

**COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE**

AVIS DE LA CNEDiMTS

26 mars 2019

Faisant suite à l'examen du 29/01/2019, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 12/02/2019

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 26/03/2019. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 26/03/2019

CONCLUSIONS**ALAIR, Cathéter de thermoplastie bronchique**

Demandeur : BOSTON SCIENTIFIC SAS (France)

Fabricant : BOSTON SCIENTIFIC CORPORATION (Etats-Unis)

Le modèle et la référence proposés par le demandeur (Cf. page 3)

Indications retenues :	Traitement de l'asthme sévère non contrôlé malgré un traitement maximal suivi sur au moins un an et avec une bonne observance
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : – l'intérêt thérapeutique du cathéter de thermoplastie bronchique ALAIR ; – l'intérêt de santé publique au vu de la fréquence et de la gravité de la pathologie.
Comparateur retenu :	Prise en charge standard maximale
Amélioration du SA :	ASA de niveau IV
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Par rapport à l'avis du 16/05/2016, les données suivantes ont été analysées : Données spécifiques – L'étude PAS2 (284 patients inclus), prospective, multicentrique, simple bras, en ouvert dont l'objectif était d'évaluer la durabilité de l'efficacité et de la tolérance à court et long terme de la thermoplastie bronchique chez des patients atteints d'asthme sévère persistant.
Éléments conditionnant le SA:	Sans objet
Spécifications techniques :	
Modalités de prescription et d'utilisation :	La commission estime que la mise à disposition du cathéter de thermoplastie bronchique ALAIR relève d'un encadrement, au sens de l'article L1151-1 du code de la santé publique. Ainsi, le cathéter ALAIR est à réserver à des centres experts disposant à la fois d'une compétence en endoscopie bronchique interventionnelle et d'une compétence dans la prise en charge des asthmes sévères ; ces centres devant s'inscrire dans une filière de soins structurant les différents niveaux de prises en charge de l'asthme. La commission préconise une information claire des patients sur le faible recul des données actuellement disponibles et l'élaboration d'un protocole définissant les conditions de réalisation.
Conditions du renouvellement :	La commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats de l'étude post-inscription telle qu'elle a déjà été demandée par la Commission dans son avis du 16/05/2016 concernant ALAIR.
Population cible :	En l'absence de données d'incidence, la population cible ne peut être estimée. A titre informatif, la prévalence de l'asthme sévère persistant a été estimée à 230 000 patients en France.

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. MODELE ET REFERENCE

Le modèle et la référence du cathéter de thermoplastie bronchique ALAIR proposés par le demandeur sont les suivants :

Modèle	Taille (mm)	Référence
ATS 2-5	8,6x12x12,1	M005ATS200020

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire stérile.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

L'indication revendiquée est la suivante : « traitement de l'asthme sévère non contrôlé malgré un traitement maximal suivi sur au moins un an et avec au moins une bonne observance ».

01.4. COMPARATEUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est le « traitement médicamenteux maximal utilisé dans la gestion de l'asthme sévère ».

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la seconde demande d'inscription du cathéter de thermoplastie bronchique ALAIR. Le cathéter ALAIR a été évalué pour la première fois par la Commission le 17/05/2016¹.

La Commission avait émis un avis suffisant quant à l'inscription du cathéter ALAIR dans l'indication « traitement de l'asthme sévère non contrôlé malgré un traitement maximal suivi sur au moins un an et avec une bonne observance ».

L'arrêté relatif à sa prise en charge par l'Assurance Maladie n'a pas été publié à ce jour.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe IIB, notification par DEKRA (n°344), Pays Bas.

03.2. DESCRIPTION

La thermoplastie bronchique consiste à introduire, par la bouche ou le nez, un bronchoscope, après anesthésie générale ou sédation, et corticothérapie préalable. Le cathéter ALAIR est

¹ Avis de la commission du 17 mai 2016 relatif à Alair, cathéter de thermoplastie bronchique. HAS; 2016. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5089_ALAIR_17_mai_2016_\(5089\)_avis_caviarde.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5089_ALAIR_17_mai_2016_(5089)_avis_caviarde.pdf)

ensuite introduit dans le bronchoscope dans les bronches de gros et moyen calibre (> 3 mm de diamètre).

