant, certaines limites méthodologiques restreignent l'interprétation des résultats.*

*L'analyse européenne souligne les éléments suivants :*

- Étude interventionnelle prospective, incluant 127 patients, avec un suivi à court terme et hypothèse précisée a priori ;
- Concernant la randomisation, il n'y a pas d'information sur la taille des blocs de permutation prévus pour la stratification, ni sur la méthode de dissimulation de la séquence d'attribution ;
- Aveugle du patient uniquement ;
- Objectif principal prévu en analyse de supériorité ;
- Pas de différences majeures entre les groupes à l'état initial ;
- Le risque de biais global (évalué avec l'échelle RoB 2.0) est évalué comme élevé pour tous les critères de jugement ;
- Les résultats sont décrits uniquement avec des données descriptives pour plusieurs critères de jugement ;
- Résultats descriptifs sauf pour le taux d'absence de sténose et de réintervention à 12 mois et le changement de Qmax à 6 mois ;
- 25% des patients du groupe contrôle ont fait un cross-over vers le groupe OPTILUME avant 6 mois de suivi, alors que le protocole prévoyait un cross-over possible à partir de 6 mois ;
- Résultats statistiquement significatifs en faveur du groupe Pré-dilatation + OPTILUME sur le critère de jugement "absence de resténose à 6 mois" (CJP) ;
- Les 4 analyses de sensibilité (mesure de l'impact des données manquantes, prévues a priori) vont dans le même sens l'analyse primaire ;
- Aucun critère de jugement unique n'est communément admis/approuvé pour définir la récurrence de sténose urétrale ;
- Étude menée en Amérique du Nord, et non en Europe, population similaire à celle définie par les PICO, localisation des sténoses principalement bulbaire ;
- Le traitement par OPTILUME prévoyait systématiquement une pré-dilatation, ce qui n'est pas la pratique standard selon les instructions d'utilisation ;
- La majorité des patients ont eu au moins 3 traitements endoscopiques avant le traitement par OPTILUME ;
- Le comparateur n'est pas ceux identifiés dans les PICO.
- D'autres limites sont également à noter :
- Pertinence clinique du calcul du nombre de sujets nécessaires non argumentée ;
- Le protocole prévoyait une pré-dilatation systématique, alors que les instructions d'utilisation le recommandent uniquement pour les sténoses de taille conséquente ou difficiles à traverser.

Résultats de la cohorte cross-over :

|                                                                | Cross-over n = 32                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Caractéristiques de la sténose traitée</b>                  |                                                                                                                                  |
| <b>Étiologie (n/N, %)</b>                                      | Iatrogénique n = 8/32 (25,0%)<br>Idiopathique n = 18/32 (56,3%)<br>Traumatique n = 5/32 (15,6%)<br>Inflammatoire n = 1/32 (3,1%) |
| <b>Localisation (n/N, %)</b>                                   | Bulbaire n = 32/32 (100%)<br>Pénienne n = 0                                                                                      |
| <b>Nombre d'intervention antérieure (moyenne ± écart type)</b> | <5 : 21/32 (65,6%)<br>≥5 : 11/32 (34,4%)                                                                                         |

Critère de jugement principal :

|                                                                             | Cross-over n = 32 |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <b>Efficacité : absence de sténose à 6 mois (ITT)</b>                       | 17/29 (58,6%)     |
| <b>Sécurité : EI graves liés au dispositif ou à l'intervention à 3 mois</b> | 0                 |

Critères de jugement secondaires :

|                                                                            | Cross-over n = 32 |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <b>Délai avant échec du traitement à 6 mois : % de patients sans échec</b> | 13/32             |
| <b>Qmax à 6 mois</b>                                                       | 17,8 ± 9,4        |
| <b>Taux de répondeurs à 12 mois</b>                                        | 6/12 (50,0%)      |

Évènements indésirables :

|                                                          | Cross-over<br>Nombre d'évènement (n) / Nombre de patients (n/N, %) |               |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>Tout évènement indésirable</b>                        | 34                                                                 | 31/32 (65,6%) |
| Dont événements indésirables non graves                  | 31                                                                 | 20/32 (62,5%) |
| Dont événements indésirables graves                      | 3                                                                  | 3/32 (9,4%)   |
| <b>Évènements indésirables graves liés au traitement</b> | 0                                                                  | 0             |

## Annexe 2. Résumé du rapport d'évaluation clinique européenne par le consortium EUnetHTA 21 sur OPTILUME

### 6 SUMMARY REPORT

The Optilume urethral drug-coated balloon (DCB) is a urethral balloon coated with an antiproliferative medicinal product (paclitaxel).

