

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MÉDICAUX****LATERA****Implant nasal résorbable**

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 02 novembre 2021

Faisant suite à l'examen du 7 septembre 2021, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 21 septembre 2021. Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 02 novembre 2021. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 02 novembre 2021.

Demandeur : STRYKER France S.A.S (France)**Fabricant** : Entellus Medical, Inc. (USA)Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).**L'essentiel**

Indications revendiquées	« Soutenir le cartilage de la paroi nasale dans le cas d'une obstruction nasale provoquée par un collapsus de cette valve nasale. »
Service attendu (SA)	Insuffisant
Données analysées	– L'étude de Stolovitzky P. et al. 2019, comparative, multicentrique (10 centres aux Etats-Unis), randomisée en simple aveugle avec un recueil prospectif des données chez 137 patients suivis 3 mois. – L'étude de Nicolo S et al. 2017 et 2018, multicentrique (3 centres en Allemagne) avec un recueil prospectif des données chez 30 patients suivis 24 mois. – L'étude de cohorte « Spirox LATERA Implant Support of Lateral Nasal Wall Cartilage (LATERAL-Office) », multicentrique (15 centres aux Etats-Unis) avec un recueil prospectif des données chez 166 patients inclus entre 2016 et 2019 suivis 24 mois. – L'étude de cohorte « Spirox LATERA Implant Support of Lateral Nasal Wall Cartilage (LATERAL-OR) », multicentrique (16 centres aux États-Unis) avec un recueil prospectif des données chez 113 patients inclus entre 2016 et 2017.

Avis 2 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	3
1.1 Qualification de la demande	3
1.2 Modèles et références	3
1.3 Conditionnement	3
1.4 Revendications du demandeur	3
2. Historique du remboursement	3
3. Caractéristiques du produit	4
3.1 Marquage CE	4
3.2 Description	4
3.3 Fonctions assurées	4
3.4 Actes associés	4
4. Service attendu (SA)	4
4.1 Intérêt du produit	4
4.2 Intérêt de santé publique	21
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	22
Annexes	23

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [date]

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

1.2 Modèles et références

Les référence et les modèle sont présentés dans le tableau ci-après :

Référence	Modèle
LATSYS01-I	LATERA Implant system – 24mm – 1 système
LATSYS03-I	LATERA Implant system – 24mm – 3 système
LATSYS06-I	LATERA Implant system – 24mm – 6 système

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

Contenu	Quantité
Implant	2
Dispositif de distribution	1
Guide de pose	1

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande d'inscription concerne l'indication suivante : Soutenir le cartilage de la paroi nasale dans le cas d'une obstruction nasale provoquée par un collapsus de cette valve nasale.

1.4.2 Comparateur revendiqué

Chirurgie de plastie de la valve nasale.

1.4.3 ASA revendiqué

ASA II

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR pour ce dispositif médical.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe III, notification par BSI (n°2797), Pays-Bas.

3.2 Description

Le système d'implant nasal résorbable LATERA est composé de 2 implants, d'un dispositif de distribution et d'un guide de pose de l'implant.

L'implant est de forme cylindrique avec un diamètre de 1 mm et une longueur de 24 mm. Il est composé de copolymère PLLA (Poly (L-lactide-co-D-L-lactide) 70:30) qui est résorbé par le corps sur une période d'environ 18 mois pour être remplacé un tissu fibreux collagénisé mature.

Le dispositif de distribution de l'implant est à usage unique et composé d'une structure interne, d'une poignée extérieure, d'un bouton de déploiement, d'un bouton d'ouverture et d'une canule de distribution de calibre avec un couvercle de protection. Un seul implant peut être distribué à la fois.

Le guide de pose de l'implant permet d'aider le médecin à planifier la procédure et à identifier l'emplacement de l'implant.

Résorption de l'implant :

L'implant se résorbe sur une période d'environ 18-24 mois.

3.3 Fonctions assurées

Le dispositif LATERA a pour fonction de supporter le cartilage de la paroi nasale afin de redresser la valve nasale.