L'extrémité distale du cathéter se déploie et quatre électrodes entrent en contact avec la paroi bronchique. Ces électrodes délivrent alors une énergie par radiofréquences émises par le générateur pour chauffer le muscle lisse de la paroi bronchique. L'acte de thermoplastie bronchique se fait par le contact de quatre électrodes sur la paroi bronchique pendant dix secondes à 65°C. Puis, l'opérateur avance de 5 mm (jusqu'au marqueur noir suivant) pour traiter une nouvelle zone. Une procédure correspond à un tiers du poumon traité. Le traitement complet du poumon se fait en 3 séances séparées par un intervalle de 3 semaines (l'une pour chacun des lobes inférieurs et la troisième pour les 2 lobes supérieurs).

03.3. FONCTIONS ASSUREES

La thermoplastie bronchique permettrait d'éliminer ou de réduire la contractilité des muscles lisses bronchiques sans provoquer macroscopiquement de lésions nécrotiques des voies aériennes. Cependant, ce traitement induit des lésions épithéliales bronchiques microscopiques, responsables d'une toux transitoire, mais avec une régénération complète en trois semaines, contrairement aux cellules musculaires lisses qui ne se reconstituent pas après lésion thermique.

03.4. ACTE ASSOCIE

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 54.10, 01/11/2018), l'acte associé à la réalisation d'une thermoplastie bronchique avec ALAIR est référencé au chapitre 06.02.06.05 « plastie de l'arbre bronchique ».

Code	Libellé de l'acte
GEME121	Plastie des bronches par radiofréquence par endoscopie [Thermoplastie]

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. RAPPEL DE L'AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 17/05/2016¹, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant et une amélioration du service attendu de niveau IV par rapport à une prise en charge standard maximale sur la base des éléments suivante :

- L'étude contrôlée randomisée RISA (32 patients) dont l'objectif était d'évaluer la sécurité de la thermoplastie bronchique faite avec le cathéter ALAIR chez des patients ayant un asthme sévère persistant. Les critères de jugements étaient notamment : les événements indésirables respiratoires, l'évolution des scores ACQ (*Asthma Control Questionnaire*) et AQLQ (*Asthma Quality of Life Questionnaire*) à 1 an de suivi.
- L'étude contrôlée randomisée AIR (112 patients) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la thermoplastie bronchique faite avec le cathéter ALAIR chez des patients ayant un asthme sévère ou modéré persistant. Le critère de jugement principal était l'évolution du nombre d'exacerbations légères à 1 an de suivi.
- L'étude contrôlée randomisée AIR2 (225 patients) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la thermoplastie bronchique faite avec le cathéter ALAIR chez des

patients ayant un asthme sévère. Le critère de jugement principal était l'amélioration du score AQLQ à 1 an de suivi.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Les données spécifiques fournies sont les suivantes :

- L'étude **PAS2**² (*Post FDA approval clinical trial*), prospective, multicentrique, simple bras, ouverte, évaluant la non infériorité de la proportion de patients ayant des exacerbations sévères à 2, 3, 4 et 5 ans de suivi par rapport à la première année de suivi après traitement par thermoplastie bronchique.
- Le manuscrit de l'article « **Effectiveness and durability of bronchial thermoplasty at 3 years : the PAS2 study** » relatif à l'étude PAS2 étant en cours de soumission, il n'a pas été retenu.
- L'étude de **Chupp et al. 2017**³ dont l'objectif était de comparer les résultats intermédiaires de l'étude PAS2 par rapport aux données de suivi à 3 ans de l'étude AIR 2. Cette étude étant une comparaison indirecte des 190 premiers patients de l'étude PAS2 (analysés ci-dessous) avec ceux de l'étude AIR2, elle n'a pas été retenue.
- L'étude **ASMATHERM**⁴ (Clinical trial N°NCT01777360) française (Hôpital Nord à Marseille et Hôpital Bichat à Paris), bicentrique, prospective évaluant la thermoplastie bronchique chez des patients atteints d'asthme sévère et d'une augmentation de la surface musculaire lisse. Trois publications des résultats intermédiaires s'y rapportent : l'étude de Pretolani et al.⁵ 2014, l'étude de Pretolani et al.⁶ 2017 et l'étude de Debray et al.⁷ 2017. Cette étude, initiée en décembre 2012, n'a pas été retenue compte tenu du faible effectif de patients (n=15 dans l'étude de Pretolani et al. 2017 et n=13 dans l'étude de Debray et al. 2017) et du suivi à court terme (1 an pour l'étude de Pretolani et al. 2017).
- L'étude de **Niven et al.**⁸ comparant l'efficacité de la thermoplastie bronchique (étude AIR2) par rapport à celle de l'omalizumab (INNOVATE et EXTRA) dans le traitement de l'asthme n'a pas été retenue car il s'agit d'une comparaison indirecte ne permettant pas d'apprécier le bénéfice d'ALAIR dans l'indication revendiquée.
- **Six études rétrospectives**^{9, 10, 11, 12, 13, 14} non comparatives évaluant la thermoplastie bronchique chez des patients atteints d'asthme sévère persistant. Compte tenu de la faible qualité méthodologique de ces études (faible effectif de patients ; suivi de courte durée pour la majorité d'entre elles) et de la mise à disposition d'études de meilleure qualité méthodologique, celles-ci n'ont pas été retenues.

