

**COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ**

AVIS DE LA CNEDiMTS

12 juin 2018

Faisant suite à l'examen du 20/03/2018, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 03/04/2018.

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 12/06/2018.

CONCLUSIONS

ZEPHYR, système de valves endobronchiques

Demandeur : PulmonX INTERNATIONAL SARL (Suisse)

Fabricant : PulmonX CORPORATION (Etats-Unis)

Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. page 4)

Indication retenue :	Traitement de l'emphysème pulmonaire sévère (BPCO de stade III) ou très sévère (BPCO de stade IV), hétérogène ou homogène, du lobe supérieur et/ou inférieur, chez des patients très distendus (VR>175 %), avec une ventilation collatérale nulle à minimale, handicapés dans leur vie quotidienne (Score ≥ 2 au questionnaire modifié du Medical Research Council), sans comorbidités sévères et/ou instables, ayant bénéficié d'une réhabilitation respiratoire, et sous traitement médical optimal.
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : <ul style="list-style-type: none"> - l'intérêt thérapeutique du système de valves endobronchiques ZEPHYR - l'intérêt de santé publique au vu de l'impact des valves ZEPHYR sur la qualité de vie des patients eu égard à la gravité de l'emphysème sévère et très sévère
Comparateur retenu :	Traitement médical optimal seul, prenant en compte l'exhaustivité des traitements pharmacologiques disponibles, l'oxygénothérapie, la réhabilitation respiratoire, le sevrage tabagique et la ventilation non invasive.
Amélioration du SA :	ASA de niveau IV
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	3 ans

Données analysées :

Les données suivantes ont été analysées :

Recommandation de pratique clinique et rapport d'évaluation technologique

- Recommandations sur le diagnostic, la prise en charge et les mesures de prévention de la BPCO publiées par le *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)* en mars 2017.
- Rapport d'évaluation technologique sur le traitement de l'emphysème par valves endobronchiques publié par le *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* en décembre 2017.

Méta-analyse

- Une méta-analyse de 2017 réalisée par Van Agteren *et al.* évaluant l'efficacité de la réduction du volume pulmonaire par bronchoscopie (valves endobronchiques, valves intrabronchiques, spirales endobronchiques, réduction biologique du volume pulmonaire, AeriSeal, réduction de volume par infusion de vapeur intrabronchique, stents pulmonaires) à court et long terme chez des patients avec BPCO sévère à très sévère. Concernant les valves endobronchiques, la revue systématique a inclus 5 études contrôlées randomisées (BeLieVeR HIFi 2015, IMPACT 2016, STELVIO 2015, VENT EU 2012 et VENT US 2010) dont 2 études en crossover, soit 703 patients au total.

Etudes contrôlées randomisées

- 3 études contrôlées randomisées incluses dans la méta-analyse de Van Agteren *et al.* 2017 : l'étude STELVIO publiée par Klooster *et al.* en 2015, l'étude BeLieVer HIFi publiée par Davey *et al.* en 2015 et l'étude IMPACT publiée par Valipour *et al.* en 2016
- L'étude TRANSFORM européenne multicentrique contrôlée randomisée en ouvert, publiée par Kemp *et al.* en 2017. L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité à 3 mois des valves endobronchiques chez des patients avec emphysème hétérogène en l'absence de ventilation collatérale (système CHARTIS). Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients avec valves ayant une augmentation de leur VEMS $\geq 12\%$ à 3 mois par comparaison au bras contrôle (traitement standard optimal)

Etudes observationnelles

- L'étude STELVIO 2017, publiée par Klooster *et al.* en 2017, observationnelle menée à partir des patients inclus dans étude contrôlée randomisée STELVIO 2015. L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité à 1 an des patients traités par valves endobronchiques. Les critères de jugement évalués à 1 an étaient les paramètres de la fonction pulmonaire, le test de marche de 6 minutes et la qualité de vie évaluée au moyen du SGRQ (*St George's Respiratory Questionnaire*).
- L'étude allemande LIVE, publiée par Skowash *et al.* en 2016, observationnelle non comparative multicentrique. L'objectif était d'évaluer en conditions réelles d'utilisation l'efficacité et la sécurité des patients traités par valves endobronchiques. Le critère de jugement principal était la variation du VEMS à 2 ans en comparaison à la valeur à l'inclusion. La publication de 2016 porte sur une analyse intermédiaire réalisée à 6 mois.

Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Modalités de prescription et d'utilisation :	<p>Compte tenu de la spécificité de la technique d'implantation et des complications objectivées par la méta-analyse de VAN AGTEREN <i>et al.</i>, l'étude clinique TRANSFORM ainsi que les études en vies réelle LIVE et STELVIO 2017 (pneumothorax et pneumonie), la Commission estime que la mise à disposition du système de valves endobronchiques ZEPHYR relève d'un encadrement, au sens de l'article L1151-1 du Code de la Santé Publique. Ainsi, le système de valves endobronchiques ZEPHYR est à réserver aux établissements disposant d'un plateau technique de pneumologie interventionnelle avec la présence dans l'établissement ou à proximité d'une équipe de chirurgie thoracique et de réanimation (sur site) et ayant accès à des structures de réhabilitation respiratoire. La sélection des patients éligibles à l'intervention nécessite une concertation pluridisciplinaire comprenant au minimum un pneumologue interventionnel ayant une formation théorique et pratique par compagnonnage à la technique, un chirurgien thoracique et un radiologue. L'équipe doit être formée aux techniques bronchoscopiques interventionnelles.</p> <p>Pour traiter un patient, les études cliniques disponibles rendent compte de l'utilisation d'un nombre médian de 3 à 4 valves.</p>
Conditions du renouvellement :	La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats d'une étude de suivi exhaustif de tous les patients traités avec les valves endobronchiques ZEPHYR. Cette étude doit permettre le recueil des données relatives à la capacité d'exercice, la qualité de vie, la fonction respiratoire et les événements indésirables à 3 ans.
Population cible :	En l'absence de données épidémiologiques précises et sur avis d'expert, la population cible est estimée à 1 000 patients par an

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE 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).

01.1. MODÈLES ET RÉFÉRENCES

Les modèles et références proposés par le demandeur sont les suivants :

Nom	Descriptif	Références
Valves ZEPHYR avec système de chargeur ELS	Valve endobronchique 4.0	EBV-TS-4.0
	4.0-LP	EBV-TS-4.0-LP
	5.5	EBV-TS-5.5
Cathéters	Cathéter porteur endobronchique 4.0	EDC-4.0
	Cathéter porteur endobronchique 4.0-J	EDC-4.0-J
	Cathéter porteur endobronchique 5.5	EDC-5.5

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire. Une boîte contient :

- 1 double emballage stérile incluant la valve endobronchique ZEPHYR ainsi que le système de chargeur ELS associé,
- 1 cathéter de pose en emballage stérile,

01.3. INDICATION REVENDIQUÉE

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

- Traitement de l'emphysème pulmonaire sévère (BPCO de stade III) ou très sévère (BPCO de stade IV), hétérogène ou homogène, du lobe supérieur et/ou inférieur, chez des patients très distendus ($VR > 175\%$), avec une ventilation collatérale nulle à minimale, handicapés dans leur vie quotidienne (Score ≥ 2 au questionnaire modifié du Medical Research Council), sans comorbidités sévères et/ou instables, ayant bénéficié d'une réhabilitation respiratoire, et sous traitement médical optimal.

01.4. COMPAREUR REVENDIQUÉ

Le compareur revendiqué par le demandeur est le traitement médical optimal seul, prenant en compte l'exhaustivité des traitements pharmacologiques disponibles, l'oxygénothérapie, la réhabilitation respiratoire, le sevrage tabagique et la ventilation non invasive.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR des valves endobronchiques ZEPHYR.

03 CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Valves endobronchiques

Classe IIb, notification par British Standards Institution (n°0086), Royaume-Uni

Cathéters porteurs endobronchiques

Classe IIa, notification par British Standards Institution (n°0086), Royaume-Uni

03.2. DESCRIPTION

Le système de valves endobronchiques est composé :

- de valves stériles en nitinol (alliage nickel-titane) ;
- d'accessoires de pose :
 - système de chargement (il existe 2 modèles de chargeur),
 - cathéter de pose (il existe 3 modèles de cathéter permettant la mise en place des valves).

Il existe 3 modèles de valves : ZEPHYR 4.0, ZEPHYR 4.0 LP et ZEPHYR 5.5, permettant de traiter des bronches de 4,0 mm à 8,5 mm de diamètre. Les valves ZEPHYR 4.0, et ZEPHYR 4.0 LP ont été conçues pour être placées dans des bronches de 4 à 7 mm de diamètre. La valve ZEPHYR 5.5 dans une bronche de diamètre 5,5 à 8,5 mm. La valve ZEPHYR 4.0 LP correspond à un profil court, avec une zone de contact étanche raccourcie de 25%, s'adaptant à certaines anatomies bronchiques.

La valve endobronchique est comprimée dans le chargeur et est ensuite chargée sur le cathéter de pose. Le cathéter est inséré par le canal opérateur d'un bronchoscope souple adulte jusqu'à la zone à traiter. La valve est ensuite déployée dans la bronche cible. La manœuvre est répétée en fonction du nombre de valves à insérer.

Préalablement à la mise en place des valves endobronchiques ZEPHYR, une mesure de la ventilation collatérale dans les compartiments pulmonaires isolés doit être réalisée. Pour ce faire, il est possible d'effectuer des scanners quantitatifs ou d'utiliser un système CHARTIS.

03.3. FONCTIONS ASSURÉES

Le système ZEPHYR permet de réguler le flux d'air afin d'améliorer la fonction pulmonaire chez les patients présentant une hyperinflation associée à un emphysème sévère et/ou de réduire les fuites d'air. Les valves ZEPHYR implantables permettent d'occlure toutes les voies respiratoires conduisant à un lobe pulmonaire, et de ce fait de réduire le volume pulmonaire du lobe isolé.

03.4. ACTE ASSOCIÉ

L'acte de pose des valves endobronchiques n'est pas référencé dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 50 applicable au 01/01/2018).

IMPLANTATION DES VALVES

Le bilan pré-interventionnel comporte :

- un bilan pré-anesthésique ;
- un bilan respiratoire qui comporte au minimum 1/ des explorations fonctionnelles respiratoires avec pléthysmographie, étude de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO), gaz du sang et test de marche de 6 minutes ; 2/ un scanner thoracique haute résolution en coupes fines.

