

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

AVIS DE LA CNEDiMTS
22 novembre 2016

*Faisant suite à l'examen du 04/10/2016, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 18/10/2016.
Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 22/11/2016.*

CONCLUSIONS

REPNEU, Système de Spirales endobronchiques

Demandeur : PNEUMRX LIMITED (Royaume Uni)

Fabricant : PNEUMRX, INC (Etats-Unis)

Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. page 3)

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 et/ou de multiples lobes emphysémateux, chez des patients très distendus (VR>220 %), handicapés dans leur vie quotidienne (Score ≥ 2 au questionnaire modifié du <i>Medical Research Council</i>), sans comorbidités sévères et/ou instables, ayant bénéficiés d'une réhabilitation respiratoire, sous traitement médical optimal
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : - l'intérêt thérapeutique du système de spirales endobronchiques REPNEU - l'intérêt de santé publique au vu de la gravité de la pathologie.
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 :	<p><u>Etude REVOLENS</u> (100 patients) Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée dont l'objectif était de démontrer la supériorité des spirales endobronchiques REPNEU par rapport au traitement médical seul dans le traitement de l'emphysème pulmonaire. Le critère de jugement principal était l'amélioration d'au moins 54 m du périmètre de marche au test de marche de 6 min à 6 mois.</p> <p><u>Etude RENEW</u> (315 patients) Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée dont l'objectif était de démontrer la supériorité des spirales endobronchiques REPNEU par rapport au traitement médical seul dans le traitement de l'emphysème pulmonaire. Le critère de jugement principal était la variation absolue à 12 mois du périmètre de marche au test de marche de 6 min.</p> <p><u>Registre Hetzel et al. 2016</u> (677 patients) Il s'agit de l'analyse intermédiaire d'une étude observationnelle prospective et multicentrique dont l'objectif était d'évaluer l'évolution de la qualité de vie des patients traités par les spirales endobronchiques REPNEU.</p>
---------------------	---

Éléments conditionnant le SA:	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Modalités de prescription et d'utilisation :	Compte tenu de la spécificité de la technique d'implantation et des complications objectivées par les études RENEW et REVOLENS (pneumothorax et pneumonie), la Commission estime que la mise à disposition du système de spirales endobronchiques REPNEU relève d'un encadrement, au sens de l'article L1151-1 du Code de la Santé Publique. Ainsi, le système de spirales endobronchiques REPNEU 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 un pneumologue interventionnel ayant une formation théorique et pratique par compagnonnage à la technique, un chirurgien thoracique et un radiologue.
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 spirales endobronchiques REPNEU. 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, la population cible ne peut être estimée. A titre informatif, entre 230 000 et 510 000 patients seraient concernés par des formes sévères ou très sévères de la BPCO.

Avis 2 définitif

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. MODELES ET REFERENCES

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

Modèles	Références
Système de pose des spirales	FNG-0404
Cathéter	FNG-0409
Spirale 100mm	FNG-0413
Spirale 125mm	FNG-0414
Spirale 150mm	FNG-0415

01.2. CONDITIONNEMENT

Les spirales sont conditionnées en boîte individuelle ou en boîte de 5 unités de même taille stériles. Le système de pose comprenant la cartouche, le fil-guide, le cathéter et la pince sont emballés dans le même sachet stérile.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

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 et/ou de multiples lobes emphysémateux, en complément du traitement médical optimisé.

01.4. COMPARETEUR REVENDIQUE

Le comparateur 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 du système de spirales endobronchiques REPNEU.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Système de pose et cathéter : classe IIa et spirales en nitinol :classe IIb, notification par British Standard Institute (n°0086), Royaume-Uni.

03.2. DESCRIPTION

Le système de spirales endobronchiques est composé de :

- spirales stériles en nitinol (alliage nickel-titane) ;
- système de pose composé :
 - d'un cathéter ;
 - d'une cartouche ;
 - d'un fil-guide ;
 - d'une pince.

Le système de pose permet de mettre en place la spirale dans la zone pulmonaire souhaitée. Le fil-guide sert à orienter le cathéter et à faciliter l'avancée du système dans les voies respiratoires. Il aide également à choisir la bonne taille de spirale. Le cathéter joue le rôle de conduit de pose de la spirale dans la partie emphysémateuse du poumon. La cartouche redresse la spirale, se fixe sur le cathéter et aide à charger la spirale dans le cathéter. La pince s'attache à l'extrémité proximale de la spirale et permet de déployer la spirale dans la bronche cible.

03.3. FONCTION ASSUREE

Une fois insérées de façon rectiligne dans la voie respiratoire d'intérêt, les spirales endobronchiques REPNEU reprennent leurs formes prédéterminées et exercent ainsi leur mode d'action mécanique. L'implantation des spirales vise à incurver la voie respiratoire et à comprimer le parenchyme pulmonaire affecté. La spirale tend les tissus environnants, ce qui augmenterait le retour élastique et renverrait l'air vers les parties plus saines du poumon.

03.4. ACTE ASSOCIE

L'acte de pose des spirales endobronchiques n'est pas référencé dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 43.5, 28/06/2016).

La procédure de traitement par spirales endobronchiques REPNEU est réalisée sous anesthésie générale et sous contrôle radioscopique chez un patient intubé. Le bronchoscope souple est passé au travers de la sonde d'intubation. Les spirales sont mises en place via un cathéter passé au travers du canal opérateur du bronchoscope. Après avoir positionné un fil guide radio-opaque au niveau du segment cible, le cathéter est poussé sur le fil guide et sa position vérifiée par radioscopie. Après retrait du fil guide, la cartouche d'introduction est connectée à l'extrémité proximale du cathéter, puis la spirale (qui a été mise en extension dans la cartouche) est ensuite poussée par la pince qui tient son extrémité proximale jusqu'à l'extrémité distale du cathéter. Après retrait du cathéter, la spirale reprend sa forme initiale, entraînant un effet de rétraction broncho-pulmonaire. Le traitement d'un lobe nécessite la mise en place en moyenne de 10 spirales, afin d'obtenir une rétraction optimale. La durée moyenne d'une procédure est de 30 à 60 minutes, selon l'expérience du praticien et l'anatomie du patient.

Un seul lobe est traité par procédure, le traitement controlatéral étant réalisé lors d'une deuxième procédure 1 à 3 mois plus tard. Ce traitement bilatéral est en effet réalisé en deux procédures séquentielles afin de limiter le risque de survenue d'événements indésirables : le praticien vérifie donc l'absence de complications dans le premier poumon avant d'implanter dans le second poumon.

L'acte se déroule au bloc opératoire. Ce bloc doit être équipé d'un matériel de radioscopie mobile et radioprotégé.

Le bilan pré-interventionnel comporte :

- un bilan pré-anesthésique comme pour toute intervention chirurgicale sur le thorax.
- un bilan respiratoire qui comporte au minimum 1/ des explorations fonctionnelles respiratoires avec pléthysmographie, étude de la DLCO, gaz du sang et test de marche de 6 minutes ; 2/ un scanner thoracique en coupes fines.
- habituellement un bilan cardiovasculaire : ECG et une échographie cardiaque au minimum, éventuellement complétés d'un bilan artériel selon les facteurs de risque présents (doppler artériel des troncs supra-aortiques).

Un contrôle du placement des spirales est réalisé par une radiographie du thorax des patients 2 heures et 24 heures après l'implantation.

Tous les patients sont accompagnés pendant les 24 premières heures par un dispositif de drainage thoracique portable pour une décompression immédiate en cas de survenue d'un pneumothorax.