3.4 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 67, 10/06/2021), les actes associés correspondent aux actes de plastie narinaire sont référencés sous le chapitre 6.2.1 « Actes thérapeutiques sur le nez » :

GAMA015	Plastie narinaire pour collapsus de la valve nasale interne
GAMA009	Plastie narinaire pour collapsus de la valve nasale interne, avec septoplastie

4. Service attendu (SA)

4.1 Intérêt du produit

4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

4.1.1.1 Données spécifiques

Le dossier repose sur 4 études spécifiques. Une étude est comparative versus une procédure fictive ; les 3 autres sont des études avant-après :

Étude	Méthodologie	Objectif de l'étude	Nombre de patients
Stolovitzsky P. et al. 2019¹	Étude multicentrique (10 centres, aux États-Unis), comparative , randomisée, en simple aveugle avec un recueil prospectif des données	Évaluer la sécurité et l'efficacité du système LATERA versus groupe <i>sham</i> Suivi à 3 mois.	137 patients
Nicolo S. et al. 2017² (12 mois) Nicolo S. et al. 2018³ (24 mois)	Étude multicentrique (3 centres en Allemagne), non comparative avec un recueil prospectif des données.	Évaluer l'innocuité et l'efficacité d'un implant résorbable pour le soutien du cartilage narinaire chez des sujets présentant un collapsus de la valve nasale.	30 patients
Étude Spirox LATERA Implant Support of Lateral Nasal Wall Cartilage (LATERAL-OFFICE) Study (NCT02964312) – Protocole - Rapport d'étude fourni* - Publication de Stolovitzsky P. et al 2018 ⁴ - Publication Sidle D. et al. 2020 ⁵	Etude multicentrique (15 centres aux Etats-Unis), non-comparative avec un recueil prospectif des données.	Evaluer les résultats obtenus chez les patients présentant des scores NOSE sévères à extrêmes qui subissent la mise en place de l'implant LATERA avec ou sans procédure concomitante de réduction des valves nasales en cabinet à 24 mois de suivi.	166 patients
Etude SPIROX LATERA Implant Support of lateral Nasal Wall Cartilage (LATERAL-OR) Study NCT02952313 – Protocole – Rapport d'étude fourni** - Publication de Stolovitzsky P. et al 2018 ⁴	Etude multicentrique (16 centres aux Etats-Unis), non-comparative avec un recueil prospectif des données.	Evaluer les résultats obtenus chez les patients présentant des scores NOSE sévères à extrêmes qui subissent la mise en place de l'implant LATERA avec ou sans procédure concomitante de réduction des valves nasales à l'hôpital à 24 mois de suivi.	113 patients

*Compte tenu de la disponibilité du protocole et du rapport d'étude rapportant les données de suivi à plus long terme (24mois), la publication de Stolovitzsky P. et al 2018⁴ (6 mois) et la publication Sidle D. et al. 2020⁵ (12mois), ne sont pas décrites. ** Compte tenu de la disponibilité du protocole et du rapport d'étude rapportant les données de suivi à plus long termes (24mois), la publication de Stolovitzsky P. et al 2018⁴ (6 mois) n'est pas décrite.

→ Étude comparative

Étude de Stolovitzsky P. et al. 2019¹ (Résumé tabulé en page 24)

¹ Stolovitzky, P. et al.: Assessment of bioabsorbable implant treatment for nasal valve collapse compared to a sham group: a randomized control trial. International Forum of Allergy & Rhinology 9, no 8 (2019): 850-56.

² Nicoló SM., Stelter K., Sadick H., Bas M., Berghaus A. Absorbable Implant to Treat Nasal Valve Collapse. Facial Plastic Surgery 33, no 2 (2017): 233-40.