La procédure d'implantation de valves endobronchiques ZEPHYR est réalisée sous anesthésie générale (en raison de la longueur du geste (30-60 min) et de la nécessité absolue que le patient ne tousse pas) ou sédation et sans contrôle radioscopique chez un patient intubé ou non. La bronchoscopie est réalisée au bloc opératoire ou au bloc d'endoscopie et se fait généralement à l'aide d'une courte anesthésie générale avec ventilation sur masque laryngé. Le patient est installé sur la table d'intervention en position de décubitus dorsal.

Le matériel nécessaire comprend un bronchoscope souple de type thérapeutique, avec un canal opérateur (par exemple de 2,8 mm), une caméra et une source de lumière. Le bronchoscope souple est passé au travers de la sonde d'intubation. Les valves sont mises en place *via* un cathéter passé au travers du canal opérateur du bronchoscope. La valve endobronchique est comprimée dans le chargeur et est ensuite chargée sur le cathéter de pose. Le cathéter est inséré à l'aide d'un bronchoscope souple adulte jusqu'à la zone à traiter. La valve endobronchique est déployée en activant le piston de la poignée. Le cathéter est ensuite retiré et jeté. Le traitement d'un lobe pulmonaire nécessite la mise en place en moyenne de 3 à 5 valves, afin d'obtenir une atélectasie complète. La durée moyenne d'une procédure est de 30 à 60 minutes, selon l'expérience du praticien et l'anatomie du patient.

Lorsque la procédure est terminée, le patient est extubé et placé en salle de surveillance post-interventionnelle sans boisson ni alimentation pendant les 3 heures environ qui suivent la procédure, temps nécessaire à l'élimination de l'anesthésique, avec une surveillance normale incluant pouls, tension artérielle, température, coloration pour dépister les complications (fausses routes, dyspnée, hémoptysie). Le patient est ensuite transféré dans le service approprié dans lequel il séjourne 3 à 5 jours.

En principe, un seul lobe est traité; parfois les lobes supérieur et/ou moyen peuvent être traités mais aucun traitement controlatéral n'est nécessaire. Un seul acte est nécessaire pour traiter le patient. Un contrôle du placement correct des valves est réalisé par radiographie du thorax des patients traités 2 heures et 4 heures après l'implantation. Les patients peuvent être accompagnés pendant les 24 premières heures par un dispositif de drainage thoracique portable permettant une décompression immédiate en cas de survenue d'un pneumothorax.

Le suivi du patient à distance (> 1 mois) comporte un examen médical complet, une radiographie thoracique de face, des explorations fonctionnelles respiratoires avec pléthysmographie, étude de la DLCO, gaz du sang et test de marche de 6 minutes. Si nécessaire un scanner thoracique haute résolution est pratiqué.

RETRAIT DES VALVES

Le retrait de la valve est réalisé lors d'une bronchoscopie, en utilisant une pince « dent de rat », de la même façon que lors d'une ablation d'un corps étranger. Le retrait ou réajustement de valves est nécessaire dans 10-15 % des cas pour les raisons suivantes :

- Pas d'efficacité démontrée lors du contrôle post-opératoire à 30-45 jours ;
- Perte d'efficacité soudaine ;
- Toux persistante ;
- Pneumonie ;
- Prise en charge d'un pneumothorax.

Le retrait peut être temporaire, par exemple pour traitement d'une pneumonie, ou définitif en cas de complications ou de manque d'efficacité.

Il existe 1 acte de bronchoscopie chez l'adulte référencé dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 52 applicable au 02/06/2018).

GEGE001	Ablation de corps étranger intratrachéal et/ou intrabronchique, par bronchoscopie au tube rigide	<i>anesthésie</i>
---------	--------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------

04.1. INTÉRÊT DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNÉES : ÉVALUATION DE L'EFFET THÉRAPEUTIQUE / EFFETS INDÉSIRABLES, RISQUES LIÉS À L'UTILISATION

L'argumentaire du demandeur s'appuie sur les éléments suivants :

- 2 recommandations de pratique clinique (GOLD 2017¹ et Herth *et al.* 2016²)
- 1 évaluation de technologie de santé (NICE 2017³)
- 1 méta-analyse réalisée par le groupe Cochrane (van Agteren *et al.* 2017⁴)
- 8 publications spécifiques au dispositif étudié :
 - 4 études contrôlées randomisées : Klooster *et al.* 2015⁵ « STELVIO 2015 », Davey *et al.* 2015⁶ « BeLieVer HIFI », Valipour *et al.* 2016⁷ « IMPACT » et Kemp *et al.* 2017⁸ « TRANSFORM »,
 - 4 études observationnelles : Klooster *et al.* 2017⁹ « STELVIO 2017 », Skowash *et al.* 2016¹⁰ « LIVE STUDY », Venuta *et al.* 2012¹¹ et Hopkinson *et al.* 2011¹².

Sur l'ensemble de ces éléments, 3 publications n'ont pas été retenues :

1. Venuta *et al.* 2012¹¹ porte sur une étude monocentrique non comparative sur 40 patients (33 patients à 1 an) ;
2. Hopkinson *et al.* 2011¹² porte sur une étude monocentrique sur 19 patients ;
Compte tenu de la faible qualité méthodologique de ces deux études (caractère monocentrique et faible effectif de patients) et de la mise à disposition d'autres études de meilleure qualité méthodologique celles-ci ne sont pas retenues.
3. Herth *et al.* 2016² porte sur des recommandations d'un panel d'experts.

Les recommandations issues du panel d'experts n'ont pas été retenues compte tenu de l'absence de description de la méthodologie employée et de la mise à disposition d'autres recommandations de meilleure qualité méthodologique.

*A noter, les études VENT EU 2012 (Herth *et al.* 2012¹³) et VENT US 2010 (Sciurba *et al.* 2010¹⁴) n'ont pas été retenues car elles ont inclus des patients avec ventilation collatérale.*

¹ Rapport du *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. GOLD 2017.

² Herth FJ, Slebos DJ, Rabe KF, Shah PL. Endoscopic Lung Volume Reduction: An Expert Panel Recommendation. *Respiration*. 2016;91:241-50

³ Rapport évaluation technologique du *National Institute for Health and Clinical Excellence*. Interventional procedure overview of endobronchial valve insertion to reduce lung volume in emphysema. NICE 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg600>

⁴ van Agteren JE, Hnin K, Grosser D, Carson KV, Smith BJ. Bronchoscopic lung volume reduction procedures for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:CD012158

⁵ Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, van Rikxoort EM, Slebos DJ. Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. *N Engl J Med* 2015;373(24):2325-35

⁶ Davey C, Zoumot Z, Jordan S, McNulty WH, Carr DH, Hind MD, *et al.* Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVer-HIFI study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386(9998):1066-73

⁷ Valipour A, Slebos DJ, Herth F, Darwiche K, Wagner M, Ficker JH, *et al.* Endobronchial Valve Therapy in Patients with Homogeneous Emphysema, Results from the IMPACT Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194(9):1073-82

⁸ Kemp SV, Slebos DJ, Kirk A, Kornaszewska M, Carron K, Ek L, *et al.* A Multicenter Randomized Controlled Trial of ZEPHYR Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (TRANSFORM). *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196(12):1535-43

⁹ Klooster K, Hartman JE, Ten Hacken NH, Slebos DJ. One-Year Follow-Up after Endobronchial Valve Treatment in Patients with Emphysema without Collateral Ventilation Treated in the STELVIO Trial. *Respiration* 2017;93(2):112-21

¹⁰ Skowasch D, Fertl A, Schwick B, Schafer H, Hellmann A, Herth FJ, A Long-Term Follow-Up Investigation of Endobronchial Valves in Emphysema (the LIVE Study): Study Protocol and Six-Month Interim Analysis Results of a Prospective Five-Year Observational Study. *Respiration* 2016;92(2):118-26

¹¹ Venuta F, Anile M, Diso D, Carillo C, De Giacomo T, D'Andrilli A, Fraioli F *et al.* Long-term follow-up after bronchoscopic lung volume reduction in patients with emphysema. *Eur Respir J*. 2012 ;39(5):1084-9

¹² Hopkinson NS, Kemp SV, Toma TP, Hansell DM, Geddes DM, Shah PL, Polkey MI. Atelectasis and survival after bronchoscopic lung volume reduction for COPD. *Eur Respir J*. 2011;37:1346-51.

¹³ Herth FJ, Noppen M, Valipour A, Leroy S, Vergnon JM, Ficker JH, *et al.* Efficacy predictors of lung volume reduction with ZEPHYR valves in a European cohort. *Eur Respir J* 2012;39(6):1334-42

¹⁴ Sciurba FC, Ernst A, Herth FJ, Strange C, Criner GJ, Marquette CH, *et al.* A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010;363(13):1233-44.

04.1.1.1. RECOMMANDATION DE PRATIQUE CLINIQUE

Rapport du *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD 2017*^{15,1}

En mars 2017, le GOLD a mis à jour ses recommandations relatives au diagnostic, à la prise en charge et aux mesures de prévention de la BPCO.

La méthode d'évaluation s'est fondée sur une revue systématique de la littérature et l'avis d'experts.

Le chapitre relatif aux traitements interventionnels de la BPCO inclus le traitement par valves endobronchiques, les spirales endobronchiques, l'ablation par vapeur thermique et les stents. Quatre études contrôlées randomisées sont retenues et citées dans le cadre de l'utilisation des valves endobronchiques : VENT EU 2010, BeLieVeR-HiFi, STELVIO 2015 et IMPACT.

Le GOLD formule les recommandations suivantes pour l'utilisation des valves endobronchiques :

- Chez certains patients avec emphysème sévère, les bronchoscopies interventionnelles utilisant les valves endobronchiques et les coils pulmonaires permettent de réduire le volume pulmonaire résiduel expiratoire et d'améliorer la résistance à l'effort, la fonction respiratoire et l'état de santé à 6-12 mois après le traitement (evidence niveau B)

Les auteurs précisent que des données supplémentaires sont nécessaires pour définir la population optimale de patients devant recevoir ces techniques spécifiques de bronchoscopies interventionnelles, mais aussi pour voir la persistance à long terme des améliorations des performances fonctionnelles ou physiologiques observées à court terme par rapport aux effets indésirables.