Le suivi du patient comporte un examen médical complet, une radiographie de thorax face. A distance (> 1 mois) des explorations fonctionnelles respiratoires avec pléthysmographie, étude de la DLCO, gaz du sang et test de marche de 6 minutes.

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. DONNEES SPECIFIQUES

Evaluation technologique

NICE 2015

Le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) a publié en Mars 2015 une évaluation de la technique de pose de coils endobronchique au nitinol pour améliorer la fonction pulmonaire dans le traitement de l'emphysème¹. Cette évaluation s'est basée sur :

- l'analyse de 7 études (Herth *et al.* 2010², Slebos *et al.* 2012³, Deslee *et al.* 2014⁴, Klooster *et al.* 2014⁵, Hartman *et al.* 2014⁶, Shah *et al.* 2013⁷, Kontogoni *et al.* 2014⁸) identifiées par une recherche bibliographique systématisée ;

¹ Guide NICE n°517 - Insertion of endobronchial nitinol coils to improve lung function in emphysema – Mars 2015

² Herth FJ, Eberhard R, Gompelmann D, Slebos DJ, Ernst A. Bronchoscopic lung volume reduction with a dedicated coil: a clinical pilot study. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 2010 Aug;4(4): 225-31

³ Slebos DJ, Klooster K, Ernst A, Herth FJ, Kerstjens HA. Bronchoscopic lung volume reduction coil treatment of patients with severe heterogeneous emphysema *Chest*. 2012 Sep;142(3):574-82

⁴ Deslee G, Klooster K, Hetzel M, Stanzel F, Kessler R *et al.* Lung volume reduction coil treatment for patients with severe emphysema: a European multicentre trial. *Thorax*. 2014 Nov;69(11):980-6

⁵ Klooster K, Hacken N, Franz I, Kerstjens H, van Rikxoort E.M, Slebos D.J. Lung Volume Reduction Coil Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with Homogeneous Emphysema: A Prospective Feasibility Trial. *Respiration*.2014; 88 (2): 116-25.

⁶ Hartman JE, Klooster K, Gortzak K, Ten Hacken NH, Slebos DJ Long-term follow-up after bronchoscopic lung volume reduction treatment with coils in patients with severe emphysema *Respirology*. 2015 Feb;20(2):319-26

- la position de 4 experts ;
- la position de deux patients ayant été traités par spirales endobronchiques (ou leurs aidant).

Le NICE a conclu que :

- « *les données actuelles sur la sécurité et l'efficacité de la technique de pose de coils endobronchiques au nitinol pour améliorer la fonction pulmonaire dans le traitement de l'emphysème étaient limitées en qualité et en quantité. Ainsi, la technique doit être utilisée uniquement dans un contexte de recherche.* »
- *Les études de recherches devraient préférentiellement inclure la collecte de données observationnelles et devront décrire en détails la sélection des patients. Les données recueillies devront porter sur la fonction pulmonaire, le score de dyspnée, l'exercice de tolérance, la qualité de vie et la sécurité à long terme. Les études devront aussi rapporter l'influence de cette technique sur la chirurgie pulmonaire ultérieure.* »

Etudes cliniques

Dix études cliniques ont été soumises par le demandeur : Herth *et al.* 2010², Slebos *et al.*³ 2012, Deslee *et al.* 2014⁴, Klooster *et al.* 2014⁵, Hartman *et al.* 2014⁶, Shah *et al.* 2013⁷, Zoumot *et al.* 2015⁹, Deslee *et al.* 2016¹⁰ (REVOLENS), Scirba *et al.* 2016¹¹ (RENEW), Hetzel *et al.* 2016¹² (Registre).

Parmi ces dix études, 7 études n'ont pas été retenues car :

- elles ont été analysées dans le rapport du NICE¹ (6 études : Herth *et al.* 2010, Slebos *et al.* 2012, Deslee *et al.* 2014, Klooster *et al.* 2014, Hartman *et al.* 2014, Shah *et al.* 2013.) ;
- il s'agissait d'une étude totalisant un nombre limité de patient (35 patients) (Zoumot *et al.* 2015) comparativement aux études REVOLENS et RENEW

Les 3 études suivantes ont été retenues : Deslee *et al.* 2016 (REVOLENS), Scirba *et al.* 2016 (RENEW), Hetzel *et al.* 2016 (Registre)

Etude Revolens (Deslee *et al.* 2016)

Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée totalisant 100 patients. L'objectif de cette étude était de démontrer la supériorité des spirales endobronchiques REPNEU par rapport au traitement médical seul dans le traitement de l'emphysème pulmonaire bilatéral.

Deux groupes de patients ont été étudiés :

- Traitement médical seul: à la discrétion du médecin, en accord avec les recommandations internationales
- REPNEU : spirale endobronchique REPNEU (100mm ou 125 mm) + traitement médical

⁷ Shah PL, Zoumot Z, Singh S, Bicknell SR, Ross ET, Quiring J *et al.* Endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (RESET): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2013 May;1(3):233-40

⁸ Kontogianni K, Gerovasili V, Gompelmann D, Schuhmann M, Heussel CP, Herth FJ *et al.* Effectiveness of endobronchial coil treatment for lung volume reduction in patients with severe heterogeneous emphysema and bilateral incomplete fissures: a six-month follow-up. *Respiration.* 2014;88(1):52-60.

⁹ Zoumot Z, Kemp SV, Singh S, Bicknell SR, McNulty WH, Hopkinson NS *et al.* Endobronchial Coils for Severe Emphysema Are Effective Up to 12 Months following Treatment: Medium Term and Cross-Over Results from a Randomised Controlled Trial. *PLoS One.* 2015;10(4):e0122656

¹⁰ Deslée G, Mal H, Dutau H, Bourdin A, Vergnon JM, Pison C *et al.* Lung Volume Reduction Coil Treatment vs Usual Care in Patients With Severe Emphysema: The REVOLENS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016 Jan 12;315(2):175-84.

¹¹ Scirba FC, Criner GJ, Strange C, Shah PL, Michaud G, Connolly TA, *et al.* Effect of Endobronchial Coils vs Usual Care on Exercise Tolerance in Patients With Severe Emphysema: The RENEW Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016 May 24-31;315(20):2178-89.

¹² Hetzel M, Schumann C. REPNEU European Registry. Rapport intermédiaire fourni par le fabricant. 2016

Le critère de jugement principal était l'amélioration d'au moins 54 m du périmètre de marche au test de marche de 6 min (6MWT) à 6 mois.

Résultat du critère de jugement principal

	REPNEU n=50	Traitement Médical seul n=50	p
Amélioration \geq 54 m du périmètre au 6MWT à 6 mois, n (%)	18 (36%)	9 (18%)	0,03

Après 6 mois de traitement, le pourcentage de patients ayant un test de marche de 6 minutes amélioré d'au moins 54 m était supérieur dans le groupe REPNEU par rapport au groupe traitement médical seul.

Commentaires

Les évaluateurs n'étaient pas en aveugle du traitement alloué. La pertinence clinique de l'augmentation du périmètre de marche dans le groupe REPNEU par rapport au groupe contrôle est incertaine.

Etude RENEW (Scirba *et al.* 2016)

Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée totalisant 315 patients. L'objectif de cette étude était de démontrer la supériorité des spirales endobronchiques REPNEU par rapport au traitement médical seul dans le traitement de l'emphysème pulmonaire.