³ Nicoló SM., Stelter K., Sadick H., Bas M., Berghaus A. A 2-Year Follow-up Study of an Absorbable Implant to Treat Nasal Valve Collapse Facial Plastic Surgery: FPS 34, no 5 (2018): 545-50

⁴ Stolovitzky, P., Sidle DM, Randall AO., Nathan EN, Sam PM. : A Prospective Study for Treatment of Nasal Valve Collapse Due to Lateral Wall Insufficiency: Outcomes Using a Bioabsorbable Implant. The Laryngoscope 128, no 11 (2018): 2483-89

⁵ Sidle, DM., Stolovitzky P., Randall AO., Silvers S., Matheny K., Bikhazi N., Wani M., W. Scurry WC., Sam PM. : Twelve-month outcomes of a bioabsorbable implant for in-office treatment of dynamic nasal valve collapse. The Laryngoscope 130, no 5 (2020): 1132-37.

Il s'agit d'une étude multicentrique (10 cliniques aux Etats-Unis), comparative, randomisée avec un recueil prospectif des données réalisée en simple aveugle chez 137 patients ayant un score NOSE⁶ sévère ou extrême inclus entre décembre 2017 et septembre 2018 et suivis 3 mois. L'objectif de cette étude était de comparer chez les patients, l'effet d'un traitement par le dispositif LATERA comparativement à un « sham » (simulation de l'implantation du dispositif). Les patients du groupe LATERA ont reçu l'implant, délivré à l'aide d'une canule insérée dans la paroi latérale du nez. Les patients du groupe contrôle dit « sham » ont reçu une canule identique insérée dans la paroi latérale du nez mais n'ont pas été implantés.

Les patients inclus dans cette étude étaient des patients de plus de 18 ans souffrant d'obstruction nasale en raison d'un affaissement de la valve nasale (positifs à la manoeuvre de Cottle⁷) avec un score NOSE ≥ 55 (sévére à extrême), en échec d'un traitement médical et ayant une anatomie adaptée permettant l'insertion de l'implant.

— Méthode de randomisation et taille de l'échantillon

La randomisation a été effectuée avec une stratification par centre avec des blocs de 4 et 6. Cette randomisation avait lieu au moment de l'anesthésie locale. La méthode de calcul de l'échantillon n'est pas rapportée.

— Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le taux de réponse à 3 mois après l'intervention. Les répondeurs étaient définis comme les patients qui présentaient une amélioration d'au moins une classe du score NOSE ou une réduction du score NOSE d'au moins 20% par rapport au début de l'étude.

Les critères secondaires étudiés sont :

- La fréquence des événements indésirables liés à la procédure lors de l'opération et à toutes les visites de suivi ;
- La variation des scores NOSE et VAS entre le début de l'étude et à toutes les visites de suivi.

— Résultats

Un total de 137 patients a été inclus et randomisé dans l'étude dont 70 dans le groupe LATERA et 67 dans le groupe contrôle. Les résultats sont apportés en per protocole.

Un patient randomisé dans le groupe contrôle a été traité par inadvertance avec l'implant LATERA. Ce patient a été analysé dans le groupe LATERA. Ainsi, 71 patients étaient analysés dans ce groupe et 66 patients analysés dans le bras de contrôle. Deux patients dans le bras de contrôle sont sortis de l'étude avant le suivi de 3 mois. Huit patients du groupe LATERA ont été exclus de l'analyse dont six patients suite à la levée de l'insu avant le suivi à 3 mois et deux patients pour une déviation au protocole.

Ainsi, 127 patients ont été inclus dans l'analyse finale (analyse en per protocole) : 63 patients dans le groupe LATERA et 64 patients dans le groupe contrôle jusqu'à 3 mois après l'intervention. Les caractéristiques de ces patients sont présentées dans le tableau ci-après.

⁶ Score NOSE : il s'agit d'une échelle de qualité de vie spécifique de l'obstruction nasale sur 20 points pour mesurer les symptômes respiratoires. Les scores les plus élevés indiquant des symptômes plus sévères. Les résultats du score NOSE sont convertis en une échelle de 100 points en multipliant le score total par 5 : légère (5-25 points), modérée (30-50 points), sévère (55-75 points), ou extrême (80-100 points).