04.1.1.2. EVALUATION TECHNOLOGIQUE DE SANTÉ

Evaluation technologique du *National Institute for Health and Care Excellence - NICE, 2017 (Royaume-Uni)*³

En décembre 2017, le NICE a mis à jour ses conclusions pour le traitement de l'emphysème au moyen des valves endobronchiques.

La méthode d'évaluation s'est fondée sur une revue systématique de la littérature et l'avis d'experts. Une méta-analyse (VanAgteren *et al.* 2017), 1 étude contrôlée randomisée (Kemp *et al.* 2017) et 6 séries de cas (Gompelmann *et al.* 2014 ; Skowasch *et al.* 2016 ; Sterman *et al.* 2010 ; Fiorelli *et al.* 2016 ; Venuta *et al.* 2012 et Gompelmann *et al.* 2016) ont été retenues.

Le NICE formule les conclusions suivantes :

- Les données actuelles disponibles sur l'efficacité et la sécurité de l'utilisation des valves endobronchiques pour le traitement de l'emphysème sont suffisantes (qualitativement et quantitativement) pour soutenir l'utilisation de cette procédure à condition de respecter les standards d'utilisation (informer les autorités, recueil du consentement éclairé et audit).
- La sélection des patients doit être effectuée par une équipe pluridisciplinaire ayant une expertise dans la prise en charge de l'emphysème, et doit comporter, en général, un pneumologue, un radiologue, un chirurgien thoracique et une infirmière spécialisée en pneumologie
- Les patients sélectionnés doivent avoir eu une réhabilitation pulmonaire.
- La procédure ne doit être pratiquée que pour obstruer les volumes du poumon où il n'y a pas de ventilation collatérale, par des cliniciens ayant une formation spécifique pour effectuer la procédure.

¹⁵ Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, *et al.* Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary, Eur Respir J 2017;49(3)

04.1.1.3. DONNÉES SPÉCIFIQUES

1. Méta-analyse

Une revue systématique avec réalisation d'une méta-analyse publiée en février 2017 par VanAgteren *et al.*⁴ a évalué l'efficacité de la réduction du volume pulmonaire par bronchoscopie (valves endobronchiques, valves intrabronchiques, spirales endobronchiques, réduction biologique du volume pulmonaire, AeriSeal, réduction de volume par infusion de vapeur intrabronchique, stents pulmonaires) à court et long terme chez des patients avec BPCO sévère à très sévère, et déterminé le rapport coût-efficacité de chaque technique utilisée.

Concernant les valves endobronchiques ZEPHYR, la revue systématique a inclus 5 études contrôlées randomisées (BeLieVeR HIFi, IMPACT, STELVIO, VENT EU 2012 et VENT US 2010) dont 2 études en *crossover* (IMPACT et STELVIO), soit 703 patients au total. Ces études ont toutes comparé les valves endobronchiques au traitement médical standard optimal. Dans ces études, les critères de jugement recherchés étaient notamment la capacité pulmonaire (pourcentage de changement de VEMS), la survie (taux de mortalité péri et post-opératoire) et la qualité de vie des patients. La survenue d'événements indésirables a également été étudiée.

Les résultats de la méta-analyse conduite rendent compte d'une augmentation en faveur des valves endobronchiques sur les paramètres de la fonction pulmonaire notamment le VEMS¹⁶, les scores SGRQ¹⁷ de qualité de vie et le test de 6-minutes de marche¹⁸ (*cf.* tableau ci-après).

Critères de jugement étudiés	N études	N participants	Résultats méta-analyse (valves vs traitement médical standard)
VEMS			
% d'évolution du VEMS à la fin du suivi	5	703	Diff moy std IC _{95%} = 0,48 [0,32 ; 0,64] _{95%}
% d'évolution du VEMS stratifiée sur la durée de suivi			
90 jours	2	143	Diff moy std IC _{95%} = 0,77 [0,43 ; 1,11] _{95%}
6 mois	3	560	Diff moy std IC _{95%} = 0,40 [0,22 ; 0,58] _{95%}
12 mois	1	171	Diff moy std IC _{95%} = 0,33 [0,32 ; 0,64] _{95%}
% d'évolution du VEMS stratifiée sur l'absence de ventilation collatérale	3	NR	Diff moy IC _{95%} = 18,15 [11,81 ; 24,48] _{95%}
MORTALITE			
Mortalité à la fin du suivi	5	703	OR IC _{95%} = 1,07 [0,47 ; 2,43] _{95%}
Mortalité stratifiée sur la durée de suivi			
Post-opératoire	2	118	OR IC _{95%} = 3,12 [0,12 ; 80,39] _{95%}
90 jours	5	703	OR IC _{95%} = 2,17 [0,67 ; 7,02] _{95%}
6 mois	2	239	OR IC _{95%} = 2,04 [0,32 ; 13,16] _{95%}
12 mois	2	492	OR IC _{95%} = 0,85 [0,33 ; 2,22] _{95%}
Mortalité stratifiée sur l'absence de ventilation collatérale	5	703	OR IC _{95%} = 1,07 [0,47 ; 2,43] _{95%}

¹⁶ Volume expiratoire maximal en 1 seconde. Une augmentation de plus de 12 % par rapport à la valeur de départ est caractérisée de cliniquement significative. ATS 1995 ou une augmentation de 100 mL, Donohue JF. COPD 2005

¹⁷ Auto-questionnaire, spécifique des maladies respiratoires chroniques, validé en français. Pour le compléter une durée de 20 à 30 mn est nécessaire. Le questionnaire évalue trois dimensions :

- Les symptômes ressentis au cours des 12 derniers mois (toux, expectorations, dyspnée, sibilances, crises)
- L'activité (retentissement sur l'activité de la vie quotidienne)
- L'impact (impact sur la vie professionnelle, sociale, familiale ...)

Un score total est calculé et ramené de 0 à 100. Plus ce score tend vers 0, meilleure est la qualité de vie. L'amélioration de la qualité de vie est considérée comme significative, lors d'une réduction du score total du questionnaire de Saint-Georges d'au moins 4 points.

¹⁸ Test de marche de 6-minutes. Pour les patients avec BPCO sévère : + 26 m par rapport à la valeur à l'inclusion = distance caractérisée de cliniquement significative. Puhon MA. Eur Respir J. 2011

Critères de jugement étudiés	N études	N participants	Résultats méta-analyse (valves vs traitement médical standard)
QUALITE DE VIE			
Qualité de vie à la fin du suivi <i>Evolution du Score SGRQ</i>	5	695	Diff moy IC _{95%} = -7,29 unités [-11,12 ; -3,45] _{95%}
Qualité de vie stratifiée sur la durée de suivi			
90 jours	2	135	Diff moy IC _{95%} = -8,75 unités [-12,76 ; -4,74] _{95%}
6 mois	3	560	Diff moy IC _{95%} = -7,09 unités [-12,59 ; -1,60] _{95%}
12 mois	2	492	Diff moy IC _{95%} = -4,05 unités [-6,51 ; -1,59] _{95%}
EXERCICE PHYSIQUE			
Test de marche de 6 minutes à la fin du suivi	4	379	Diff moy IC _{95%} = 38,12 mètres [8,68 ; 67,56] _{95%}
SECURITE			
Taux global de survenue d'événements indésirables à la fin du suivi	3	482	OR IC _{95%} = 5,85 [2,16-15,84] _{95%}

Diff moy std : La différence moyenne standardisée est la différence absolue moyenne du score entre le groupe intervention et le groupe témoin divisée par la déviation standard de toutes les mesures selon l'instrument utilisé. La DMS peut s'interpréter comme l'ampleur de l'effet de l'intervention comparativement à un groupe témoin. Par consensus, l'ampleur de l'effet peut être tenue pour faible (0,2 à < 0,3), modérée (0,3 à < 0,8) ou importante (> 0,8), NR : non renseigné ; N : nombre, OR : Odds ratio

La méta-analyse ne montre aucune différence significative en termes de taux de mortalité. Le taux global d'événements indésirables est significativement plus important dans le groupe traité par valves endobronchiques (cf. tableau ci-avant).

Une synthèse de cette méta-analyse est disponible en Annexe I.

Pour les valves endobronchiques spécifiquement, les résultats de cette revue sont en faveur de leur utilisation en excluant les patients avec ventilation collatérale, mais les limites des études doivent conduire à une interprétation prudente des résultats. Il est également nécessaire de disposer de données à plus long terme

2. Etudes contrôlées randomisées

A l'exception de l'étude TRANSFORM, toutes les études contrôlées randomisées sont incluses dans la méta-analyse détaillée ci-avant.

BeLieVeR HIFi⁶ est une étude anglaise contrôlée randomisée monocentrique en double insu (vs procédure bronchoscopique fictive), publiée en 2015, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité à 3 mois des valves endobronchiques chez des patients avec emphysème hétérogène. Le critère de jugement principal était la variation du VEMS observée à 3 mois par rapport à la valeur à l'inclusion comparée à celle du bras contrôle (traitement standard optimal).

La qualité de vie évaluée au moyen du SGRQ et du questionnaire CAT (*COPD assessment test*) ainsi que le test de marche de 6 minutes ont été évalués en critères secondaires.

Sur les 104 patients screenés, 54 ont été exclus, dont 28 pour cause de ventilation collatérale avérée.

Au total, 50 patients ont été randomisés, 25 dans le groupe traité par valve et 25 dans le groupe contrôle.

Ces patients étaient âgés en moyenne de 62,8±7,4 ans dont 62% d'hommes. Le score moyen du test de marche de 6 minutes à l'inclusion était de 338±87 m et le score moyen du SGRQ est de 69,22±12,78. Le nombre médian de valves posées par patient a été de 3 [1 à 6].