Deux groupes de patients ont été étudiés :

- Traitement médical seul: selon les recommandations de la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*
- REPNEU : spirale endobronchique REPNEU (100mm, 125 mm ou 150 mm)+ traitement médical

Le critère de jugement principal était la variation absolue à 12 mois du périmètre de marche au test de marche de 6 min (6MWT).

Résultat du critère de jugement principal

	REPNEU (n=158)	Traitement médical seul (n=157)	Différence intergroupe [IC]	p
Variation ajustée à 12 mois du périmètre de marche (6MWT), m				
moyenne \pm ET	-0,6 \pm 6,3	-10,7 \pm 6,22	10,2 [-5,2 ; 25,5] [*]	0,0153
médiane [EI]	10,3 [-33 ;45]	-7,6 [-40 ;26]	14,6 [0,4 ;inf] [§]	0,02

ET : écart type, EI : écart interquartile, * : IC 95%, § : IC 97,5%

Commentaires

La variation du périmètre de marche évalué par le 6MWT entre l'évaluation initiale et à 12 mois était supérieure dans le groupe REPNEU par rapport au groupe traitement médical seul. Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée dont les évaluateurs étaient en aveugle du traitement alloué. L'ajustement de la multiplicité des tests (méthode de Hochberg) a été faites pour les critères secondaires suivants : patients répondeur au 6MWT, variation score au questionnaire de St Georges Hospital et variation de la VEMS. Cependant, la pertinence clinique de l'augmentation du périmètre de marche dans le groupe REPNEU par rapport au groupe contrôle est incertaine.

Registre (Hetzl et al. 2016)

Méthode

Il s'agit d'une étude observationnelle de suivi post-commercialisation prospective et multicentrique. L'étude a débuté en mai 2013 et la date prévisionnelle de fin d'étude est décembre 2021. La date du « cut-off » pour l'analyse des résultats intermédiaires était fixée au 31 décembre 2015.

L'objectif principal était d'évaluer l'évolution de la qualité de vie des patients traités par spirales endobronchiques REPNEU. Les objectifs secondaires de l'étude étaient de recueillir des données d'efficacité et de sécurité rapportées par les patients traités par spirales endobronchiques REPNEU.

Les principaux critères de sélections des patients étaient :

- Critères d'inclusion :
 - Tout patient adulte, diagnostiqué avec un emphysème homogène ou hétérogène, éligible au traitement par spirales endobronchiques REPNEU et programmé pour un traitement REPNEU
 - VR >175%
 - VEMS post bronchodilatateur ≤45%
- Critères de non inclusion
 - Hypertension pulmonaire connue, non maîtrisée, définie par une pression ventriculaire droite systolique >50mmHg
 - Bulles d'emphysème géantes > 1/3 du volume pulmonaire

Cette étude observationnelle prévoit d'inclure 1 000 patients. L'analyse des résultats a été effectuée en utilisant des méthodes statistiques descriptives.

Résultats

A la date du « cut-off », 677 patients avaient été inclus dans le registre dans 44 centres investigateurs en Autriche (1 site, 11 patients), en Allemagne (32 sites, 581 patients), en Espagne (6 sites, 43 patients) et en Suisse (5 site, 42 patients).

Le suivi des patients ainsi que les différentes populations d'analyse sont présentées ci-dessous :

Suivi des patients	
Patients inclus, n	677
Patients ayant achevé 6 mois de suivi, n	455
Patients ayant achevé 1 an de suivi, n	326
Patients ayant achevé 2 ans de suivi, n	132
Patients sortis d'étude ou perdus de vue, n	20
Patients décédés, n	35
Populations d'analyse	
Population EFS à 6 mois, n	400
Population EFS à 1 an, n	237

n : nombre de patients, EFS : patients inclus dans l'étude ayant été pris en charge au moins une fois pour pose de spirales endobronchiques REPNEU (à l'exclusion des 3 premiers patients inclus pendant la phase d'initiation)

Les caractéristiques des patients sont décrites dans le tableau ci-dessous

Caractéristiques

Age (n=670)	65,52 ± 7,79
Femme, n (%) (N=670)	296 (44,18%)
IMC (n=669)	23,39 ± 4,55
Type d'emphysème (N=663)	
hétérogène	262 (39,5 %)
homogène	360 (54,3%)
mixte	41 (6,18%)
Score SGRQ [§] (N=614)	63,72 ± 13,8
Volume expiratoire maximal à la première seconde (VEMS) (L) (N=632)	0,83 ± 0,26
VEMS par rapport à la valeur attendue (%) (N=631)	31,28 ± 8,29
Capacité vitale forcée (CVF) (L) (N=633)	2,16 ± 0,79
CVF par rapport à la valeur attendue (%) (L) (N=632)	63,97 ± 19,13
VEMS/CVF (%) (N=632)	40,79 ± 10,95
Volume résiduel (VR) (L) (N=646)	5,67 ± 1,35
VR par rapport à la valeur attendue (%) (N=646)	253,75 ± 59,38
RV/capacité pulmonaire totale (CPT) (%) (N=645)	70,84 ± 9,22
Périmètre de marche au test de 6 minutes (6MWT) (m) (N=650)	273,87 ± 101,47
Score de dyspnée sur l'échelle mMRC [£] (N=650)	
0	4 (0,62%)
1	31 (4,77%)
2	249 (38,31%)
3	230 (35,38%)
4	136 (20,89%)

IMC : Indice de Masse Corporelle, § : *St George's Respiratory Questionnaire* prenant en compte 3 composantes : symptômes, activités et impact. Score de 0 à 100 (score élevé indiquant les limitations les plus importantes) ; £ : Questionnaire modifié du *Medical Research Council*

Au total, 1 165 interventions pour pose de spirales endobronchiques REPNEU ont été réalisées chez 660 patients :

- 505 patients (76,5%) ayant bénéficié d'un traitement bilatéral
- 155 patients (23,5%) ayant bénéficié d'un traitement unilatéral

Les caractéristiques de ces interventions sont décrites dans le tableau ci-dessous :

	1ère intervention N=660	2ème intervention N=505	Total N=1165
Nombre de spires total	6 809	5 140	11 949
Moyenne par intervention ± EC	10,46 ± 1,49	10,38 ± 1,58	10,43 ± 1,53
Région d'implantation des spirales			
lobe supérieur droit	3 388	998	4 386
lobe supérieur gauche	1 212	2 507	3 719
lobe inférieur droit	1 148	551	1 699
lobe inférieur gauche	1 040	1 059	2 099
lobe median droit	14	15	29
lingula	7	10	17

N : nombre d'intervention

La durée moyenne des interventions était de 35,6 ± 17,42 minutes. La durée moyenne de séjour des patients suite à l'intervention était de 4,72 ± 4,26 jours.