² Etude PAS2 : Post FDA approval clinical trial evaluating bronchial thermoplasty in severe persistent asthma. Protocole 10.02 du 26/04/2012 (version 3) et rapport d'étude du 25/04/2018 fournis.

³ Chupp G, Lavolette M, Cohn L, McEvoy C, Bansal S, Shifren A, Khatri S, Grubb GM, McMullen E, Strauven R, Kline JN; Other members of the PAS2 Study Group. Long-term outcomes of bronchial thermoplasty in subjects with severe asthma: a comparison of 3-year follow-up results from two prospective multicentre studies. Eur Respir J. 2017 August

⁴ Etude ASMATHERM : Etude ayant débuté en Décembre 2012. Pas de protocole ni de rapport d'étude fourni.

⁵ Pretolani M, Dombret MC, Thabut G, et al. Reduction of airway smooth muscle mass by bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. Am J Crit Care Med 2014; 190: 1452–1454.

⁶ Pretolani M, Bergqvist A, Thabut G, Dombret MC, Knapp D, Hamidi F, Alavoine L, Taillé C, Chanez P, Erjefält JS, Aubier M. Effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe refractory asthma: Clinical and histopathologic correlations J Allergy Clin Immunol. 2017 April

⁷ Debray MP, Dombret MC, Pretolani M, Thabut G, Alavoine L, Brillet P, Taillé C, Khalil A, Chanez P, Aubier M. Early computed tomography modifications following bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. Eur Respir J. 2017 Mars

⁸ Niven RM, Simmonds MR, Cangelosi MJ, Tilden DP, Cottrell S, Shargill NS. Indirect comparison of bronchial thermoplasty versus omalizumab for uncontrolled severe asthma. J Asthma. 2017 July

⁹ Langton D, Sha J, Ing A, Fielding D, Wood E. Bronchial thermoplasty in severe asthma in Australia. Intern Med J. 2017 May Etude en cours de publication

¹⁰ Langton D, Sha J, Ing A, Fielding D, Thien F, Plummer V. Bronchial thermoplasty: activations predict response. Respir Res. 2017 July

¹¹ Burn J, Sims AJ, Keltie K, Patrick H, Welham SA, Heaney LG, Niven RM. Procedural and short-term safety of bronchial thermoplasty in clinical practice: evidence from a national registry and Hospital Episode Statistics. J Asthma. 2017 October

¹² Watchorn DC, Sahadevan A, Egan JJ, Lane SJ. The Efficacy of Bronchial Thermoplasty for Severe Persistent Asthma– the First National Experience. Ir Med J. 2016 May

¹³ O'Reilly A, Browne I, Watchorn D, Egan JJ, Lane S. The efficacy and safety of bronchial thermoplasty in severe persistent asthma on extended follow-up. QJM. 2017 Nov 15

¹⁴ Salem IH, Boulet LP, Biardel S, Lampron N, Martel S, Lavolette M, Chakir J. Long-Term Effects of Bronchial Thermoplasty on Airway Smooth Muscle and Reticular Basement Membrane Thickness in Severe Asthma. Ann Am Thorac Soc. 2016 August

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

- L'étude prospective de **D'ooghe et al 2017**¹⁵ dont l'objectif était d'analyser l'incidence, le profil et le comportement au cours du temps des anomalies radiologiques aiguës à la suite d'une procédure de thermoplastie bronchique. Cette étude n'a pas été retenue en raison du faible nombre de patients (n=12) suivis à court terme (6 mois) et évalués sur des critères radiologiques.
- L'étude prospective de **Chakir et al.**¹⁶ **2015** dont l'objectif était d'évaluer les effets de la thermoplastie bronchique sur la masse musculaire lisse des voies respiratoires et le dépôt de collagène dans les voies respiratoires chez les adultes souffrant d'asthme. Cette étude n'a pas été retenue en raison du faible nombre de patients (n=17) suivis à 1 an et évalués sur des critères histologiques.