Les principaux résultats à **3 mois** sont rapportés dans le tableau ci-dessous :

Critère de jugement principal	Groupe valve N=25	Groupe contrôle N=25	Test
Fonction pulmonaire			
Δ Volume expiratoire maximal par seconde (%) <i>Evolution depuis l'inclusion</i> *Résultats avec utilisation de tests non paramétriques	+ 8,77% (2,27 à 35,85)*	+ 2,88% (0 à 8,51%)*	p=0,03*

Critères de jugement secondaire	Groupe valve N=25	Groupe contrôle N=25
Qualité de vie		
Δ SGRQ (points) <i>Evolution depuis l'inclusion</i>	-4,40 (-16,93 à 6,76)	-3,57 (-7,67 à 2,55)
Exercice physique		
Δ Test de marche de 6-min (mètres) <i>Evolution depuis l'inclusion</i>	+25 m (7 à 64)	+3 m (-14 à 20)

Cette étude contrôlée randomisée est de bonne qualité méthodologique (méthode de randomisation décrite, procédure en aveugle, attrition rapportée). Elle rend compte d'une augmentation significative du VEMS depuis l'inclusion dans le groupe ZEPHYR par rapport au groupe contrôle. Le caractère monocentrique de l'étude, le faible effectif de patients concernés (25 patients traité par valve endobronchique) ainsi que la courte durée de suivi (3 mois) constituent des limites à l'interprétation des résultats.

IMPACT⁷ est une étude européenne (centres en Allemagne, Autriche et Pays-Bas) contrôlée randomisée en ouvert multicentrique en cross-over, publiée en 2016, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité à 3 mois des valves endobronchiques chez des patients avec emphysème homogène en l'absence de ventilation collatérale (évaluée par le système CHARTIS). Le critère de jugement principal était le pourcentage de changement du VEMS observée à 3 mois par rapport à la valeur à l'inclusion comparée à celle du bras contrôle (traitement standard optimal).

La qualité de vie évaluée au moyen du SGRQ et du questionnaire CAT (*COPD assessment test*) ainsi que le test de marche de 6 minutes ont été évalués en critères secondaires.

Sur les 183 patients screenés, 90 ont été exclus, dont 17 pour cause de ventilation collatérale avérée. Au total, 93 patients ont été randomisés, 43 dans le groupe traité par valve et 50 dans le groupe contrôle (traitement standard optimal).

Ces patients étaient âgés en moyenne de 64,3±6,3 ans dont 47% d'hommes dans le groupe valve *versus* 63,2±6,0 dont 32% d'hommes dans le groupe contrôle.

Le score moyen du test de marche de 6 minutes à l'inclusion était de 308±91 m dans le groupe valve *versus* 328±93 m dans le groupe contrôle. Le score moyen du questionnaire SGRQ à l'inclusion était de 63,2±13,7 dans le groupe valve *versus* 59,34±15,6 dans le groupe contrôle.

Le nombre médian de valves posées par patient a été de 4 (intervalle non rapporté) et la durée médiane d'hospitalisation a été de 6 jours [3 à 40 jours] dans le groupe traité par valve vs 2 jours [1 à 6 jours] dans le groupe contrôle.

Les principaux résultats à **3 mois** sont rapportés dans le tableau ci-dessous :

Critère de jugement principal	Groupe valve N=43	Groupe contrôle N=50	Test
Fonction pulmonaire			
Δ Volume expiratoire maximal par seconde (%) (critère de jugement principal) <i>Evolution depuis l'inclusion</i>	13,7±28,2% (n=43)	-3,2±13,0% (n=50)	p=0,0002

Critères de jugement secondaires	Groupe valve N=43	Groupe contrôle N=50
Qualité de vie		
Δ SGRQ (points) <i>Evolution depuis l'inclusion</i>	-8,63±11,25 (n=37)	1,01±9,36 (n=48)
Exercice physique		
Δ Test de marche de 6-min (mètres) <i>Evolution depuis l'inclusion</i>	+22,6±66,6 m (n=40)	-17,3±52,8 m (n=50)

Cette étude contrôlée randomisée est de qualité méthodologique moyenne (méthode de randomisation décrite, attrition rapportée). Elle rend compte d'une augmentation significative du VEMS depuis l'inclusion dans le groupe ZEPHYR par rapport au groupe contrôle. La réalisation de l'étude en ouvert ainsi que le caractère croisé (cross-over) constitue les principales limites à l'interprétation des résultats.

STELVIO 2015⁵ est une étude hollandaise monocentrique contrôlée randomisée en ouvert avec cross-over, publiée en 2015, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité à 6 mois des valves endobronchiques implantées chez des patients avec emphysème sévère en l'absence de ventilation collatérale (évaluée avec le système CHARTIS). Les critères de jugement étaient l'évolution du VEMS, de la capacité vitale forcée et du test de marche de 6 minutes, à 6 mois, par rapport aux valeurs à l'inclusion comparées à celle du bras contrôle (traitement standard optimal). La qualité de vie évaluée au moyen du SGRQ ainsi que le test de marche de 6 minutes ont été évalués en critères secondaires.

Sur les 84 patients screenés, 16 ont été exclus, dont 13 pour cause de ventilation collatérale avérée.

Au total, 68 patients ont été randomisés, 34 dans le groupe traité par valve et 34 dans le groupe contrôle (traitement standard optimal).

Ces patients étaient âgés en moyenne de 58±10 ans dont 47% d'hommes dans le groupe valve *versus* 59±8 ans dont 18% d'hommes dans le groupe contrôle.

Le score moyen du test de marche de 6 minutes à l'inclusion était de 372±90 m dans le groupe valve *versus* 377±84 m dans le groupe contrôle. Le score moyen du questionnaire SGRQ à l'inclusion était de 59,1±13,7 dans le groupe valve *versus* 59,3±11,6 dans le groupe contrôle.

Le nombre médian de valves posées par patient a été de 4 [2 à 7] et la durée médiane d'intervention a été de 18 min [6 à 51]. La durée médiane d'hospitalisation a été de 1 jour [1 à 13].

Les principaux résultats à **6 mois** sont rapportés dans le tableau ci-dessous :

Critères de jugement	Groupe valve N=34	Groupe contrôle N=34	Δ Groupe
Fonction pulmonaire			
Δ Volume expiratoire maximal par seconde (%) <i>Evolution depuis l'inclusion</i>	20,9 [11,1 ; 30,7] _{95%}	3,1 [-0,4 ; 6,6] _{95%}	17,8 [7,6 ; 28] _{95%}
Qualité de vie			
Δ SGRQ (points) <i>Evolution depuis l'inclusion</i>	-	-	-14,7 [-21,8 ; -7,6] _{95%}
Exercice physique			
Δ Test de marche de 6-min (mètres) <i>Evolution depuis l'inclusion</i>	60 [35 ; 85] _{95%}	-14 [-25 ; -3] _{95%}	74 [47 ; 100] _{95%}

Cette étude contrôlée randomisée est de qualité méthodologique moyenne (méthode de randomisation décrite, attrition rapportée). Il n'y a pas de critère de jugement principal individualisé. Elle rend compte d'une augmentation significative du VEMS, de la capacité vitale forcée et du test de marche de 6 minutes depuis l'inclusion dans le groupe ZEPHYR par rapport au groupe contrôle. La réalisation de l'étude en ouvert, le caractère croisé (cross-over) ainsi que l'absence de critère de jugement principal individualisé constitue les principales limites à l'interprétation des résultats.

TRANSFORM⁸ est une étude européenne multicentrique contrôlée randomisée en ouvert, publiée en 2017, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité à 3 mois des valves endobronchiques chez des patients avec emphysème hétérogène en l'absence de ventilation collatérale (système CHARTIS). Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients avec valves ayant une augmentation de leur VEMS $\geq 12\%$ à 3 mois par comparaison au bras contrôle (traitement standard optimal).

La qualité de vie évaluée au moyen du SGRQ ainsi que le test de marche de 6 minutes ont été évalués en critères secondaires.

Sur les 273 patients screenés, 176 ont été exclus, dont 28 pour cause de ventilation collatérale avérée.

Au total, 97 patients ont été randomisés, 65 dans le groupe traité par valve et 32 dans le groupe contrôle (traitement standard optimal).

Ces patients étaient âgés en moyenne de 64,9 \pm 8 ans dont 57% d'hommes dans le groupe valve *versus* 63 \pm 6 dont 66% d'hommes dans le groupe contrôle.

Le score moyen du test de marche de 6 minutes à l'inclusion était de 282 \pm 94 m dans le groupe valve *versus* 320 \pm 92 m dans le groupe contrôle. Le score moyen du questionnaire SGRQ à l'inclusion était de 64,3 \pm 14,4 dans le groupe valve *versus* 58,1 \pm 13,3 dans le groupe contrôle.

Le nombre médian de valves posées par patient a été de 4 [2 à 8]. La durée médiane d'hospitalisation a été de 4 jours [1 à 49] pour le groupe valve *versus* 1 jour [1 à 3] pour le groupe contrôle.

Les principaux résultats sont rapportés dans le tableau ci-dessous :

Critère de jugement principal à 3 mois	Groupe valve N=65	Groupe contrôle N=32	Δ Groupe	Test
Fonction pulmonaire				
Δ Volume expiratoire maximal par seconde (%) <i>Evolution depuis l'inclusion ≥ 12%</i>	55,4%	6,5%	-	<0,001

Critères de jugement secondaires à 6 mois	Groupe valve N=65	Groupe contrôle N=32	Δ Groupe
Qualité de vie			
Δ SGRQ (points) <i>Evolution depuis l'inclusion</i>	-7,2±15,1	-0,7±10,4	-6,5 [-12,4 ; -0,6] _{95%}
Exercice physique			
Δ Test de marche de 6-min (mètres) <i>Evolution depuis l'inclusion</i>	+36,2±76,9 m	-42,5±68,2	78,7 [46,3 ; 111,0] _{95%}

Le détail des résultats est repris dans le résumé tabulé en Annexe II.

Cette étude contrôlée randomisée est de qualité méthodologique moyenne (méthode de randomisation décrite, attrition rapportée). Elle rend compte à 3 mois d'une augmentation significative du VEMS depuis l'inclusion dans le groupe ZEPHYR par rapport au groupe contrôle. La réalisation de l'étude en ouvert constitue la principale limite à l'interprétation des résultats.

3. Etudes observationnelles

LIVE¹⁰ est une étude observationnelle allemande non comparative multicentrique dont l'objectif est d'évaluer en conditions réelles d'utilisation l'efficacité et la sécurité des patients traités par valves endobronchiques. Un suivi à 5 ans de 2 000 patients inclus est prévu pour cette étude.

Le critère de jugement principal est la variation du VEMS à 2 ans en comparaison à la valeur à l'inclusion.

La qualité de vie a été étudiée en critère secondaire au moyen du questionnaire CAT (*COPD assessment test*)¹⁹. Le test de marche de 6 minutes ne fait pas parti des critères évalués.