Les données d'efficacité sont rapportées dans le tableau ci-dessous :

	A l'inclusion (n=419)	A 6 mois (n=353)	A 1 an (n=216)
Score SGRQ			
n	391	257	173
moyenne	64,37 ± 13,59	57,37 ± 17,93	57,55 ± 17,28
VR (l)			
n	419	271	162
moyenne	5,69 ± 1,26	5,25 ± 1,2	5,46 ± 1,14
VR par rapport à la valeur attendue (%)			
n	419	271	162
moyenne	255,47 ± 54,91	235,88 ± 52,34	238,84 ± 48,15
RV/CPT (%)			
n	419	270	162
moyenne	71,14 ± 8,29	69,56 ± 12,18	68,86 ± 8,46
VEMS (l)			
n	419	274	166
moyenne	0,82 ± 0,23	0,87 ± 0,29	0,87 ± 0,26
VEMS par rapport à la valeur attendue (%)			
n	419	273	166
moyenne	30,68 ± 7,12	32,9 ± 8,52	32,4 ± 11,05
CVF (l)			
n	419	274	166
moyenne	2,15 ± 0,74	2,25 ± 0,78	2,29 ± 0,78
Périmètre de marche au test de marche de 6 minutes (m)			
N	380	249	143
moyenne	276 ± 97,29	301,62 ± 99,73	304,13 ± 98,76
Score de dyspnée sur l'échelle mMRC [£]			
n	410	268	179
0	3 ± 0,73	3 ± 1,12	9 ± 5,03
1	19 ± 4,63	39 ± 14,55	16 ± 8,94
2	174 ± 42,44	127 ± 47,39	65 ± 36,31
3	142 ± 34,63	61 ± 22,76	51 ± 28,49
4	72 ± 17,56	38 ± 14,18	38 ± 21,23

n : nombre de patients, SGRQ : *St George's Respiratory Questionnaire* VR : Volume résiduel, CPT : capacité pulmonaire totale, VEMS : Volume expiratoire maximal à la première seconde, CVF : Capacité vitale forcée , £ : Questionnaire modifié du Medical Research Council

Les événements indésirables sont rapportés dans le tableau ci-dessous

	A 30 jours (n=677)		Entre 30 jours et 6 mois (n=455)		Entre 6 mois et 1 an (n=326)		Entre 1 an et 2 ans (n=132)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Événements indésirables	202 (29,8%)	267	248 (54,5%)	427	102 (31,2%)	192	30 (22,7%)	51
Événements indésirables graves	126 (18,6%)	154	180 (39,6%)	295	94 (28,8%)	158	26 (20%)	38
Événements indésirables liés au dispositif ou à l'intervention	91 (13,4%)	112	19 (4,2%)	23	4 (1,2%)	4	0	0
Décès	7 (1 %)	7	13 (2,8%)	13	14 (4,3%)	14	3 (2%)	3

n : nombre de patients, E : nombre d'événements

Les Evénements indésirables rapportés chez plus de 3 patients sont présentés dans le tableau ci-dessous

	A 30 jours		Entre 30 jours et 6 mois		Entre 6 mois et 1 an		Entre 1 an et 2 ans	
	n (%)	E	n (%)	n (%)	n (%)	E	n (%)	E
Infections et infestations								
Infection	25 (3,7%)	27	32 (7%)	39	12 (3,7%)	12	2 (1,5%)	3
Pneumonie	25 (3,7%)	25	24 (5,3%)	27	9 (2,8%)	10	4 (3%)	4
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales								
Bronchopneumopathie obstructive chronique	72 (10,6%)	76	155 (34 %)	238	75 (23 %)	120	20 (15,1%)	30
Dyspnée	5 (0,7%)	5	11 (2,4%)	11	4 (1,2%)	4	1 (0,8%)	1
Hémoptysie	44 (6,5%)	50	13 (2,8%)	13	4 (1,2%)	4	0	0
Pneumothorax	24 (3,5%)	26	7 (1,5%)	8	0	0	0	0

n : nombre de patients, E : nombre d'événements

Méta analyse

La méta-analyse de Slebos *et al.* 2015¹³ n'a pas été retenue car elle ne prenait pas en compte les études contrôlées randomisées REVOLENS et RENEW.

04.1.1.2. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Etudes cliniques

Les événements indésirables graves des études REVOLENS et RENEW sont rapportées dans les tableaux ci-dessous :

Etude REVOLENS

	REPNEU		Traitement médical seul
	≤ 30 jours	>30 jours-12 mois	12 mois
Exacerbation de BPCO, N	4	12	13
Pneumothorax, N	3	1	1
Hémoptysie, N	1	0	0
Douleur thoracique, N	1	1	2
Pneumonie, N	5	6	2
Cardiovasculaire, N	1	0	3
Autre, N	2	7	7
Inconnu, N	0	1	0
Décès, N	1	3	3

N : nombre d'événements

¹³ Slebos DJ, Hartman JE, Klooster K, Blaas S, Deslee G, *et al.* Bronchoscopic Coil Treatment for Patients with Severe Emphysema: A Meta-Analysis. *Respiration*. 2015 Jun 25. 2015;90(2):136-45. Erratum in: *Respiration*. 2016;91(3):264.

Etude RENEW

	Groupe REPNEU (n=155)	Groupe contrôle (n=157)
Complications majeures, n (%)	54 (34,8%)	30 (19,1%)
Décès	10 (6,5%)	8 (5,1%)
Pneumothorax nécessitant un drainage sup à 7j	1 (0,6%)	1 (0,6%)
Hémoptysie ayant nécessité une intervention médicale	2 (1,3%)	0 (0,0%)
Exacerbation de la BPCO nécessitant plus de 7 j d'hospitalisation	18 (11,6%)	13 (8,3%)
Infection des voies respiratoires basses	29 (18,7%)	7 (4,5%)
Insuffisance respiratoire	6 (3,9%)	6 (3,8%)
Autres événements indésirables graves, n (%)		
Pneumonie	31 (20%)	7 (4,5%)
Exacerbation de la BPCO	43 (27,7%)	32 (20,4%)
Hémoptysie	4 (2,6%)	0
Pneumothorax	15 (9,7%)	1(0,6%)

n : nombre de patients

Matériorigilance

Les données issues de la matériorigilance transmises par le demandeur sur la période de 2009 à 2013 en Europe sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Nombre de procédures	349
Nombre d'événements rapportés	817
Nombre d'événements respiratoires	639
Hyperactivité bronchique	1
Bronchite	11
Bronchospasme	2
Exacerbation BPCO	248
Infection thoracique	23
Douleur thoracique	57
toux	21
dyspnée	53
Cancer oesophagien	1
Douleur de l'œsophage	1
Hémoptysie	104
Hypercapnie	2
Infection des voies respiratoires basses	7
Consolidation pulmonaire	3
Pneumonie	48
Pneumothorax	23
Toux productive	9
Embolie pulmonaire	2
Acidose respiratoire	2
Infection des voies respiratoires hautes	21
Nombre d'événements non respiratoires	178

De plus, 6 décès ont été rapportés (Cf. tableau supra)

Pays	Nombre de décès	Détail
France	1	Décès du patient dû à une détresse respiratoire aiguë. Pas de lien établi avec une défectuosité du dispositif mais à une décompensation de sa BPCO Stade IV ayant entraîné une dégradation respiratoire majeure.
Allemagne	1	Décès du patient dû à un échec de ventilation. Pas de lien établi avec une défectuosité du dispositif
Royaume-Uni	2	Décès du patient : durant une procédure, le patient a souffert d'une hémorragie et est décédé des suites d'un arrêt cardiaque. Pas de lien établi avec une défectuosité du dispositif Décès du patient dû à 1a) pneumonie, 1b) dysfonction rénale aiguë, 1c) BPCO 2) hypertension pulmonaire. Pas de lien établi avec une défectuosité du dispositif
Pays-Bas	2	Décès du patient dû à une dyspnée progressive jusqu'à un choc obstructif. Pas de lien établi avec une défectuosité du dispositif Décès du patient dû à une hémoptysie en conjonction à une infection et une pneumonie. Pas de lien établi avec une défectuosité du dispositif, l'infection ayant certainement eu lieu lors de la procédure d'implantation.
Global	6	

04.1.1.3. DONNEES 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 spirales endobronchiques REPNEU à long terme restent manquantes.