Etude PAS2²

Méthode

Il s'agit d'une étude post-approbation de la FDA, prospective de non-infériorité, multicentrique (23 centres aux Etats-Unis et 4 au Canada), en ouvert, simple bras. Cette étude est spécifique du cathéter de thermoplastie bronchique ALAIR. Les inclusions ont débuté le 30/03/2011 et se sont terminées le 30/03/2014. L'étude est en cours et devrait se terminer en 2020. L'analyse intermédiaire ci-dessous était prévue *a priori* au protocole.

L'objectif de cette étude était d'évaluer la durabilité de l'efficacité et de la tolérance à court et long terme de la thermoplastie bronchique chez des patients ≥ 18 ans et atteints d'asthme sévère persistant.

Les principaux critères d'inclusions étaient les suivants :

- patients âgés de 18 à 65 ans ;
- patients souffrant d'asthme et prenant régulièrement un traitement d'entretien comprenant:
 - un corticostéroïde inhalé (ICS) à une dose $>1000\mu\text{g}$ par jour de bécloéthasone ou équivalent, et de β_2 agoniste à longue durée d'action (LABA) à une dose $\geq 80\mu\text{g}$ par jour de salmétérol ou équivalent.
 - d'autres médicaments contre l'asthme, tels que les modificateurs du leucotriène ou les anti-IgE, (les patients sous Xolair doivent l'avoir été depuis plus d'un an).
 - des corticostéroïdes oraux (OCS) à une dose maximale de 10mg par jour.
- patients avec un VEMS pré-bronchodilatateur $\geq 60\%$;
- patients avec un score de qualité de vie lié à l'asthme évalué par le questionnaire spécifique à l'asthme AQLQ $\leq 6,25$ ¹⁷.

Les principaux critères de non inclusion étaient les suivants :

- patients avec au moins 3 hospitalisations pour cause d'exacerbation d'asthme l'année précédente ;
- patients avec au moins 4 infections des voies aériennes inférieures traitées par antibiotiques l'année précédente ;
- patients traités par au moins 4 cures de corticothérapie pour symptômes liés à l'asthme l'année précédente ;
- patients avec un VEMS post- bronchodilatateur $<65\%$.

Le protocole comprenait 3 séances de thermoplastie bronchique séparées par un intervalle de 3 semaines. A chaque séance le patient est traité par 50mg/j de prednisone pendant 5

¹⁵ d'Hooghe JNS, van den Berk IAH, Annema JT, Bonta PI. Acute Radiological Abnormalities after Bronchial Thermoplasty: A Prospective Cohort Trial. *Respiration*. 2017

¹⁶ Chakir J, Haj-Salem I, Gras D2, Joubert P, Beaudoin ÈL, Biardel S, Lampron N, Martel S, Chanez P, Boulet LP, Laviolette M. Effects of Bronchial Thermoplasty on Airway Smooth Muscle and Collagen Deposition in Asthma. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 Nov;12(11):1612-8.

¹⁷ AQLQ : Asthma Quality of Life Questionnaire. 32 questions réparties en 4 domaines (les symptômes [11 items], les limitations d'activité de la vie courante [12 items], le retentissement psycho-affectifs [5 items], les facteurs déclenchants environnementaux [4 items]). Les patients doivent se souvenir de leurs 2 dernières semaines pour répondre à chaque question sur une échelle de 1 à 7. Le score total de 1 à 7 correspond à la moyenne de l'ensemble des réponses (7 - aucune dégradation, 1 – dégradation importante).

jours. La phase de traitement est conduite jusqu'à 6 semaines après la dernière séance de thermoplastie bronchique. A l'issue de cette phase, la phase de suivi de 5 ans est menée pendant laquelle les patients sont contactés tous les 3 mois par téléphone entre les visites annuelles. Le traitement médicamenteux de l'asthme (ICS, LABA, OCS) a été répertorié pendant toute la durée de suivi.