La publication de 2016 porte sur une analyse intermédiaire réalisée à 6 mois.

Sur les 952 patients screenés, 454 ont été exclus dont 364 pour « traitement par valve impossible ». Sur les 498 patients traités, 7 avaient une ventilation collatérale. A la date de l'extraction (5 mai 2015), la population dite de sécurité est de 343 patients avec un suivi à 6 mois complété et la population dite d'efficacité est de 321 patients avec données complètes pour l'analyse d'efficacité.

Les patients sont âgés en moyenne de 64,5±7,7 ans et 56% sont des hommes. Aucune information relative aux données procédurales n'est décrite.

¹⁹ Le COPD Assessment Test (CAT) évalue l'impact de la BPCO sur l'état de santé du patient. Il est composé de 6 questions avec des réponses sur 6 niveaux (0 à 5). L'impact de la BPCO sur la qualité de vie est catégorisé de très élevé (score >30), élevé (score >20), modéré (score entre 10 et 20) et léger (score <10)

Les principaux résultats à **6 mois** sont rapportés dans le tableau ci-dessous :

Critère de jugement principal	Inclusion	Suivi	Δ incl-suivi
Fonction pulmonaire			
Δ Volume expiratoire maximal par seconde (L + % de changement) n=307	0,85 L [0,82 à 0,88] _{95%}	0,95 L [0,90 à 1,00] _{95%}	+11,9 % [8,74 ; 15,11] _{95%}

Critère de jugement secondaire	Inclusion	Suivi	Δ incl-suivi
Qualité de vie			
Δ CAT (points + % de changement), n=283	24,49 pts [23,71 à 25,28] _{95%}	21,36 pts [20,47 à 22,24] _{95%}	-3,14 pts [-3,93 ; -2,34] _{95%}

Cette étude apporte des informations descriptives sur une cohorte de 321 patients traités par valves endobronchique à court terme. Il n'est pas précisé si l'analyse intermédiaire a été prévue a priori au protocole (inflation du risque alpha).

STELVIO 2017⁹ est une étude observationnelle menée à partir des patients inclus dans étude contrôlée randomisée STELVIO 2015 (décrite ci-avant). L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité à 1 an des patients traités par valves endobronchiques.

Les critères de jugement évalués à 1 an ont été les paramètres de la fonction pulmonaire, le test de marche de 6 minutes et la qualité de vie évaluée au moyen du SGRQ.

Initialement, sur les 84 patients screenés, 20 ont été exclus dont 13 pour ventilation collatérale avérée (test CHARTIS). Dans STELVIO 2015, 34 patients ont été randomisés dans le groupe valve et 34 patients dans le groupe contrôle. A la fin de l'étude au total, 13 patients étaient sortis de l'étude (11 retraits permanent de valves, 1 décès et 1 retrait de consentement) et 30 patients du groupe contrôle ont effectué le cross-over.

A 1 an, sur les 51 patients disposant d'un suivi à 6 mois, 3 ont eu un retrait permanent de valves, 1 patient est décédé et 8 n'ont pas eu de visite à 1 an.

Les résultats d'efficacité présentés dans la publication porte sur 40 patients, les résultats de sécurité sur les 64 patients ayant eu une valve.

Les principaux résultats à **12 mois** sont rapportés dans le tableau ci-dessous :

Critères de jugement	Valeur à l'inclusion	Δ incl-suiv 12 mois
Fonction pulmonaire		
Δ Volume expiratoire maximal par seconde (%) <i>Evolution depuis l'inclusion</i>	30±8	+17,2 [11 ; 24] _{95%}
Qualité de vie		

Δ SGRQ (points) <i>Evolution depuis l'inclusion</i>	56,2±12,8	-11 [-17 ; -6] _{95%}
Exercice physique		
Δ Test de marche de 6-min (mètres) <i>Evolution depuis l'inclusion</i>	367±79	+61 [42 ; 80] _{95%}

Cette étude apporte des informations descriptives sur 64 patients traités par valves endobronchiques à moyen terme. A 1 an, 22% ont eu un retrait permanent des valves implantées pour complications ou manque d'efficacité.

04.1.1.1. EFFETS INDÉSIRABLES

4.1.1.1.1. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Le tableau ci-dessous répertorie les principales données de sécurité provenant des études cliniques interventionnelles *IMPACT*, *STELVIO* et *BeLieVeR-HiFi* et des études en vie réelle *LIVE* et *STELVIO 2017*.

	Groupe VALVE ZEPHYR	Groupe CONTRÔLE Traitement standard optimal
Etude BeLieVeR HIFi 2015 (n=50) 3 mois	N=25	N=25
Exacerbations BPCO	23 événements chez 16 patients (64%) dont 5 événements avec hospitalisation	22 événements chez 20 patients (80%) dont 3 événements avec hospitalisation
Pneumothorax	2 (8%)	1 (4%)
Pneumonie	2 (8%)	0
Valve expectorée	4 (16%)	NA
Retrait valve/remplacement	2 (8%)	NA
Décès	2 (8%)	0
Etude IMPACT 2016 (n=93) 3 mois	N=43	N=40
Total Événements indésirables graves	26 (44,2%)	8 (12,0%)
Exacerbation BPCO avec hospitalisation	10 (16,3%)	6 (12,0%)
Pneumothorax	12 (25,6%) dont 5 (11,6%) nécessitant changement/retrait ou remplacement valves	0
Migration valve	2 (4,6%)	NA
Retrait valve permanent	3 (7,0%)	NA
Décès	0	1 (2,5%)
Etude STELVIO 2015 (n=68) 6 mois	N=34	N=34
Total SAE idem au-dessus	23 (67,6%)	5 (14,7%)
Exacerbation BPCO avec hospitalisation	4 (12%)	2 (6%)
Pneumothorax	6 (18%) dont 3 avec retrait valve	0
Pneumonie	2 (6%)	1 (3%)
Autre remplacement valve	5 (14,7%)	NA
Migration valve	2 (6%)	NA
Décès	1 (3%)	0
Etude TRANSFORM 2017 (n=50) 6 mois	N=65	N=32
Pneumothorax	15 (23%)	0
Exacerbation BPCO	6 (9%)	2(6,3%)
Retrait valve	1 (1,5%)	NA
Pneumonie	6 (9,2%)	1 (3%)
Hémoptysie	1 (1,5%)	0
Dyspnée	7 (10,7%)	0
Décès	1 (1,5%)	0
Etude LIVE 2016 (n=343) à 6 mois	N= 343	
Exacerbation BPCO	98 (28,6%)	
Pneumothorax	42 (12,2%)	
Pneumonie	26 (7,6%)	
Migration valve	9 (2,6%)	
Retrait valve	4 (1,2%)	
Implantation valve supplémentaire	10 (2,9%)	

	Groupe VALVE ZEPHYR	Groupe CONTRÔLE Traitement standard optimal
Réimplantation	4 (1,2%) (1,2%)	
Décès	0	
Etude STELVIO 2017 suivi 12 mois, 2016 (n=40)	N= 64 Données sur les 64 patients de STELVIO	
Exacerbation BPCO	9 (14%)	
Pneumonie	5 (7,8%)	
Pneumothorax	14 (22%)	
Migration de la valve	6 (9,3%)	
Valve expectorée	3 (4,6%)	
Retrait valve permanent à cause de complications	14 (22%)	
Décès	2 (3%)	

4.1.1.1.2. MATÉRIOVIGILANCE

Le demandeur fournit des données de matériovigilance disponibles depuis 2011. Au niveau mondial, le nombre d'événements rapportés cumulés depuis 2011 (effets secondaires et réclamations) par rapport au nombre d'unités vendues est de 1,79%, au niveau européen ce taux est de 2,00%. Les effets secondaires principalement rapportés sont les pneumothorax (17,5% europe et 17,5% monde), les décès (15% europe et 15% monde) et les exacerbations de la BPCO (14% europe et 13% monde). Les réclamations principalement rapportées sont des migrations ou expectoration de valves (9% europe et 9% monde) et des problèmes de chargement (6% europe et 7% monde).

04.1.1.2. DONNÉES MANQUANTES

Des données permettant d'évaluer la capacité d'exercice, la qualité de vie, les fonctions respiratoires et les événements indésirables des patients implantés avec les valves endobronchiques ZEPHYR à long terme (3 ans) restent manquantes.

Au total, les études cliniques comparatives disponibles rapportent une différence significative en faveur des valves en termes d'évolution du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) :

- *Différence moyenne standardisée à la fin du suivi de 0,48 [0,32 ; 0,64] IC_{95%} en faveur des valves dans la méta-analyse de Van Agteren et al.*
- *55,4% des patients du groupe valves avec une évolution du VEMS à 3 mois \geq 12% versus 6,5% dans le groupe contrôle ($p < 0,001$) dans l'étude TRANSFORM.*

Les critères de qualité de vie et d'exercice physique ont tous été évalués en critères secondaires. On observe une amélioration de la qualité de vie et du périmètre de marche dans le groupe traité par valves endobronchiques :

- *Différence moyenne à la fin du suivi de -7,29 unités [-11,12 ; -3,45] IC_{95%} pour le score SGRQ et de +38,18 mètres [8,68 ; 67,56] IC_{95%} pour le test de marche de 6 min, dans la méta-analyse de Van Agteren et al.*
- *Différence moyenne à 6 mois de -6,5 [-12,4 ; -0,6] IC_{95%} pour le score SGRQ et de +78,7 [46,3 ; 111,0] IC_{95%} pour le test de marche de 6 min) dans l'étude TRANSFORM*

Ces bénéfices sont à mettre en balance avec la survenue de près de 6 fois plus d'événements indésirables chez les patients implantés par comparaison aux groupes contrôles des études contrôlées disponibles (OR= 5,85 [2,16-15,84]95%, méta-analyse Van Agteren et al.).

L'ensemble des études (comparatives et observationnelles) montre que la pose de valves endobronchiques ZEPHYR est associée à de nombreux événements indésirables graves dont les principaux sont les suivants :

- *Pneumothorax, entre 8% et 26% selon les études*
- *Pneumonies, entre 6 et 9% selon les études*

Des cas de migration de valve sont rapportés dans 3 à 9% des cas selon les études. Des cas de valves expectorées sont également rapportés dans 2 études (16% dans BeLieVeR HIFi et 5% dans STELVIO 2017).