Au total, les deux études contrôlées randomisées rapportent une différence statistiquement significative entre le groupe REPNEU et le groupe contrôle en termes de :

- *pourcentage de patients ayant une amélioration ≥ 54 m du périmètre de marche au test de marche de 6 minutes à 6 mois (36 % vs 18%, $p=0,03$) (étude REVOLENS) ;*
- *variation ajustée à 12 mois du périmètre de marche au test de marche de 6 minutes ($-0,6 \pm 6,3$ vs $-10,7 \pm 6,22$, $p=0,015$) (étude RENEW).*

Dans ces deux études, la pose des spirales endobronchiques REPNEU était associée à de nombreux événements indésirables graves dont les principaux sont les suivants :

- *pneumonie (étude Revolens : $n=11$, étude RENEW : $n=31$) ;*
- *pneumothorax (étude REVOLENS : $n=4$, étude RENEW : $n=15$).*

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge du patient ayant une 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 patient¹⁴.

¹⁴ Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins – Broncho-pneumopathie chronique obstructive. Saint-Denis La Plaine. 2014.

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'exercice¹⁴.

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 ; $50\% \leq \text{VEMS} < 80\%$)¹⁴.

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 continu¹⁴.

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 associés¹⁵.

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, ayant une hypercapnie diurne > 55 mmHg et une instabilité clinique attestée par des hospitalisations pour exacerbation¹⁶.

Les techniques chirurgicales de traitement de la BPCO sont restreintes à des indications précises. La chirurgie de réduction de volume pulmonaire s'adresse plus particulièrement aux patients ayant un emphysème à prédominance apicale et une capacité d'exercice altérée¹⁷. La transplantation pulmonaire peut-être indiquée chez des patients ayant une BPCO très sévère et sélectionnés de manière appropriée¹⁷.

Au vu des données et des alternatives disponibles, la Commission estime que le système de spirales endobronchiques REPNEU a un intérêt dans la prise en charge de 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 et/ou de multiples lobes emphysémateux, chez des patients très distendus ($\text{VR} > 220\%$), handicapés dans leur vie quotidienne (Score ≥ 2 au questionnaire modifié du Medical Research Council), sans comorbidités sévères et/ou instables, ayant bénéficiés d'une réhabilitation respiratoire, sous traitement médical optimal.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, les données fournies montrent l'intérêt du système de spirales endobronchiques REPNEU dans la prise en charge de 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 et/ou de multiples lobes emphysémateux, chez des patients très distendus ($\text{VR} > 220\%$), handicapés dans leur vie quotidienne (Score ≥ 2 au questionnaire modifié du Medical Research Council), sans comorbidités sévères et/ou instables, ayant bénéficiés d'une réhabilitation respiratoire, sous traitement médical optimal.

¹⁵ Haute Autorité de Santé. Evaluation des dispositifs médicaux et des prestations associées pour l'oxygénothérapie à domicile. Saint-Denis La Plaine. 2012.

¹⁶ Haute Autorité de Santé. Ventilation mécanique à domicile. Saint-Denis La Plaine. 2012.

¹⁷ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management, and Prevention. Update 2016. Disponible sur <http://goldcopd.org>. Consulté le 29/09/2016)

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE 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. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

La BPCO est la première cause d'insuffisance respiratoire chronique grave en France. Dans le cadre du programme d'action mené par le Ministère de la santé, un rapport d'étude dressant la situation épidémiologique de la BPCO en France a été réalisé par la Direction Générale de la Santé¹⁸. Le rapport estime que la BPCO concerne entre 7 et 10% de la population de plus de 40 ans. Si l'on extrapole ces prévalences à la population française des adultes de plus de 40 ans, entre **2,3 et 3,4 millions d'adultes seraient atteints d'une BPCO**¹⁹.

Les formes sévères et très sévères (stades III et IV de la BPCO) représenteraient 10 à 15% des BPCO selon 2 études citées dans le rapport de la DGS. Si l'on applique ces taux à la population de patients atteints de BPCO en France, **entre 230 000 et 510 000 patients seraient concernés par des formes sévères et très sévères de la BPCO.**

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 les insuffisances respiratoires chroniques d'autres causes. Après exclusion des asthmes graves, grâce au codage par le médecin conseil, l'estimation de l'Assurance Maladie montre qu'en 2006, **225 230 adultes âgés de 25 ans** ou plus étaient pris en charge pour une **BPCO sévère ou insuffisance respiratoire grave** par les 3 régimes principaux.

04.2.3. IMPACT

Les spirales endobronchiques REPNEU répondent à un besoin non couvert.

¹⁸ Direction Générale de la Santé. Etude épidémiologique sur la BPCO. Rapport final. Novembre 2007.

¹⁹ Calcul effectué sur la base de 32,7 millions d'habitants de plus de 40 ans en France (INSEE, chiffres au 1er janvier 2014, France métropolitaine et DOM-TOM)

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de la gravité de l'emphysème sévère et très sévère, le système de spirales endobronchiques REPNEU a 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 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 et/ou de multiples lobes emphysemateux, chez des patients très distendus (VR>220 %), handicapés dans leur vie quotidienne (Score ≥ 2 au questionnaire modifié du Medical Research Council), sans comorbidités sévères et/ou instables, ayant bénéficiés d'une réhabilitation respiratoire, sous traitement médical optimal.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Compte tenu de la spécificité de la technique d'implantation et des complications objectivées par les études RENEW et REVOLENS (pneumothorax et pneumonie), la Commission estime que la mise à disposition du système de spirales endobronchiques REPNEU relève d'un encadrement, au sens de l'article L1151-1 du Code de la Santé Publique.

Ainsi, le système de spirales endobronchiques REPNEU 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 un pneumologue interventionnel ayant une formation théorique et pratique par compagnonnage à la technique, un chirurgien thoracique et un radiologue.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Au regard de la stratégie thérapeutique de l'emphysème pulmonaire sévère et très sévère, 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 deux études comparatives disponibles rapportent une supériorité des spirales endobronchiques REPNEU associées à un traitement médical par rapport au traitement médical seul en termes d'évolution du périmètre de marche au test de marche de 6 minutes. La pertinence clinique de cette augmentation du périmètre de marche dans le groupe REPNEU par rapport au groupe contrôle demeure cependant incertaine.

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 DUREE 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 spirales endobronchiques REPNEU. 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. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

3 ans

08 POPULATION CIBLE

La population cible est celle des patients atteints d'emphysème pulmonaire sévère (BPCO stade III) et d'emphysème pulmonaire très sévère (BPCO stade IV) présentant des caractéristiques particulières (emphysème hétérogène ou homogène, du lobe supérieur et/ou inférieur et/ou de multiples lobes emphysémateux, chez des patients très distendus (VR>220 %), handicapés dans leur vie quotidienne (Score ≥ 2 au questionnaire modifié du Medical Research Council), sans comorbidités sévères et/ou instables, ayant bénéficiés d'une réhabilitation respiratoire, sous traitement médical optimal).

Les données épidémiologiques disponibles concernent les formes sévères et très sévères (stades III et IV de la BPCO). Ces formes représenteraient 10 à 15% des BPCO selon 2 études citées dans le rapport de la DGS¹⁸. Si l'on applique ces taux à la population de patients atteints de BPCO en France, entre 230 000 et 510 000 patients seraient concernés par des formes sévères ou très sévères de la BPCO.

Il n'existe pas de données permettant d'estimer la population cible.