It is intended for the treatment of strictures in the anterior urethra in adult males. It is designed to be used as a dilation balloon for a single, tandem, or diffuse anterior urethral stricture of  $\leq 3$  cm in length or used as an adjunctive therapy with other dilation devices and/or procedures.

In males, a urethral stricture is a narrowing of the anterior urethra lumen. It is a relatively common medical condition among men that adversely impacts physical health and quality of life. Left untreated, strictures can lead to serious complications such as recurrent urinary tract infections, urinary retention and eventual renal impairment.

The aim of this joint clinical assessment (JCA) was to assess the relative clinical effectiveness and safety of the Optilume urethral DCB medical device in the target patient population against relevant comparators defined before the start of the assessment in the assessment scope (Population, Intervention, Comparator, Outcome; PICO) and according to the requirements of EUnetHTA 21 members.

Stakeholders and external experts were consulted early in the JCA scoping process to support the development of the PICO question. Input was received from two healthcare professional organisations, one patient organisation and one clinical expert.

The consolidated assessment scope including the PICO questions is presented in Table 30.

Table 30. Assessment scope including the consolidated PICO questions

| Description of PICO elements | PICO 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | PICO 2                 | PICO 3                 |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|
| Population                   | According to the intended use: Men aged $\geq 18$ years with bothersome urinary symptoms associated with recurrent anterior urethral strictures $\leq 3$ cm in length.                                                                                                                                                                                        | The same as for PICO 1 | The same as for PICO 1 |
| Intervention                 | According to the intended use*: Optilume urethral drug-coated balloon catheter used as a dilation balloon for a single, tandem or diffuse anterior urethral stricture $\leq 3$ cm in length or used as an adjunctive therapy with other dilation devices and/or procedures.                                                                                   | The same as for PICO 1 | The same as for PICO 1 |
| Comparator                   | Urethrotomy *                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Dilation               | Urethroplasty          |
| Outcomes                     | The following outcomes are assessed across all PICO question(s):<br>– All-cause mortality<br>– Urinary function (lower urinary tract symptoms related to stricture) measured using: International Prostatic Symptom Score, Post-Void Residual urine volume, maximum flow rate<br>– Erectile function measured using: International Index of Erectile Function |                        |                        |

| Description of PICO elements | PICO 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | PICO 2 | PICO 3 |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|
|                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Pain</li> <li>– Treatment success, preferably measured as: stricture-free rate, recurrence rate, reintervention or time to treatment failure (preferably at a minimum of 6 months, 1 year, 2 years and in the long term)</li> <li>– Anatomical success, preferably measured in terms of stricture tightness</li> <li>– Health-related quality of life (generic and disease- or population specific measure), any other patient-centred outcome and health status measured using PROMs</li> <li>– Safety, including a description of each adverse event included in the following categories: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Any AEs and device-related AEs including but not limited to: perioperative and postoperative complications, urinary tract infection, urinary retention, incontinence, erectile dysfunction</li> <li>• Drug-related AEs</li> <li>• Serious AEs</li> </ul> </li> </ul> <p>* The other dilation devices and/or procedures used with the Optilume DCB will have to be specified in the description of the procedure used in the clinical study/studies in the “Characteristics of the studies included” section of the health technology developer’s submission dossier, if relevant.</p> <p><sup>a</sup> Urethrotomy and direct vision internal urethrotomy (DVIU) are used indistinctly in this report.</p> |        |        |

Source: EUnetHTA 21 Committee for Scientific Consistency and Quality.

Abbreviations: AE=adverse event; DCB=drug-coated balloon; PICO=Population, Intervention, Comparator, Outcome; PROM=patient-reported outcome measure.

The three PICO questions only differed from each other in the comparator.

There was no evidence to address PICO 1, PICO 2 and PICO 3 separately. However, one RCT (ROBUST III) from the clinical development programme for the intervention under assessment is presented in the report. It addresses the assessment scope in terms of population, intervention and outcomes, but includes several comparators defined as standard endoscopic management by the treating physician, mixing the comparators from PICO 1 (urethrotomy) and PICO 2 (dilation).