⁷ Chez les patients avec un syndrome des valves nasales, la manoeuvre de Cottle consiste à l'écartement des narines (valve externe) ou des cartilages triangulaires (valve interne) dans l'objectif est d'enlever l'obstacle et permettre une bonne respiration.

Caractéristiques des patients	Groupe LATERA (n=63)	Groupe contrôle (n=64)	p
F/H	37/27	40/24	0,888
Âge moyen (année)	50,9 ± 13,1	51,3 ± 13,5	0,665
Antécédent :			
– Chirurgie précédente	– 34/63	– 42/64	– 0,182
– Rhinite allergique	– 22/63	– 30/64	– 0,172
– Maladie des sinus	– 13/63	– 18/64	– 0,328
– Apnée obstructive du sommeil	– 16/63	– 17/64	– 0,881
– Traitement médicamenteux	– 63/63	– 64/64	– 1,000
– Traitement nasal mécanique	– 54/63	– 54/64	– 0,8333
Scores pré-opératoires :			
– NOSE	– 77,4 ± 13,1	– 77,7 ± 15,1	– 0,888
– VAS	– 76,6 ± 12,9	– 71,2 ± 15,8	– 0,038

Les caractéristiques des patients dans les deux groupes sont similaires. A noter toutefois, une différence statistiquement significative concernant l'échelle de la douleur (VAS), les patients du groupe LATERA avaient, à l'inclusion, une douleur plus élevée que le groupe contrôle.

– Résultats cliniques

Concernant le critère de jugement principal, la comparaison des taux de réponse entre les deux groupes à 3 mois indique le résultat suivant :

Résultats	Groupe LATERA (effectif randomisé n=71)	Groupe contrôle (effectif randomisé n=66)
CJP : Taux de réponse à 3 mois du score NOSE	82,5% (52/63)	54,7% (35/64)

Le taux de réponse à 3 mois est plus élevé pour le groupe LATERA (82,5%, 52/63) par rapport au groupe contrôle (54,7%, 35/64) en per protocole.

La significativité statistique n'est pas reprise compte tenu de l'absence d'information sur la méthode de calcul de l'échantillon.

Concernant les critères de jugement secondaires :

La variation des scores NOSE mesurant les symptômes d'obstruction nasale à 3 mois est présentée dans le tableau ci-dessous :

Résultats	Groupe LATERA	Groupe contrôle
CJS : Variation du score NOSE (moyenne)		
– A 1 mois	- 36,6 (n=61)	- 31,8 (n=60)
– A 3 mois	- 42,4 (n=63)	- 22,7 (n=64)
CJS : Variation de l'échelle VAS (moyenne)		
– A 1 mois	- 30,9 (n=61)	- 21,3 (n=60)
– A 3 mois	- 39,0 (n=63)	- 13,3 (n=64)

Ces résultats concernant les critères de jugement secondaires suggèrent une amélioration des symptômes de l'obstruction nasale dans chacun des groupes avec une amélioration plus importante dans le groupe LATERA par rapport au groupe contrôle. Cette amélioration concerne aussi la douleur

mesurée par l'échelle VAS à 3 mois de suivi. La significativité statistique n'est pas rapportée compte tenu de l'absence d'information sur la méthode de calcul de l'échantillon.

Les résultats concernant les effets indésirables sont rapportés dans la partie dédiée (4.1.1.2 Événements indésirables).

Conclusion

Cette étude indique une amélioration du taux de réponse à 3 mois, critère de succès défini par une amélioration d'au moins une classe du score NOSE ou une réduction du score NOSE d'au moins 20% par rapport au début de l'étude chez 82,5% (52/63) des patients dans une population en per-protocole dans le groupe LATERA par rapport au groupe contrôle. Les résultats de cette étude mettent en évidence une amélioration chez 54,7% (35/64) des patients sans implantation du dispositif (dit « sham »), suggérant un effet placebo important ou une amélioration spontanée de l'insuffisance des valves nasales à 3 mois dans le cadre de l'étude.