La population cible ne peut être estimée. A titre informatif, entre 230 000 et 510 000 patients seraient concernés par des formes sévères ou très sévères de la BPCO.

Références	Etude REVOLENS Deslee G, Mal H, Dutau H, Bourdin A, Jean Michel V, Pison C et al. Lung Volume Reduction Coil Treatment vs Usual Care in Patients With Severe Emphysema. The REVOLENS Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;315(2):175-184.
Type de l'étude	Etude contrôlée randomisée ouverte
Date et durée de l'étude	Inclusion entre mars 2013 et octobre 2013.
Objectif de l'étude	Démontrer la supériorité des spirales endobronchiques REPNEU par rapport au traitement médical seul à dans le traitement de l'emphysème pulmonaire
METHODE	
Critères de sélection	<p><u>Principaux critères d'inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - emphysème bilatéral sur l'analyse du scanner thoracique ; - volume Expiratoire Maximal à la première Seconde (VEMS) < 50% après-bronchodilatation ; - volume résiduel (VR) > 220% ; - capacité pulmonaire totale (CPT) > 100% ; - dyspnée de 2 à 4 sur l'échelle mMRC (Questionnaire modifié du <i>Medical Research Council</i>) ; - arrêt du tabagisme depuis au moins 8 semaines ; - réhabilitation respiratoire dans les 12 mois précédant la visite d'inclusion. <p><u>Principaux critères de non inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - patients avec un VEMS <15% (prédit), après bronchodilatation ; - patients avec une modification du VEMS > à 20% de la valeur attendue, après la prise d'un bronchodilatateur ; - infection respiratoire grave et fréquente ayant nécessité plus de 2 hospitalisations sur l'année ; - exacerbation aigüe de BPCO ayant nécessité une hospitalisation dans les 3 mois précédant la visite V1 ; - hypertension artérielle pulmonaire (PAPs > 50 mmHg sur échographie cardiaque) ; - patient ne pouvant réaliser un test de marche de 6 minutes en air ambiant ; - bulle géante supérieure à 1/3 du champ pulmonaire sur l'analyse du scanner thoracique ; - emphysème strictement homogène sur les données du scanner thoracique (interprétation de l'investigateur) ; - broncheectasies cliniquement significatives ; - antécédents de lobectomie, chirurgie de réduction de volume, transplantation pulmonaire.
Cadre et lieu de l'étude	10 centres en France
Produits étudiés	<p>Deux groupes de patients</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Traitement médical seul</u>: à la discrétion du médecin, en accord avec les recommandations internationales (<i>i.e.</i> réhabilitation pré-randomisation, bronchodilatateurs inhalés, avec ou sans corticostéroïdes inhalés, avec ou sans oxygénothérapie, en fonction du degré de sévérité de la pathologie et du taux d'exacerbation) - <u>REPNEU</u> : spirale endobronchique REPNEU (100mm ou 125 mm)+ traitement médical <p>Traitement du lobe controlatéral 1 à 3 mois après le 1^{er} lobe. Le lobe traité par REPNEU était le lobe le plus atteint. Le lobe supérieur était choisi lorsque le</p>

	score ipsilatéral était le même. Environ 10 spirales/lobe. Intervention sous anesthésie générale.
Critère de jugement principal	Amélioration d'au moins 54 m du périmètre de marche au test de marche de 6 min (6MWT) à 6 mois.
Critères de jugement secondaires	<u>Evolution du test de marche de 6 min</u> à 6 et 12 mois <u>Fonction pulmonaire</u> : VEMS, Capacité Vitale Forcée (CVF), Volume Résiduel (VR), Capacité Pulmonaire Totale (CPT), RV/CPT <u>Dyspnée</u> : questionnaire mMRC, l'échelle BDI/TDI (<i>Baseline Dyspnea Index/Transition Dyspnea Index</i>) <u>Qualité de vie</u> : questionnaire de St Georges Hospital <u>Sécurité</u> : tous les événements indésirables, score composite incluant les événements indésirables graves intervenant dans les 24h après le traitement (décès, pneumothorax nécessitant un drainage de plus de 7 jours ou une prise en charge chirurgicale, hémoptysie de plus de 150 ml, recours à une ventilation mécanique invasive durant plus de 24h), score composite incluant les événements indésirables graves intervenant dans les 12 mois après le traitement (décès, hémoptysie de plus de 150 ml, pneumonie nécessitant une hospitalisation, pneumothorax nécessitant un drainage de plus de 7 jours ou une prise en charge chirurgicale, recours à une ventilation mécanique invasive durant plus de 24h et transplantation pulmonaire)
Taille de l'échantillon	Puissance 90% et $\alpha=0,05$. Hypothèse du pourcentage de « répondeurs » de 37% dans le groupe REPNEU et de 5% dans le groupe traitement médical seul. Avec un seuil de signification de 5%, une puissance de 90% et un test unilatéral, prenant en compte 30% de patients non évaluables à 6 mois, le nombre d'inclusion par groupe a été estimé à 50 soit un nombre total de patients à inclure de 100.
Méthode de randomisation	Randomisation centralisée, ratio 1/1 par bloc de 4.
Méthode d'analyse des résultats	Analyse en intention de traiter Critère de jugement principal : test du χ^2 ou exact de fisher. Critères de jugement secondaires : efficacité (test 1 queue) et sécurité (test 2 queue) : test du χ^2 ou exact de fisher ou test de wilcoxon
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	100 patients analysés : – Groupe traitement médical seul : 50 patients – Groupe REPNEU : 50 patients
Durée du suivi	6 mois

	REPNEU	Traitement médical seul	p	
	(n=50)	(n=50)		
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Age, années	62,1 ± 8,3	61,9 ± 7,3	
	Sexe masculin, n (%)	39 (78%)	32 (64%)	
	6MWT, mètre	300 ± 112 [*]	326 ± 121	
	Paquets de cigarettes/année, n	44 ± 19	46 ± 21	
	IMC, kg/m ²	22,5 ± 4,1	23 ± 4,3	
	Score mMRC, n (%)			
	1	0	1 (2%)	
	2	11 (22%)	13 (26%)	
	3	28 (56%)	25 (50%)	
	4	11 (22%)	11 (22%)	
	Score BDI	4,4 ± 2,1	4,1 ± 1,9	
	VEMS, % prédit	25,7 ± 7,5	27,4 ± 6,2	
	CVF, % prédit	67,4 ± 16,5	72 ± 20,1	
	VEMS / CVF	0,31 ± 0,09	0,32 ± 0,08	
	VR, % prédit	271,2 ± 38,1	269,3 ± 44,3	
	CPT, % prédit	141,7 ± 16,6	143,6 ± 18	
	VR/CPT	0,70 ± 0,06	0,69 ± 0,07	
	<i>Questionnaire St Georges Hospital[§]</i>			
	Impact	49,4 ± 17,2	44,9 ± 16,7	
	Activité	81,8 ± 11,5	78,5 ± 13,7	
	Symptômes	58,2 ± 17,1	56,2 ± 19,8	
	Total	60,8 ± 12,8	57,1 ± 14,1	
	Score d'emphysème [£]			
	Lobe droit supérieur	2,9 ± 0,7	3,2 ± 0,8	
	Lobe central	2,1 ± 1	2,3 ± 0,8	
	Lobe droit inférieur	2,2 ± 0,9	2,2 ± 0,8	
	Lobe gauche supérieur	2,9 ± 0,8	3 ± 0,7	
	Lobe gauche inférieur	2,3 ± 0,9	2,2 ± 1	
	Emphysème Hétérogène, n (%)	17 (34%)	16 (32%)	
	[*] : 1 patient a reçu de l'oxygène par erreur pendant le test, [§] : score de 0 à 100 (score élevé indiquant les limitations les plus importantes), [£] : score visuel de l'étendu de la destruction tissulaire de 1 à 0 pour chaque lobe (0 : pas d'emphysème, 1 : 1 à 25% d'emphysème, 2 : 26 à 50 % d'emphysème, 3 : 51 à 75% d'emphysème, 4 : plus de 75% d'emphysème).			
Groupe REPNEU : <ul style="list-style-type: none"> - 47 patients traités en bilatéral et 3 patients en unilatéral (1 décès, 1 choc anaphylactique anesthésique, 1 pneumonie) soit un total de 97 interventions - 9,3 spirales endobronchiques posés/intervention - durée moyenne de l'intervention : 54 ± 17 minutes 				
Résultats inhérents au critère de jugement principal				
	REPNEU (n=50)	Traitement médical seul (n=50)	p	
	Amélioration ≥ 54 m du périmètre au 6MWT à 6 mois, n (%)	18 (36%)	9 (18%)	0,03
6MWT : Test de marche de 6 min				