Le critère de jugement principal était la proportion de patients ayant des exacerbations sévères¹⁸ au cours des périodes subséquentes de 12 mois (à chaque année de suivi 2, 3, 4 et 5) par rapport à la 1^{ère} année après le traitement ALAIR. Il s'agissait d'un essai de non infériorité dont la marge choisie était de 20%¹⁹. Les comparaisons statistiques de non infériorité ont été réalisées pour les suivis à 2 et 3 ans par rapport au suivi à 1 an (effectifs trop faibles dans la cohorte suivie à 4 ans et 5 ans). La borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence des taux de patients sur le critère principal entre les 2 groupes devait être <20% afin de valider la non-infériorité. L'inflation du risque alpha n'a pas été prise en compte sur l'ensemble des comparaisons statistiques.

Les critères de jugement secondaires sont les taux d'exacerbations sévères, les événements indésirables respiratoires, les passages aux urgences pour symptômes respiratoires, les hospitalisations pour symptômes respiratoires, les événements indésirables graves respiratoires et le VEMS pré et post-bronchodilatateur.

Il était prévu d'inclure 300 patients (minimum 250) pour démontrer la non infériorité avec une puissance minimum de 80% en supposant un taux d'exacerbations $\leq 33\%$ ²⁰ et un taux de perdus de vue de 20%.

Résultats

Au total 284 patients ont été inclus dont 279 traités par thermoplastie bronchique (5 patients ont quitté prématurément l'étude). A la date d'extraction des résultats (09/03/2018), ■ patients ont interrompu l'étude, ■ patients avaient terminé l'étude et ■ patients étaient en cours d'étude. Parmi les 279 patients traités, ■ avaient terminé leur 1^{ère} visite de suivi annuelle, ■ avaient terminé leur 2^{ème} visite de suivi annuelle et ■ avaient achevé leur 3^{ème} visite de suivi annuelle.

Les caractéristiques initiales des 279 patients étaient :

- Age moyen : ■ ;
- 180 femmes ■ ;
- IMC moyen : ■ ;
- Score AQLQ moyen : ■ ;
- Durée de l'asthme : ■ ;
- Taux de patients ayant des exacerbations sévères 12 mois avant la thermoplastie bronchique : ■ ;
- ICS dose ($\mu\text{g/l}$) : ■ ;
- LABA dose ($\mu\text{g/l}$) : ■ ;
- Taux de patients ayant recours à une corticothérapie orale (OCS) : ■

¹⁸ L'exacerbation sévère est définie comme une aggravation cliniquement significative de l'asthme nécessitant le recours à un traitement par corticothérapie systémique ou une augmentation des doses de la corticothérapie continue. NAEPP Guidelines 2017.

¹⁹ Borne de 20% issue de l'étude d'extension AIR2 : étude observationnelle de non infériorité suivant le groupe traité par TB pendant 5 ans.

²⁰ 30,9% : taux d'exacerbation observé 1 an après la TB dans le groupe traité de l'étude AIR2.

Les résultats inhérents au critère de jugement principal sont présentés dans le tableau 1 suivant :

Suivi post-thermoplastie bronchique	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans
N					
Taux de patients ayant des exacerbations sévères %, (n), [IC95%]					

*Les dénominateurs de patients sont ceux qui ont terminé leur visite annuelle de suivi ; N : nombre total de patients ; n : nombre de patients ; IC : Intervalle de confiance

	2 ans vs 1 an	3 ans vs 1 an	4 ans vs 1 an	5 ans vs 1 an
Différence des taux de patients ayant des exacerbations sévères (%) X ans vs 1an [IC95%]	-			

IC : Intervalle de confiance, NR : non renseigné

Les auteurs précisent que les taux de patients ayant eu des exacerbations par année de suivi sont les mêmes. Les taux de patients qui avaient eu des exacerbations sévères à 2 et 3 ans de suivi par rapport au taux de patients ayant des exacerbations sévères à la première année de suivi après traitement par thermoplastie bronchique étaient non inférieurs. Les sujets perdus de vue ont été exclus de l'analyse principale (pas d'imputation des données manquantes).