In addition, two single-arm studies (ROBUST I and ROBUST II) with longer follow-up were included in the report for safety outcomes.

A summary-of-evidence table including the uncertainty of the evidence is presented in **Table 31**.

Table 31. Uncertainty of evidence from the main studies from the clinical development programme

| Outcome      | Design | Factors that may affect the certainty of evidence                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Effect estimate<br>p value |
|--------------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| All outcomes | 1 RCT  | <p><b>Internal validity of individual studies</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ROBUST III is a prospective, interventional RCT that included 127 patients (79 in the intervention group vs 48 in the control group) with short follow-up duration (6 months) for outcomes with prespecified hypothesis testing.</li> <li>• The randomisation was planned at a 2:1 allocation to treatment vs control, stratified by investigational centre and by prior radiation treatment and number of prior dilation treatments using randomly permuted blocks (block size not reported). There is no specific information on the concealment of the allocation sequence.</li> <li>• Only the patients were blinded to the treatment.</li> <li>• The study was designed with a primary objective of demonstrating superiority.</li> <li>• There were no major differences in baseline characteristics between the treatment groups in the study.</li> <li>• The risk of bias was considered high for all outcomes.</li> <li>• Only descriptive statistics were used to report most of the outcomes apart from the stricture free rate, the freedom from repeat intervention rate at 12 months and the change in Qmax at 6 months.</li> <li>• Patients could cross over to the Optilume group after 6 months according to the study protocol and, if medically necessary (recurrent stricture requiring intervention) before 6 months. Some 25% (12/48) of patients from the control group crossed over to the Optilume group before 6 months.</li> <li>• There is no agreed single outcome measure that defines urethral stricture recurrence.</li> </ul> <p><b>Applicability</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The population of the study was in line with the population defined in the assessment scope.<br/>The anatomic location of the anterior strictures was mainly bulbar in the study.<br/>The study was conducted in North America, not in Europe.</li> <li>• Optilume treatment included predilation, which is not standard according to the IFU; this step was only carried out in the study and it might have influenced the results.<br/>Optilume is proposed for second-line treatment after stricture recurrence, but the majority of patients included in ROBUST III had more than 3 endoscopic treatments before the Optilume procedure.</li> <li>• The comparator for ROBUST III does not match any of the comparators defined in PICO 1, PICO 2 or PICO 3.</li> <li>• The comparator in the study was standard-of-care endoscopic management as determined by the treating physician. It included different procedures (rigid rod dilation, DVIU, balloon dilation or a combination) which was a mix of the PICO 1 (urethrotomy) and PICO 2 (dilatation) comparators.</li> <li>• No data were reported for the drug-related adverse events requested in the PICO question. All other outcomes were reported in this study.</li> </ul> | NA                         |