**Résultats inhérents
aux critères de
jugement
secondaires**

A 6 mois

Critères d'efficacité, moyenne [IC 95%]	REPNEU	Traitement médical seul	p
Amélioration du 6MWT, m	18 [-6 ; 43]	-3 [-22 ; 16]	ns
Dyspnée			
Score mMRC	-0,5 [-0,8 ; -0,2]	-0,1 [-0,3 ; 0,1]	0,01
TDI	0,8 [-0,3 ; 2]	-0,8 [-1,6 ; 0]	0,04
Fonction Pulmonaire			
VEMS, l	0,06 [0,02 ; 0,11]	-0,03 [-0,05 ; 0]	0,001
CVF, l	0,26 [0,11 ; 0,40]	0,05 [-0,12 ; 0,22]	0,03
VR, l	-0,52 [-0,74 ; -0,31]	-0,15 [-0,41 ; 0,11]	0,01
CPT, l	-0,34 [-0,5 ; -0,18]	-0,14 [-0,35 ; 0,06]	ns
Ratio VR / CPT	-0,04 [-0,05 ; -0,02]	-0,01 [-0,03 ; 0,01]	0,01
Qualité de Vie			
SGRQ total	- 11,1 [-15,9 ; -6,2]	2,3 [-1,3 ; 5,9]	<0,001

ns : différence non statistiquement significative, TDI : *Transition Dyspnée Index* (évalue le changement de dyspnée depuis l'état initial ; plus le score est élevé moins la dyspnée est importante)

A 12 mois

Critères d'efficacité, moyenne [IC 95%]	REPNEU	Traitement médical seul	p
Amélioration du 6MWT, mètres	-2 [-29 ; 25]	-23 [-42 ; -4]	NS
Dyspnée			
Score mMRC	-0,5 [-0,8 ; -0,1]	-0,1 [-0,3 ; -0,1]	0,02
Ratio BDI/ TDI	-0,2 [-1,9 ; 1,4]	-1,3 [-2,2 ; -0,3]	NS
Fonction Pulmonaire			
VEMS, l	0,05 [0,01 ; -0,10]	-0,03 [-0,06 ; 0,01]	0,002
CVF, l	0,27 [0,12 ; 0,43]	0 [-0,17 ; 0,17]	0,008
VR, l	-0,47 [-0,67 ; -0,26]	-0,11 [-0,35 ; 0,12]	0,004
CPT, l	-0,29 [-0,49 ; -0,09]	-0,09 [-0,31 ; 0,13]	NS
Ratio VR / CPT	-0,03 [-0,05 ; -0,02]	0 [-0,02 ; 0,01]	0,007
Qualité de Vie			
SGRQ total	- 9,1 [-14,1 ; -4,2]	1,5 [-1,8 ; 4,7]	<0,001

ns : différence non statistiquement significative, TDI : *Transition Dyspnée Index* (évalue le changement de dyspnée depuis l'état initial ; plus le score est élevé moins la dyspnée est importante)

	Evénements indésirables graves			
	REPNEU		Traitement médical seul	
	≤ 30 jours	>30 jours- 12 mois	12 mois	
Effets indésirables	Evénements indésirables graves, N			
	Exacerbation de BPCO	4	12	13
	Pneumothorax	3	1	1
	Hémoptysie	1	0	0
	Douleur thoracique	1	1	2
	Pneumonie	5	6	2
	Cardiovasculaire	1	0	3
	Autre	2	7	7
	Inconnu	0	1	0
	Décès	1	3	3
	Score composite en 24 h, N			
	Décès	0		
	Pneumothorax > 7 jours de drainage	1		
	Hémoptysie > 150 ml	0		
	Ventilation invasive > 24 h	0		
	<i>Total, N (n patients)</i>	<i>1 (1)</i>		
	Score composite en 12 mois			
	Décès, n		4	3
	Pneumothorax > 7 jours de drainage, n		1	0
	Hémoptysie > 150 ml, n		0	0
	Ventilation invasive > 24 h, n		1	3
	Pneumonie nécessitant hospitalisation, n		11	2
Transplantation de poumon, n		0	0	
<i>Total, N (n patients)</i>		<i>17 (14)</i>	<i>8 (6)</i>	
N : nombre d'événement, n : nombre de patients				

Référence	Etude RENEW Sciurba FC, Criner GJ, Strange C, Shah PL, Michaud G, Connolly TA, et al. Effect of Endobronchial Coils vs Usual Care on Exercise Tolerance in Patients With Severe Emphysema: The RENEW Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016 ;315(20):2178-89.
Type de l'étude	Etude contrôlée randomisée
Date et durée de l'étude	Décembre 2012 à novembre 2015
Objectif de l'étude	Démontrer la supériorité des spirales endobronchiques REPNEU par rapport au traitement médical seul à dans le traitement de l'emphysème pulmonaire
METHODE	
Critères de sélection	<p><u>Principaux critères d'inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - âge ≥ 35 ans. - emphysème bilatéral identifié par Tomographie, selon la définition du Laboratoire Centralisé d'imagerie (Core Radiology Lab) dont les critères sont présentés dans « CT Scoring Plan for Core Radiology Lab ».; - volume Expiratoire Maximal à la première Seconde (VEMS) ≤ 45% après-bronchodilatation ; - volume résiduel (VR) ≥ 175% (critère initial à 225%, modifiée secondairement au cours de l'étude); - capacité pulmonaire totale (CPT) > 100% ; - dyspnée de 2 à 4 sur l'échelle mMRC (Questionnaire modifié du <i>Medical Research Council</i>) ; - arrêt du tabagisme depuis au moins 8 semaines avant le début de l'étude, sevrage à confirmer par un test à la cotinine ou tout autre test approprié ; - réhabilitation respiratoire au cours des 6 mois précédant le traitement et/ou suivant une réadaptation respiratoire de maintenance régulière si le programme de réadaptation initial a été effectuée plus de 6 mois avant l'évaluation initiale. <p><u>Principaux critères de non inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - emphysème homogène sévère, selon la définition du Laboratoire Centralisé d'imagerie (Core Radiology Lab), dont les critères sont présentés dans « CT Scoring Plan for Core Radiology Lab » ; - variation de VEMS > 20% (ou si VEMS avant bronchodilatation < 1l, présentant une variation > 200ml) après bronchodilatation, à moins que l'investigateur ne puisse confirmer par d'autres moyens que le sujet ne présente pas d'asthme ; - valeur prédictive de la DLCO < 20% ; - Anomalies sévères des échanges gazeux : PaCO₂ > 55mmHg, PaO₂ < 45mmHg en air ambiant (critère de haute altitude :PaO₂ < 30mmHg) ; - antécédent cliniquement significatif d'infections respiratoires récurrentes (au moins 3 hospitalisations pour infection respiratoire au cours de l'année précédant le recrutement.); - hypertension pulmonaire grave (pression systolique dans le ventricule droit > 50mmHg par cathétérisme cardiaque droit et/ou échographie cardiaque) ; - incapacité de parcourir au moins 140 mètres en 6 minutes ; - contre-indication à la bronchoscopie sous sédation modérée ou anesthésie générale ; - bronchectasies cliniquement significatives ; - bulles géantes supérieure à 1/3 du volume pulmonaire ; - antécédent de chirurgie de réduction du volume pulmonaire, de transplantation pulmonaire, de lobectomie, d'implantation de dispositifs de réduction du volume pulmonaire ou de tout autre dispositif pour le