Enfin, dans l'étude observationnelle STELVIO 2017, qui dispose du suivi le plus long disponible à ce jour (12 mois), 22% des patients ont eu un retrait de valves pour complications à 1 an de suivi.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

La prise en charge du patient ayant une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) s'articule autour d'un traitement systématique associant l'arrêt du tabac, la prévention d'une exposition respiratoire aux polluants, la vaccination antigrippale et antipneumococcique ainsi que l'éducation thérapeutique et de la mise en place d'autres traitements en fonction de la symptomatologie du patient²⁰.

Les principaux traitements sont les bronchodilatateurs. Les β -2 agonistes et anticholinergiques de courte durée sont pris à la demande en première intention en cas de dyspnée ou de limitation d'exercice²⁰.

En cas de persistance des symptômes malgré l'utilisation pluriquotidienne des bronchodilatateurs de courte durée d'action, un traitement symptomatique continu par les bronchodilatateurs de longue durée d'action est nécessaire. Ce traitement de fond est indiqué pour des patients à partir du stade II (modéré ; $50\% \leq \text{VEMS} < 80\%$)²⁰.

L'association de bronchodilatateurs de longue durée et de glucocorticostéroïdes inhalés n'est recommandée que pour des patients au stade III (sévère) ayant un VEMS $< 50\%$, en cas d'antécédents d'exacerbations fréquentes et de symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu²⁰.

L'oxygénothérapie de longue durée (≥ 15 heures par jour) pourra être proposée aux patients en hypoxémie sévère (stade IV) avec une $\text{PaO}_2 < 55$ mmHg ou une PaO_2 entre 56 et 59 mmHg si des signes d'hypoxie tissulaire sont associés²¹.

Une ventilation mécanique à domicile peut être initiée chez les patients ayant une forme sévère de la maladie, en situation d'échec d'une oxygénothérapie de longue durée, avec une hypercapnie diurne > 55 mmHg et une instabilité clinique attestée par des hospitalisations pour exacerbation²².

Les techniques chirurgicales de traitement de l'emphysème sont restreintes à des indications limitées¹⁵. La chirurgie de réduction de volume pulmonaire s'adresse plus particulièrement aux patients ayant un phénotype prédominant d'emphysème avec hyperinflation sévère²³. La transplantation pulmonaire est indiquée pour les stades les plus sévères de la BPCO très sévère²³.

Au vu des données et des alternatives disponibles, la Commission estime que le système de valves endobronchiques ZEPHYR a un intérêt dans la prise en charge de l'emphysème pulmonaire sévère (BPCO de stade III) ou très sévère (BPCO de stade IV), hétérogène ou

²⁰ Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins – Broncho-pneumopathie chronique obstructive. Saint-Denis La Plaine. 2014.

²¹ Haute Autorité de Santé. Evaluation des dispositifs médicaux et des prestations associées pour l'oxygénothérapie à domicile. Saint-Denis La Plaine. 2012.

²² Haute Autorité de Santé. Ventilation mécanique à domicile. Saint-Denis La Plaine. 2012.

²³ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management, and Prevention. Update 2017. Disponible sur <http://goldcopd.org>. Consulté le 29/09/2016)

homogène, du lobe supérieur et/ou inférieur, chez des patients très distendus (VR>175 %), avec une ventilation collatérale nulle à minimale, handicapés dans leur vie quotidienne (Score ≥ 2 au questionnaire modifié du Medical Research Council), sans comorbidités sévères et/ou instables, ayant bénéficié d'une réhabilitation respiratoire, et sous traitement médical optimal.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DU PRODUIT

Au total, les données fournies montrent l'intérêt du système de valves endobronchiques ZEPHYR chez une population de patients avec emphysème pulmonaire sévère (BPCO de stade III) ou très sévère (BPCO de stade IV), hétérogène ou homogène, du lobe supérieur et/ou inférieur, chez des patients très distendus (VR>175 %), avec une ventilation collatérale nulle à minimale, handicapés dans leur vie quotidienne (Score ≥ 2 au questionnaire modifié du Medical Research Council), sans comorbidités sévères et/ou instables, ayant bénéficié d'une réhabilitation respiratoire, et sous traitement médical optimal.

04.2. INTÉRÊT DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITÉ DE LA PATHOLOGIE

La BPCO est la première cause d'insuffisance respiratoire chronique grave en France. Elle entraîne l'incapacité permanente pour les poumons d'assurer des échanges gazeux normaux et d'oxygéner de façon satisfaisante les tissus et les cellules de l'organisme. L'insuffisance respiratoire chronique grave met en jeu le pronostic vital du patient. La perte d'autonomie liée à l'insuffisance respiratoire chronique est à l'origine d'une altération de la qualité de vie.

La BPCO est une affection grave engageant le pronostic vital.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

La BPCO est la première cause d'insuffisance respiratoire chronique grave en France. Entre 5% et 10% de la population de plus de 45 ans serait atteinte de BPCO²⁴ soit 1,5 à 3 millions d'adultes de plus de 45 ans²⁵. Les formes sévères (stades III et IV de la BPCO) représenteraient 10 à 15% des BPCO soit **150 000 et 450 000 patients**²⁶.

Les stades les plus sévères de la BPCO sont pris en charge par l'Assurance Maladie en affection de longue durée (ALD 14). Cette ALD regroupe d'autres affections comme l'asthme grave et des insuffisances respiratoires chroniques d'autres causes. Sur la base des chiffres disponibles auprès de l'Assurance Maladie (cf. tableau III <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2016.php>) et après extrapolation à tous les régimes de l'Assurance Maladie, **314 192 patients** seraient pris en charge en 2016 au titre de l'ALD, en dehors des cas d'asthmes graves.

04.2.3. IMPACT

Les valves endobronchiques répondent à un besoin partiellement couvert par les spirales endobronchiques. Ces dernières peuvent être implantées chez des patients avec ventilation collatérale.

²⁴ Fuhrman C, Delmas MC; pour le groupe épidémiologie et recherche clinique de la SPLF. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease in France. Rev Mal Respir. 2010;27:160-8.

²⁵ Calcul effectué sur la base de 29,7 millions d'habitants de plus de 45 ans en France (INSEE, chiffres au 1er janvier 2018, France métropolitaine et DOM-TOM)

²⁶ Direction Générale de la Santé. Etude épidémiologique sur la BPCO. Rapport final. Novembre 2007.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DE SANTÉ PUBLIQUE

Compte tenu de l'impact des valves ZEPHYR sur la qualité de vie des patients eu égard à la gravité de l'emphysème sévère et très sévère, celles-ci ont un intérêt de santé publique.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu du dispositif ZEPHYR est suffisant pour l'inscription 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 l'indication suivante : Traitement de l'emphysème pulmonaire sévère (BPCO de stade III) ou très sévère (BPCO de stade IV), hétérogène ou homogène, du lobe supérieur et/ou inférieur, chez des patients très distendus (VR>175 %), avec une ventilation collatérale nulle à minimale, handicapés dans leur vie quotidienne (Score ≥ 2 au questionnaire modifié du Medical Research Council), sans comorbidités sévères et/ou instables, ayant bénéficié d'une réhabilitation respiratoire, et sous traitement médical optimal.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPÉCIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITÉS D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Compte tenu de la spécificité de la technique d'implantation et des complications objectivées par la méta-analyse de VAN AGTEREN *et al.*, l'étude clinique TRANSFORM ainsi que les études en vies réelle LIVE et STELVIO 2017 (pneumothorax et pneumonie), la Commission estime que la mise à disposition du système de valves endobronchiques ZEPHYR relève d'un encadrement, au sens de l'article L1151-1 du Code de la Santé Publique. Ainsi, le système de valves endobronchiques ZEPHYR est à réserver aux établissements disposant d'un plateau technique de pneumologie interventionnelle avec la présence dans l'établissement ou à proximité d'une équipe de chirurgie thoracique et de réanimation (sur site) et ayant accès à des structures de réhabilitation respiratoire. La sélection des patients éligibles à l'intervention nécessite une concertation pluridisciplinaire comprenant au minimum un pneumologue interventionnel ayant une formation théorique et pratique par compagnonnage à la technique, un chirurgien thoracique et un radiologue. L'équipe doit être formée aux techniques bronchoscopiques interventionnelles.

Pour traiter un patient, les études cliniques disponibles rendent compte de l'utilisation d'un nombre médian de 3 à 4 valves.

06 AMÉLIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARATEUR RETENU

Au regard de la stratégie thérapeutique de l'emphysème pulmonaire sévère et très sévère et des études cliniques comparatives fournies, le comparateur retenu est le traitement médical optimal seul, prenant en compte l'exhaustivité des traitements pharmacologiques disponibles, l'oxygénothérapie, la réhabilitation respiratoire, le sevrage tabagique et la ventilation non invasive.

06.2. NIVEAU D'ASA

Les 5 études comparatives disponibles rapportent une amélioration de du VEMS chez les patients traités avec des valves endobronchiques par rapport au traitement médical seul. Ces bénéfices sont à mettre en balance avec la survenue de près de 6 fois plus d'événements indésirables chez les patients implantés par comparaison aux groupes contrôles (principalement pneumothorax et pneumonies).

La Commission s'est prononcée pour une amélioration mineure du service attendu (ASA IV) par rapport au traitement médical optimal seul, prenant en compte l'exhaustivité des traitements pharmacologiques disponibles, l'oxygénothérapie, la réhabilitation respiratoire, le sevrage tabagique et la ventilation non invasive.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DURÉE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats d'une étude de suivi exhaustif de tous les patients traités avec les valves endobronchiques ZEPHYR. Cette étude doit permettre le recueil des données relatives à la capacité d'exercice, la qualité de vie, la fonction respiratoire et les événements indésirables à 3 ans.

07.2. DURÉE D'INSCRIPTION PROPOSÉE

3 ans

08 POPULATION CIBLE

Les stades les plus sévères de la BPCO sont pris en charge par l'Assurance Maladie en affection de longue durée (ALD 14). Sur la base des chiffres disponibles auprès de l'Assurance Maladie²⁷ et après extrapolation à tous les régimes de l'Assurance Maladie, 314 192 patients seraient pris en charge en 2016 au titre de l'ALD (hors asthmes graves). D'après les données des études disponibles (BelieVerHIFI, TRANSFORM, STELVIO, LIVE, IMPACT) on peut estimer qu'un patient sur deux ne sera pas éligible à la technique du fait de la présence d'une ventilation collatérale ou d'une comorbidité sévère.