|                                                    |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                      |
|----------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                    |       | <p><b>Heterogeneity and inconsistency</b></p> <p>No heterogeneity or inconsistency issue was raised as only 1 RCT was available and included for assessing the relative effectiveness and relative safety of Optilume.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                      |
| Stricture-free rate at 6 months                    |       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Data for this outcome were missing for 12/79 (15%) patients in the Optilume group and 7/48 (15%) patients in the control group.</li> <li>A sensitivity analysis comprising 5 different subanalyses yielded results with the same directionality as for the primary analysis.</li> <li>Patients in the control group who crossed over to the Optilume group were considered a failure for this outcome.</li> <li>The surgeons and investigators were not blinded to the intervention and the study authors noted that this might have biased their interpretation of cystoscopic findings or the decision to proceed with repeat treatment. Therefore, the assessment of this clinically reported outcome may have been subject to measurement bias.</li> </ul> | <p>RD for Optilume vs dilation or DVIU: 44.4% 95% CI [27.6; 61.1]</p> <p>p &lt; 0.0001 *, #, §</p>   |
| Freedom from repeat intervention rate at 12 months | 1 RCT | <ul style="list-style-type: none"> <li>A nominal p value is provided because analysis of this outcome was prespecified in the protocol at 6 months and not at 12 months, but Kaplan-Meier estimates for each group are only reported at 12 months in the publication.</li> <li>No difference in the median time to event or hazard ratio was provided.</li> <li>The surgeons and investigators were not blinded to the intervention over the entire study period and the study authors noted that this might have biased their interpretation of cystoscopic findings or the decision to proceed with repeat treatment. Therefore, the assessment of this clinically reported outcome may have been subject to measurement bias.</li> </ul>                                                           | <p>Optilume vs dilation or DVIU</p> <p>p &lt; 0.0001</p>                                             |
| Change in Qmax (ml/s) at 6 months                  | 1 RCT | <ul style="list-style-type: none"> <li>Only reported in the CSR.</li> <li>The 95% CI for this effect measure was not provided in the CSR.</li> <li>No sensitivity analysis was conducted for this outcome.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p>MD for Optilume vs dilation or DVIU: +4.78 ml/s 90% CI [1.94; 7.61]</p> <p>p = 0.0031 *, #, §</p> |
| Qmax at 30 days and 3, 6 and 12 months             | 1 RCT | <ul style="list-style-type: none"> <li>Only descriptive statistics were used to report this outcome.</li> <li>There is no clear explanation for handling of missing data.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | NA                                                                                                   |
| PVR at 30 days and 3, 6 and 12 months              | 1 RCT | <ul style="list-style-type: none"> <li>Only descriptive statistics were used to report this outcome.</li> <li>There is no clear explanation for handling of missing data.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | NA                                                                                                   |
| IPSS at 30 days and 3 and 6 months                 | 1 RCT | <ul style="list-style-type: none"> <li>Assessment of this outcome was not prespecified in the protocol.</li> <li>Only descriptive statistics were used to report this outcome.</li> <li>There is no clear explanation for handling of missing data.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | NA                                                                                                   |
| IPSS-QoL at 30 days and 3 and 6 months             | 1 RCT | <ul style="list-style-type: none"> <li>The protocol prespecified the assessment of the QoL outcome but did not indicate any measurement instrument or follow-up length.</li> <li>Only descriptive statistics were used to report these outcomes.</li> <li>There is no clear explanation for handling of missing data.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | NA                                                                                                   |

|                                                                                                                                                                                                                                                                            |                             |                                                                                                                                                                                                                                                    |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| IIEF (overall satisfaction) at 30 days and 3 and 6 months                                                                                                                                                                                                                  | 1 RCT                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Assessment of this outcome was not prespecified in the protocol.</li> <li>• Only descriptive statistics were used to report this outcome.</li> <li>• There is no explanation for missing data.</li> </ul> | NA |
| Freedom from a composite of serious device- or procedure related events including: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Urethral fistula</li> <li>– Unresolved de novo stress urinary incontinence</li> <li>– Urethral rupture up to 3 months</li> </ul>               | 1 RCT                       | As prespecified in the protocol, only descriptive statistics were used to report this outcome.                                                                                                                                                     | NA |
| Periprocedural pain (VAS)                                                                                                                                                                                                                                                  | 1 RCT                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Assessment of this outcome was not prespecified in the protocol.</li> <li>• Only descriptive statistics were used to report this outcome.</li> </ul>                                                      | NA |
| All-cause mortality                                                                                                                                                                                                                                                        | 1 RCT, 2 single-arm studies | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Assessment of this outcome was not prespecified in the protocols.</li> <li>• Only descriptive statistics were used to report this outcome.</li> </ul>                                                     | NA |
| Other adverse events                                                                                                                                                                                                                                                       | 1 RCT, 2 single-arm studies | Only descriptive statistics were used to report these outcomes.                                                                                                                                                                                    | NA |
| <p>* Statistically significant according to a prespecified alpha level.</p> <p><sup>†</sup> Prespecified analysis according to the statistical analysis plan (for individual studies) or the evidence synthesis protocol</p> <p><sup>‡</sup> Control for multiplicity.</p> |                             |                                                                                                                                                                                                                                                    |    |

Source: Clinical study reports.

Abbreviations: CI=confidence interval; CSR=clinical study report; DVIU=direct vision internal urethrotomy; IFU=instructions for use; IIEF=International Index of Erectile Function; IPSS=International Prostate Symptom Score; MD=mean difference; NA=not applicable; PICO=Population, Intervention, Comparator, Outcome; PVR=postvoid residual volume; Qmax=maximum flow rate; QoL=quality of life; RCT=randomised controlled trial; RD=risk difference; VAS=Visual Analogue Scale.