	<p>traitement de la BPCO dans l'un des poumons ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - traitement par prednisone >20mg/j (ou une dose équivalente d'un stéroïde similaire). - thérapie immunosuppressive chronique importante pour le traitement d'une maladie auto-immune inflammatoire modérée ou sévère. - déficit en alpha-1-antitrypsine (AATD) a été diagnostiqué (DAAT).
Cadre et lieu de l'étude	26 centres (21 centres nord-américains et 5 centres européens)
Produits étudiés	<p>Deux groupes de patients</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Traitement médical seul</u>: selon les recommandations de la <i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i> - <u>REPNEU</u> : spirale endobronchique REPNEU (100mm, 125 mm ou 150 mm)+ traitement médical <p>Traitement du lobe controlatéral ou de la partie inférieur du lobe dans les 4 mois suivant la 1^{er} intervention. En cas d'emphysème homogène : lobe supérieur privilégié Implantation de 10 à 14 spirales/lobe. Intervention sous sédation modérée ou anesthésie générale.</p>
Critère de jugement principal	Variation absolue entre l'évaluation initiale et à 12 mois du périmètre de marche au test de marche de 6 min (6MWT).
Principaux critères de jugement secondaires	<p><u>Test de marche de 6 min</u> : patients répondeurs défini comme présentant une amélioration \geq à 25m</p> <p><u>Fonction pulmonaire</u> : Variation VEMS (variation minimale : 10%)</p> <p><u>Qualité de vie</u> : questionnaire de St Georges Hospital : variation du score</p> <p><u>Sécurité</u> : Proportion de patient ayant au moins un événement indésirable grave dans l'année suivant l'inclusion</p>
Taille de l'échantillon	<p>315 patients devait être inclus pour :</p> <p>Puissance > 95%</p> <p>5% de perdu de vue</p> <p>Différence entre les deux groupes au 6MWT : 59 ± 80 m et VEMS : $0,05 \pm 0,11$</p> <p>t test 1 queue et $\alpha=0,025$</p>
Méthode de randomisation	<p>Randomisation centralisée, ratio 1/1 par bloc de 4.</p> <p>Stratification en fonction du type d'emphysème.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Evaluateur en aveugle (Test de marche et spirométrie)</p> <p>Comparaisons des résultats d'efficacité : modèle d'analyse de la covariance et régression logistique (répondeurs au 6MWT) ajusté sur la valeur de base, le centre d'analyse et le statut de l'emphysème en analyse en Intention de traiter (ITT).</p> <p>t test 1 queue et $\alpha=0,025$</p> <p>Ajustement de la multiplicité des tests : Méthode de Hochberg (Patients répondeur au 6MWT, variation score au questionnaire de St Georges Hospital et variation de la VEMS)</p>
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	<p>315 patients analysés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe traitement médical seul : 157 patients - Groupe REPNEU : 158 patients
Durée du suivi	Suivi de 12 mois pour 90,2% des patients

	REPNEU	Traitement médical seul
	(n=158)	(n=157)
Age, années	63,4 ± 8,05	64,3 ± 7,8
Sexe féminin, n (%)	86 (54,4%)	79 (50,3%)
6MWT, mètre	312 ± 79,1	302,7 ± 79,3
Paquets de cigarettes/année, n	50,7 ± 27,9 [‡]	50,3 ± 23,5
IMC, kg/m ²	24,9 ± 4,6	24,5 ± 4,9
Score mMRC [‡] , n (%)		
0/1	0	0
2	54 (34,2%)	56 (35,7%)
3	69 (43,7%)	70 (44,6%)
4	35 (22,2%)	31 (19,7%)
Score BODE [‡]	5,96 ± 1,26	6,03 ± 1,32
VEMS, prédit	25,7 ± 6,3	26,3 ± 6,7
CVF, prédit	67,8 ± 14,3	67,4 ± 15
Score GOLD [§] 4, n (%)	120 ± 75,9	112 ± 71,3
VR, % prédit	245,9 ± 39,1	244,5 ± 38,7
CPT, % prédit	139,2 ± 15,6	138,8 ± 16,1
Questionnaire St Georges Hospital [§] (score total)	60,1 ± 12,8	57,4 ± 14,8
Type d'emphysème, n (%)		
hétérogène	36 (22,8%)	36 (22,9%)
homogène	122 (77,2%)	121 (77,1%)
<p>[‡]: n=157, [§]: score de 0 à 100 (score élevé indiquant les limitations les plus importantes), [‡]: prend en compte l'IMC + VEMS+dyspnée+6MWT (score de 0 à 9 score élevé indiquant les limitations les plus importantes), [§]: stade de la BPCO (0 : à risque à 4 : BPCO très sévère), [*]: Questionnaire modifié du <i>Medical Research Council</i> = score dyspnée de 2 à 4.</p> <p>Groupe REPNEU :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 144 patients traités en bilatéral et 11 patients en unilatéral (3 décès, 8 aggravation de l'état clinique) - 84,2 % des interventions dans les lobes supérieurs (moyenne de 10 spirales /intervention) et 15,8 % des interventions dans les lobes inférieur (12 à 13 spirales /intervention) - durée moyenne de l'intervention : 42 ± 16 minutes - durée médiane de l'hospitalisation : 1 [0-15] nuit 		

	Evénements indésirables graves		
	Groupe REPNEU (n=155)	Groupe contrôle (n=157)	
Effets indésirables	Complications majeures, n (%)	54 (34, 8%)	30 (19,1%)
	Décès	10 (6,5%)	8 (5,1%)
	Pneumothorax nécessitant un drainage sup à 7j	1 (0,6%)	1 (0,6%)
	Hémoptysie ayant nécessité une intervention médicale	2 (1,3%)	0 (0,0%)
	Exacerbation de la BPCO nécessitant plus de 7 j d'hospitalisation	18 (11,6%)	13 (8,3%)
	Infection des voies respiratoires basses	29 (18,7%)	7 (4,5%)
	Insuffisance respiratoire	6 (3,9%)	6 (3,8%)
	Autres événements indésirables graves, n (%)		
	Pneumonie	31 (20%)	7 (4,5%)
	Exacerbation de la BPCO	43 (27,7%)	32 (20,4%)
	Hémoptysie	4 (2,6%)	0
	Pneumothorax	15 (9,7%)	1(0,6%)

n :nombre de patients