La proportion de patient dits « très distendus » (VR>175%) et handicapés dans leur vie quotidienne (Score ≥ 2 au questionnaire modifié du Medical Research Council) est en revanche difficilement quantifiable.

La population de patients pouvant être concernée par l'implantation de valves endobronchiques, est atteinte sévèrement par la maladie et de ce fait les patients ont des caractéristiques cliniques proches des patients candidats à la greffe.

D'après les chiffres du rapport de l'Agence de Biomédecine sur la « Greffe cardio-pulmonaire et pulmonaire »²⁸, en 2016, en France :

- 119 patients avec indication emphysème-BPCO ont été greffés,
- 110 patients nouveaux avec indication emphysème-BPCO étaient en attente de greffe.

Au total, en l'absence de données épidémiologiques précises et sur avis d'expert, la population cible est estimée à 1 000 patients par an.

²⁷ <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2016.php>

²⁸ Rapport Agence de Biomédecine. « Greffe cardio-pulmonaire et pulmonaire », chiffres 2016. Rapport 2017. <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2016/donnees/organes/04-coeur-poumon/pdf/pcp.pdf>

ANNEXE I Synthèse - Revue systématique et méta-analyse

Auteur, année	Méthode	Études retenues pour les valves endobronchiques	Résultats pour les valves endobronchiques	Commentaires
<p>Van Agteren <i>et al.</i> 2017</p>	<p>Objectif : évaluer l'efficacité de la réduction du volume pulmonaire par bronchoscopie à court et long terme chez des patients avec BPCO sévère à très sévère et déterminer le rapport coût-efficacité de chaque technique utilisée.</p> <p>Méthode : revue systématique de la littérature et description individuelle des études retenues + méta-analyse.</p> <p>Recherche bibliographique à partir de plusieurs bases (CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, etc. + littérature grise + recherche donnée non publiées) jusqu'à avril 2016.</p> <p>Critères de sélection des études : Types d'études → études contrôlées randomisées ou études contrôlées randomisées en cluster.</p> <p>Types de patients → Patients avec BPCO sévère à très sévère Exclusion des patients avec emphysème lobaire géant ou bulleux.</p> <p>Types d'interventions →</p> <ul style="list-style-type: none"> - Valves endobronchiques - Valves intrabronchiques - Coils endobronchiques - Réduction biologique du volume pulmonaire - AeriSeal - Ablation par vapeur sous bronchoscopie - Stents des voies aériennes <p>Types de résultats → évaluation des critères de jugement par type d'intervention.</p> <p>Critères de jugement principal :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Capacité pulmonaire : pourcentage de changement de VEMS - Survie : taux de mortalité péri et post-opératoire - Qualité de vie <p>Critères de jugement secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Paramètre de la fonction pulmonaire autre que le VEMS (volume résiduel, capacité totale pulmonaire, etc.) - Exercice physique (test 6-minutes de marche) - Événements indésirables graves (pneumothorax) - Coût-efficacité - Exploitation des ressources hospitalières (réadmission, durée de séjour, passage aux urgences) 	<p>5 études retenues : 333 patients au total traité avec une valve endobronchique, 703 patients au total.</p> <p><u>Nom des études, année (tt vs control)</u> BeLieVer HIFi, 2015 (25 vs 25) Valve utilisée : ZEPHYR IMPACT, 2016 (43 vs 50) Valve utilisée : ZEPHYR STELVIO, 2015 (34 vs 34) Valve utilisée : pas mentionné dans la publi VENT EU, 2012 (111 vs 60) Valve utilisée : ZEPHYR VENT EU, 2010 (220 vs 101) Valve utilisée : ZEPHYR</p> <p><u>4 études en cours :</u> NCT02823223 NCT01969734 NCT02022683 NCT01580215</p>	<p>Les études ont inclus des adultes âgés de 58 à 65 ans.</p> <p><u>Capacité pulmonaire</u> Evolution VEMS entre l'inclusion et la fin du suivi</p> <p>VEMS (diff moy std) = +0,48 IC_{95%} [0,32 ; 0,64] I²=42% p<0,00001 en faveur valve (n=703 - 5 études - faible qualité - forte hétérogénéité)</p> <p><u>Survie</u> Mortalité à la fin du suivi</p> <p>OR=1,07 IC_{95%} [0,47 ; 2,43] I²=0% p=0,74 NS (n=703 - 5 études - qualité moyenne - pas d'hétérogénéité)</p> <p><u>Qualité de vie</u> Evolution de la qualité de vie entre l'inclusion et la fin du suivi</p> <p>Score SGRQ moy = -7,29 points IC_{95%} [-11,12 ; -3,45] I²=67% p=0,00020 en faveur valve (n=695 - 5 études - faible qualité - forte hétérogénéité) Après analyse de sensibilité</p> <p>Les autres questionnaires de qualité de vie ne rapporte par de différence entre l'inclusion et le suivi.</p> <p><u>Test 6-minutes de marche</u> Score test moy = +38,40 mètres IC_{95%} [24,69 ; 52,12] I²=78% p=0,011 en faveur valve (n=379 - 4 études - qualité non rapportée - forte hétérogénéité)</p> <p><u>Taux global d'événements indésirables</u> OR = 5,85 IC_{95%} [2,16 ; 15,84] I²=63% p=0,0005 en défaveur valve (n=482 - 3 études - qualité non rapportée- forte hétérogénéité)</p>	<p>Article de bonne qualité méthodologique : objectif clairement décrit, revue systématique décrite avec équations de recherches, choix des études décrit, méta-analyse décrite, analyses de sensibilité, liens d'intérêts décrits...</p> <p>Limitations : 2 études autorisant les cross-over, 4 études réalisées en ouvert, faibles effectifs pour 3 études, suivi à court et moyen terme (entre 3 et 12 mois) Les études VENT EU 2012 et 2010 n'ont pas testé la ventilation collatérale des patients avant inclusion</p> <p>Les résultats de cette revue sont en faveur de l'utilisation des valves endobronchiques, mais les limites des études doivent conduire à une interprétation prudente des résultats. Les auteurs rappellent également la nécessité de disposer de données à plus long terme</p>

ANNEXE II Etudes contrôlée randomisée TRANSFORM

Etude TRANSFORM	
Référence	Kemp SV, Slebos DJ, Kirk A, Kornaszewska M, Carron K, Ek L, et al, A Multicenter Randomized Controlled Trial of ZEPHYR Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (TRANSFORM), Am J Respir Crit Care Med 2017;196(12):1535-43
Type de l'étude	Etude européenne contrôlée randomisée multicentrique en ouvert
Date et durée de l'étude	Recrutement des patients entre juin 2014 et juin 2016
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité et la sécurité à 3 mois des valves endobronchiques chez des patients avec emphysème hétérogène en l'absence de ventilation collatérale
METHODE	
Critères de sélection	<p>Patient avec un emphysème sévère, hétérogène et un lobe cible avec des scissures inter-lobaires intactes à la TDM thoracique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 40 ans - $15\% < \text{VEMS} < 45\%$ - $\text{TLC} > 100$ - $\text{RV} \geq 180\%$ - $150 < 6\text{MWD} < 450$ m - Anciens fumeurs
Cadre et lieu de l'étude	17 centres en Europe : 5 au Royaume-Unis, 1 au Pays-Bas, 3 en Allemagne, 2 en Belgique, 2 en Suède, 4 en France
Produits étudiés	<p>Groupe traité (EBV) : valves endobronchiques ZEPHYR</p> <p>Groupe contrôle (SoC) : traitement médical optimal</p>
Critère de jugement principal	% patients avec changement VEMS $\geq 12\%$ depuis l'inclusion
Principaux critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Qualité de vie évaluée au moyen du SGRQ - Test de marche de 6 minutes - Volume résiduel
Taille de l'échantillon	Détection d'une amélioration de 12% sur le critère de jugement principal (étude VENT) Echantillon de 78 patients calculé avec $\alpha=0,05$ et puissance de 80% Taux de sortie d'étude attendu de 15%
Méthode de randomisation	Randomisation 2 : 1 (randomisation par bloc et enveloppes scellées)
Méthode d'analyse des résultats	<p>Comparaison de valeur absolue et relative par rapport à la valeur basale par test ANOVA ou ANCOVA pour les données de distribution homogène sinon test Wilcoxon Rank-Sum. Test de Chi 2 bilatéral pour les variables qualitatives</p> <p>Analyse en ITT avec méthode d'imputation des données manquantes selon LOCF (dernière observation)</p> <p>Pourcentage de patients dans le groupe traité par valve endobronchique atteignant les seuils retenus pour les différences minimales cliniquement importantes à savoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pour le VEMS une amélioration $\geq 12\%$ - pour le VR une réduction de $\leq -430\text{ml}$ - pour le 6MWD une amélioration de ≥ 26 mètres - pour le SGRQ une réduction de ≥ 4 points
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	<p>125 patients répondant aux critères d'inclusion</p> <p>97 patients avec une ventilation collatérale</p> <p>65 patients dans le groupe valve et 32 patients dans le groupe contrôle</p> <p>Population ITT : 96 patients</p> <p>Population Per-Protocol (PP) : 81 patients</p>