Les résultats inhérents aux critères secondaires sont présentés dans le tableau 2 suivant :

	12 mois avant la thermoplastie bronchique	Suivi post-thermoplastie bronchique				
		1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans
N						
Taux de patients ayant des exacerbations sévères, (%) nombre de patients [IC95%]						
Taux de patients avec hospitalisations pour symptômes respiratoires, (%) nombre de patients [IC95%]						
Taux de patients avec passages aux urgences pour symptômes respiratoires, (%) nombre de patients [IC95%]						

*Les dénominateurs de patients sont ceux qui ont terminé leur visite annuelle de suivi ou présenté un événement indésirable pendant la période de suivi ; N : nombre total de patients ; IC : Intervalle de confiance ; NR : non renseigné

Le tableau 3 ci-dessous présente les valeurs absolues et en pourcentage de la valeur prédite du VEMS pré et post-bronchodilatateur :

	Valeurs initiales	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans
N						
VEMS pré-bronchodilatateur ± E.T						
Litre						
% de la valeur prédite						
N						
VEMS post-bronchodilatateur ± E.T						
Litre						
% de la valeur prédite						

*E.T : Ecart-type ; N : nombre total de patients

Le tableau 4 ci-dessous présente les doses de traitement médicamenteux pour l'asthme pendant la période de suivi :

	Valeurs initiales	Suivi post thermoplastie bronchique				
		1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans
N						
ICS (µg/j)						
N						
LABA (µg/j)						
N						
β2 agonistes à courte durée d'action (bouffées/j)						
N						
Nombre de patients ayant recours aux OCS, n(%)						
Dose moyenne de OCS (mg/j)						

*ICS : corticoïdes inhalés ; LABA : β2 agonistes à longue durée d'action ; N : nombre total de patients ; OCS : corticoïdes oraux

Commentaires :

Au total, les résultats intermédiaires de l'étude PAS2 simple bras montre que les taux de patients ayant des exacerbations sévères à 2 et 3 ans de suivi étaient non inférieurs au taux de patients ayant des exacerbations sévères à 1 an de suivi post thermoplastie bronchique (différence des taux de patients ayant des exacerbations sévères à 2 ans vs 1 : [redacted] et à 3 ans vs 1 an : [redacted]). L'analyse de non infériorité n'a pas été réalisée pour le suivi à 4 ans et 5 ans car les effectifs étaient trop faibles à ces périodes de suivi. L'exclusion des patients perdus de vue de l'analyse principale et la non prise en compte de l'inflation du risque alpha sur la multiplicité des tests constituent les limites principales de l'étude. De plus, la qualité de vie des patients n'a pas été évaluée pendant la durée du suivi.

La Commission constate que l'étude post-inscription demandée dans ses précédents avis n'est pas encore mise en place.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Etude PAS2

Les auteurs rapportent [REDACTED] décès non liés à la procédure de thermoplastie bronchique :

- [REDACTED] arrêt cardio-pulmonaire 70 jours après la 3ème séance de thermoplastie bronchique ;
- [REDACTED] infarctus du myocarde lors de la 3ème année de suivi ;
- [REDACTED] décès (cause non précisée) lors de la 2ème année de suivi ;
- [REDACTED] arrêt cardiaque (asystole) lors de la 3ème année de suivi.

Le pourcentage de patients ayant des événements indésirables respiratoires graves nécessitant une hospitalisation ou une prolongation de l'hospitalisation pendant la phase de traitement était de [REDACTED]. Au cours du suivi post traitement, le pourcentage de patients ayant des événements indésirables respiratoires graves était de [REDACTED] au cours de l'année 3 vs [REDACTED] au cours de l'année 2 vs [REDACTED] au cours de l'année 1.

Le tableau ci-dessous répertorie les principales données de sécurité issues du rapport intermédiaire de PAS2 :

	Phase de traitement	Suivi post thermoplastie bronchique				
		1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans
N	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Taux de patients ayant ≥ 1 E.I.G. respiratoire, %, (n)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Nombre d'E.I.G. respiratoires/patient	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Nombre d'E.I.G. respiratoires, n	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Asthme aggravé, n	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Bronchite, n	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pneumonie, n	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Autres (Atélectasie, hémoptysie..), n	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*La phase de traitement inclut les 3 sessions de thermoplastie bronchique jusqu'à 6 semaines à partir de la 3^{ème} session de thermoplastie bronchique.

**E.I.G : événements indésirables graves ; N : nombre total de patients ; n : nombre de patients ou nombre d'événements.

L'étude rapporte [REDACTED] dysfonctionnements pour [REDACTED] procédures [REDACTED]. Les principales causes sont l'apparition de voyants indicateurs d'échec [REDACTED] de réseaux d'électrodes inversés [REDACTED] et de bandes de marqueurs [REDACTED].

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

Les données transmises par le demandeur (comprenant certains événements indésirables des essais cliniques) font état de 85 événements déclarés en Europe sur plus de [REDACTED] unités vendues depuis 2011 dont 10 événements déclarés sur plus de [REDACTED] unités vendues en France. Le nombre d'unités vendues en France s'élève en moyenne à [REDACTED] par an depuis 2016.

Le tableau ci-dessous détaille les événements indésirables avérés par les autorités compétentes par région depuis 2011:

Pays	Données de vente	Evènements indésirables	
		Déclarés	Avérés
France		10	0
Europe		85	26 (Bronchospasme n=3 ; Bronchite n=1 ; Infiltrat pulmonaire n=1 ; Hémoptysie n=1 ; Atélectasie n=6 ; Asthme aggravé n=5 ; Problème de cathéter n=3 ; Dégradation de la fonction respiratoire n=1 ; Dyspnée n=1 ; Pneumothorax n=1 ; Toux n=1)
Amérique		223	0
Océanie		3	4 (Décès n=1 ; pneumonie n=1 ; pneumothorax n=1 ; saignement généré par la perforation d'un vaisseau lors de l'insertion du cathéter n=1)
Asie		99	NR
Afrique		1	1

*NR : non renseigné

04.1.1.4. DONNEES MANQUANTES

Des données concernant l'innocuité et l'efficacité à long terme de l'utilisation du cathéter de thermoplastie bronchique ALAIR restent manquantes.

Au total, par rapport à la précédente évaluation, une nouvelle étude est analysée (PAS2). Cette dernière, portant sur des patients plus sévères que ceux issus de l'essai AIR2, ne remet pas en cause la place du cathéter de thermoplastie bronchique ALAIR dans l'asthme sévère non contrôlé. Pendant la période de suivi, la différence des taux de patients ayant des exacerbations sévères à 2 ans vs 1 est de [redacted] et à 3 ans vs 1 an, elle est de [redacted]. Dans cette étude [redacted] des patients avaient des événements indésirables graves respiratoires en phase de traitement. Le principal événement indésirable respiratoire grave était un asthme aggravé [redacted]. Toutefois cette étude présente des limites méthodologiques limitant l'interprétation des résultats.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement de première intention de l'asthme sévère persistant [palier 4 et 5 du GINA (*Global Initiative for Asthma*) 2014] comporte un corticoïde inhalé à forte dose associé à un traitement bronchodilatateur continu par bêta-2-agoniste de longue durée d'action inhalé. En cas de mauvais contrôle de l'asthme malgré la corticothérapie inhalée à forte dose associée au bêta-2-agoniste de longue durée d'action inhalé, on a classiquement recours à un traitement additionnel par corticothérapie orale en cures courtes ou continues. L'omalizumab, anticorps monoclonal anti-IgE, est une alternative à la corticothérapie orale pour le traitement de l'asthme persistant sévère lorsqu'il est d'origine allergique et mal contrôlé²¹.

²¹ Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Revised. Leuven: GINA; 2014.

Si l'asthme n'est pas contrôlé avec le régime de traitement par corticoïdes inhalés, le traitement sera alors intensifié jusqu'à l'obtention du contrôle. Le but du traitement étant d'obtenir et de maintenir le contrôle de l'asthme avec le moins de médicaments nécessaires, la diminution du traitement par palier peut être envisagée si les symptômes sont contrôlés pendant trois mois. Les patients qui n'atteignent pas un niveau acceptable de contrôle malgré un traitement avec la dose élevée de corticoïdes inhalés en combinaison avec bronchodilatateurs de longue durée d'action (ou omalizumab pour l'asthme d'origine allergique) peuvent être considérés comme ayant un asthme sévère non contrôlé^{22,23}.

A l'issue de la démarche systématique, une fois la mauvaise observance et la mauvaise technique d'inhalation éliminées, si l'asthme reste mal contrôlé, une modification du traitement de fond doit être envisagée.

La thermoplastie bronchique constitue une modalité thérapeutique qui se positionne comme ultime recours thérapeutique dans les asthmes sévères non contrôlés.