<p>Durée du suivi</p>	<p>Suivi à 3 mois (critère de jugement principal à 3 mois), puis jusqu'à 6 mois</p> <ul style="list-style-type: none"> - A 3 mois, <i>dans le groupe traité</i> : 5 retraits de consentement, 1 décès et 8 patients sans visite de suivi à 3 mois - A 3 mois, <i>dans le groupe contrôle</i> : 1 retrait de consentement et 1 patients sans visite de suivi à 3 mois 																																																																																																																				
<p>Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes</p>	<p>Les caractéristiques des patients à l'inclusion</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Variables</th> <th>EBV (n=65)</th> <th>Traitement medical standard (n=32)</th> <th>t-test p-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sexe</td> <td>37 Hommes / 28 Femmes</td> <td>21 hommes / 11 Femmes</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Age (years)</td> <td>64.9 ± 8.0</td> <td>63.0 ± 6.0</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>IMC (kg/m²)</td> <td>23.7 ± 4.4</td> <td>24.3 ± 5.3</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Antécédents tabagiques (paquets années)</td> <td>42.0 ± 21.5</td> <td>42.0 ± 20.2</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Paramètres cliniques</td> </tr> <tr> <td>Sévérité de la BPCO selon GOLD</td> <td>Stade III: 26 (40%) Stade IV: 39 (60%)</td> <td>Stade III: 18 (56%) Stade IV: 14 (44%)</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>VEEMS (L)</td> <td>0.78 ± 0.24</td> <td>0.94 ± 0.31</td> <td>0.008</td> </tr> <tr> <td>VEEMS (% valeur prédite)</td> <td>29.8 ± 9.2</td> <td>32.2 ± 8.4</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>VR (% valeur prédite)</td> <td>249.4 ± 51.8</td> <td>241.0 ± 41.4</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>CPT (% valeur prédite)</td> <td>139.0 ± 18.9</td> <td>137.3 ± 12.5</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>6MWT (m)</td> <td>282 ± 94</td> <td>320 ± 92</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>SGRQ</td> <td>64.3 ± 14.4</td> <td>58.1 ± 13.3</td> <td>0.042</td> </tr> <tr> <td>mMRC score</td> <td>3.00 ± 0.77</td> <td>2.88 ± 0.83</td> <td>NS</td> </tr> <tr> <td>Score Index BODE</td> <td>6.14 ± 1.68</td> <td>5.55 ± 1.77</td> <td>NS††</td> </tr> </tbody> </table>	Variables	EBV (n=65)	Traitement medical standard (n=32)	t-test p-value	Sexe	37 Hommes / 28 Femmes	21 hommes / 11 Femmes	NS	Age (years)	64.9 ± 8.0	63.0 ± 6.0	NS	IMC (kg/m²)	23.7 ± 4.4	24.3 ± 5.3	NS	Antécédents tabagiques (paquets années)	42.0 ± 21.5	42.0 ± 20.2	NS	Paramètres cliniques				Sévérité de la BPCO selon GOLD	Stade III: 26 (40%) Stade IV: 39 (60%)	Stade III: 18 (56%) Stade IV: 14 (44%)	NS	VEEMS (L)	0.78 ± 0.24	0.94 ± 0.31	0.008	VEEMS (% valeur prédite)	29.8 ± 9.2	32.2 ± 8.4	NS	VR (% valeur prédite)	249.4 ± 51.8	241.0 ± 41.4	NS	CPT (% valeur prédite)	139.0 ± 18.9	137.3 ± 12.5	NS	6MWT (m)	282 ± 94	320 ± 92	NS	SGRQ	64.3 ± 14.4	58.1 ± 13.3	0.042	mMRC score	3.00 ± 0.77	2.88 ± 0.83	NS	Score Index BODE	6.14 ± 1.68	5.55 ± 1.77	NS††																																																								
Variables	EBV (n=65)	Traitement medical standard (n=32)	t-test p-value																																																																																																																		
Sexe	37 Hommes / 28 Femmes	21 hommes / 11 Femmes	NS																																																																																																																		
Age (years)	64.9 ± 8.0	63.0 ± 6.0	NS																																																																																																																		
IMC (kg/m²)	23.7 ± 4.4	24.3 ± 5.3	NS																																																																																																																		
Antécédents tabagiques (paquets années)	42.0 ± 21.5	42.0 ± 20.2	NS																																																																																																																		
Paramètres cliniques																																																																																																																					
Sévérité de la BPCO selon GOLD	Stade III: 26 (40%) Stade IV: 39 (60%)	Stade III: 18 (56%) Stade IV: 14 (44%)	NS																																																																																																																		
VEEMS (L)	0.78 ± 0.24	0.94 ± 0.31	0.008																																																																																																																		
VEEMS (% valeur prédite)	29.8 ± 9.2	32.2 ± 8.4	NS																																																																																																																		
VR (% valeur prédite)	249.4 ± 51.8	241.0 ± 41.4	NS																																																																																																																		
CPT (% valeur prédite)	139.0 ± 18.9	137.3 ± 12.5	NS																																																																																																																		
6MWT (m)	282 ± 94	320 ± 92	NS																																																																																																																		
SGRQ	64.3 ± 14.4	58.1 ± 13.3	0.042																																																																																																																		
mMRC score	3.00 ± 0.77	2.88 ± 0.83	NS																																																																																																																		
Score Index BODE	6.14 ± 1.68	5.55 ± 1.77	NS††																																																																																																																		
<p>Résultats inhérents au critère de jugement principal</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>A 3 mois</th> <th>Groupe valve EBV N=65</th> <th>Groupe contrôle SoC N=32</th> <th>Test</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Δ Volume expiratoire maximal par seconde (%)</td> <td>55,4%</td> <td>6,5%</td> <td><0,001</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Evolution depuis l'inclusion ≥ 12%</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>A 6 mois, ΔVEEMS (% changement depuis l'inclusion) :</u> 20,7±29,6 vs -8,6±13,0, p<0,001 Δ= 29,3 [18,3 ; 40,4]95%, p<0,001</p>	A 3 mois	Groupe valve EBV N=65	Groupe contrôle SoC N=32	Test	Δ Volume expiratoire maximal par seconde (%)	55,4%	6,5%	<0,001	Evolution depuis l'inclusion ≥ 12%																																																																																																											
A 3 mois	Groupe valve EBV N=65	Groupe contrôle SoC N=32	Test																																																																																																																		
Δ Volume expiratoire maximal par seconde (%)	55,4%	6,5%	<0,001																																																																																																																		
Evolution depuis l'inclusion ≥ 12%																																																																																																																					
<p>Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)</p>	<p><u>A 6 mois</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ΔVR (L, changement depuis l'inclusion) -0,66±1,04 vs 0.01±0.79 → Δ= -0,67 [-1,09 ; -0,25] p=0,002 - ΔTDM6M (m, changement depuis l'inclusion) 36,2±76,9 vs -42,5±68,2, p<0,001 → Δ=78,7 [46,3 ; 111,0]95% - ΔSGRQ (points, changement depuis l'inclusion) -7,2±15,1 vs -0,7±10,4, p=0,03 → Δ= -6,5 [-12,4 ; -0,6]95% 																																																																																																																				
<p>Effets indésirables</p>	<p>A 6 mois, 44 EIG ont été rapportés chez 31 (47,7%) patients dans le groupe EBV et 4 EIG chez 3 (9,4%) patients dans le groupe contrôle</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Evénements</th> <th colspan="4">EBV (n=65)</th> <th colspan="4">SoC (n=32)</th> </tr> <tr> <th>≤30 days Events</th> <th>≤30 days Subjects (%)</th> <th>>30 days to 6 months Events</th> <th>>30 days to 6 months Subjects (%)</th> <th>≤30 days Events</th> <th>≤30 days Subjects (%)</th> <th>>30 days to 6 months Events</th> <th>>30 days to 6 months Subjects (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pneumothorax</td> <td>13</td> <td>13 (20.0%) *</td> <td>2†</td> <td>2 (3.1%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Dyspnée</td> <td>6</td> <td>5 (7.7%)</td> <td>2</td> <td>2 (3.1%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Pneumonie</td> <td>3</td> <td>3 (4.6%)</td> <td>3</td> <td>3 (4.6%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>1 (3.1%)</td> </tr> <tr> <td>Exacerbation de BPCO</td> <td>3</td> <td>3 (4.6%)</td> <td>4</td> <td>3 (4.6%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>3</td> <td>2 (6.3%)</td> </tr> <tr> <td>Emphysème sous-cutané</td> <td>1</td> <td>1 (1.5%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Hémoptysie</td> <td>1</td> <td>1 (1.5%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Infection (voies pulmonaires basses)</td> <td>1</td> <td>1 (1.5%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Décès</td> <td>1</td> <td>1 (1.5%)#</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Bronchospasme</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>1 (3.1%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Grippe (Influenza)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>1 (1.5%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Retrait de EBV</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>1 (1.5%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Evénements	EBV (n=65)				SoC (n=32)				≤30 days Events	≤30 days Subjects (%)	>30 days to 6 months Events	>30 days to 6 months Subjects (%)	≤30 days Events	≤30 days Subjects (%)	>30 days to 6 months Events	>30 days to 6 months Subjects (%)	Pneumothorax	13	13 (20.0%) *	2†	2 (3.1%)	0	0	0	0	Dyspnée	6	5 (7.7%)	2	2 (3.1%)	0	0	0	0	Pneumonie	3	3 (4.6%)	3	3 (4.6%)	0	0	1	1 (3.1%)	Exacerbation de BPCO	3	3 (4.6%)	4	3 (4.6%)	0	0	3	2 (6.3%)	Emphysème sous-cutané	1	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	Hémoptysie	1	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	Infection (voies pulmonaires basses)	1	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	Décès	1	1 (1.5%)#	0	0	0	0	0	0	Bronchospasme	0	0	2	1 (3.1%)	0	0	0	0	Grippe (Influenza)	0	0	1	1 (1.5%)	0	0	0	0	Retrait de EBV	0	0	1	1 (1.5%)	0	0	0	0
Evénements	EBV (n=65)				SoC (n=32)																																																																																																																
	≤30 days Events	≤30 days Subjects (%)	>30 days to 6 months Events	>30 days to 6 months Subjects (%)	≤30 days Events	≤30 days Subjects (%)	>30 days to 6 months Events	>30 days to 6 months Subjects (%)																																																																																																													
Pneumothorax	13	13 (20.0%) *	2†	2 (3.1%)	0	0	0	0																																																																																																													
Dyspnée	6	5 (7.7%)	2	2 (3.1%)	0	0	0	0																																																																																																													
Pneumonie	3	3 (4.6%)	3	3 (4.6%)	0	0	1	1 (3.1%)																																																																																																													
Exacerbation de BPCO	3	3 (4.6%)	4	3 (4.6%)	0	0	3	2 (6.3%)																																																																																																													
Emphysème sous-cutané	1	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0																																																																																																													
Hémoptysie	1	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0																																																																																																													
Infection (voies pulmonaires basses)	1	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0																																																																																																													
Décès	1	1 (1.5%)#	0	0	0	0	0	0																																																																																																													
Bronchospasme	0	0	2	1 (3.1%)	0	0	0	0																																																																																																													
Grippe (Influenza)	0	0	1	1 (1.5%)	0	0	0	0																																																																																																													
Retrait de EBV	0	0	1	1 (1.5%)	0	0	0	0																																																																																																													