Au vu des données, la Commission estime que le cathéter de thermoplastie bronchique ALAIR a un intérêt dans la prise en charge de l'asthme sévère non contrôlé.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au cathéter de thermoplastie bronchique ALAIR comme traitement de dernier recours de l'asthme sévère non contrôlé malgré un traitement maximal suivi sur au moins un an et avec une bonne observance.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

L'asthme est une affection grave engageant le pronostic vital (exacerbations graves, parfois mortelles, et altérations sévères de la fonction respiratoire à long terme favorisant le développement d'un trouble ventilatoire obstructif fixé).

L'asthme est une affection grave engageant le pronostic vital

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

En France, on estime le taux de prévalence d'asthme actuel à 6,7 % [6,4-7,1] ; la prévalence de l'asthme cumulatif (patients ayant souffert d'asthme au moins une fois pendant leur vie) est de 10,2 % [9,7-10,6]²⁴.

En 2017, la prévalence de l'asthme sévère persistant via l'ALD était de 229 507 après extrapolation tous régimes (167 540 assurés au régime général, représentant 73% des régimes)²⁵.

²² Michaud B, Echraghi R, Just J. L'asthme sévère : les différents phénotypes. Rev Fr Allergol 2010;50(3):188-92.

²³ Leroyer C, Simonin L, Noel-Savina E, Couturaud F. L'asthme sévère réfractaire : quels traitements disponibles et à venir ? Rev Fr Allergol 2013;53(3):179-84.

²⁴ Institut de recherche et documentation en économie de la santé, Afrite A, Allonier C, Com-Ruelle L, Le Guen N. L'asthme en France en 2006 : prévalence, contrôle et déterminants. Rapport n°549. Paris: IRDES; 2011.

<http://www.irdes.fr/Publications/Rapports2011/rap1820.pdf>

²⁵ Données relatives à l'ensemble des bénéficiaires du dispositif des ALD une année donnée. 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-2017.php> [consulté le 28/12/2018]

04.2.3. IMPACT

Il existe un réel besoin thérapeutique chez les patients atteints d'asthme sévère non contrôlé en situation d'impasse thérapeutique. Dans ce contexte, le dispositif ALAIR répond à un besoin thérapeutique non couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de l'asthme, la Commission considère que le cathéter de thermoplastie bronchique ALAIR a un intérêt en santé publique.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu du cathéter de thermoplastie bronchique ALAIR 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 comme traitement de dernier recours et retient l'indication suivante : le traitement de l'asthme sévère non contrôlé malgré un traitement maximal suivi sur au moins un an et avec une bonne observance.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Sans objet.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

La commission estime que la mise à disposition du cathéter de thermoplastie bronchique ALAIR relève d'un encadrement, au sens de l'article L1151-1 du code de la santé publique. Ainsi, le cathéter ALAIR est à réserver à des centres experts disposant à la fois d'une compétence en endoscopie bronchique interventionnelle et d'une compétence dans la prise en charge des asthmes sévères ; ces centres devant s'inscrire dans une filière de soins structurant les différents niveaux de prises en charge de l'asthme.

La commission préconise une information claire des patients sur le faible recul des données actuellement disponibles et l'élaboration d'un protocole définissant les conditions de réalisation.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Le comparateur retenu est la prise en charge standard maximale.

06.2. NIVEAU D'ASA

Les nouvelles données fournies comportent des limites méthodologiques, notamment en raison de l'exclusion des patients perdus de vue de l'analyse principale et de la non prise en compte de l'inflation du risque alpha sur la multiplicité des tests.

La Commission s'est prononcée pour une amélioration mineure du service attendu (ASA IV) par rapport à la prise en charge standard maximale.

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 de l'étude post-inscription telle qu'elle a déjà été demandée par la Commission dans son avis du 16/05/2016 concernant ALAIR.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

08 POPULATION CIBLE

En 2017, la prévalence de l'asthme sévère persistant via l'ALD était de 229 507 après extrapolation tous régimes (167 540 assurés au régime général, représentant 73% des régimes)²⁶.

L'analyse de la littérature n'ayant pas permis d'identifier l'incidence de l'asthme sévère en France, la population cible ne peut pas être estimée.

La population cible ne peut être estimée. A titre informatif, la prévalence de l'asthme sévère persistant a été estimée à 230 000 patients en France.

²⁶ Données relatives à l'ensemble des bénéficiaires du dispositif des ALD une année donnée. 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-2017.php> [consulté le 28/12/2018]