Limites

Cette étude doit être interprétée au regard des limites identifiées dans la publication. En effet, Il s'agit d'une étude comparative entre le dispositif LATERA et une implantation fictive (dit « sham »), qui n'est pas un comparateur d'intérêt dans le cadre de la demande. Par ailleurs, la méthode de calcul de l'échantillon n'est pas disponible. Ainsi, les résultats statistiques disponibles ne sont pas rapportés. Elle rapporte des données de suivi à court terme, jusqu'à 3 mois seulement. De plus, il s'agit d'une étude en simple aveugle, un biais d'évaluation ne peut être exclu. Les résultats sont apportés en per protocole sans analyse de sensibilité afin d'étudier l'impact des perdus de vue sur les résultats apportés, avec un plus grand nombre de patients sortis d'étude dans ce groupe traité par LATERA (8 soit 11,3% versus 2 soit 3,0%) ; un biais d'attrition ne peut être exclu.

→ Études non comparatives

Études de Nicolo S. et al. 2017, 2018^{2,3}

Il s'agit d'une étude multicentrique (3 centres en Allemagne), non comparative avec un recueil prospectif des données chez 30 patients suivis 24 mois. L'objectif de cette étude était d'évaluer la sécurité et l'efficacité de l'implant résorbable LATERA chez des sujets ayant un collapsus de la valve nasale.

Les patients éligibles à l'étude étaient des patients adultes atteints de collapsus de la valve nasale identifié comme le principal facteur d'obstruction nasale et ayant un score NOSE > 55 à l'inclusion correspondant à une obstruction nasale sévère.

30 patients ont été répondant aux critères d'inclusion.

Les publications ne renseignent pas le nombre de patients potentiellement éligibles et donc l'exhaustivité du recrutement ou une possible sélection des patients.

Un total de 56 dispositifs LATERA ont été implantés chez ces 30 patients.

- Caractéristiques des patients :

Parmi les 30 patients inclus dans l'étude, 66% avaient déjà subi une intervention chirurgicale du nez ; tous les patients avaient confirmé que le collapsus de la valve nasale était le principal facteur d'obstruction des voies respiratoires nasales. Au cours de l'implantation du dispositif, aucune autre procédure associée n'est décrite.

Quatorze procédures (14) ont eu lieu sous anesthésie générale et 16 procédures sous anesthésie locale.

Les caractéristiques des patients sont rapportées dans le tableau ci-dessous :

	Patients n=30
Femme / Homme	12 (40%) / 18 (60%)
Age moyen	51,1 ± 14,5 ans
NOSE score moyen avant l'intervention	76,7 ± 14,8
Résultats endoscopiques nasaux	
– Rien	15 (50%)
– Déviation du septum	13 (43,3%)
– Hypertrophie du cornet inférieur	2 (6,7%)
Degré d'obstruction nasale	
Modéré	17 (56,7%)
Sévère	13 (43,4%)

– Critères évalués

Les critères évalués dans cette étude étaient multiples et à des temps répétés: la mesure du taux de réponse au traitement⁸ à 3, 6 et 12 mois, l'évolution de l'échelle « NOSE » à 3, 6 et 12 mois et jusqu'à 24 mois, examen interne et externe du nez, douleur, sensation de corps étranger et changement cosmétique et événements indésirables à 1, 3, 6 et 12 mois et jusqu'à 24 mois.

– Résultats cliniques

Concernant l'évolution du score NOSE avant et après la procédure, les résultats sont rapportés ci-après :

Score NOSE	Avant l'intervention	A 3 mois	A 6 mois	A 12 mois	A 18 mois	A 24 mois
N	30	29	30	29	26	25
Moyenne	76,7	28,4	33,3	35,2	35,8	32,0
Écart type	14,8	26,9	29,7	29,2	30,3	29,3
Médiane	75	20	27,5	35	ND.	ND.

Le score NOSE moyen en préopératoire était de 76,7±14,8 (55 – 100). A 12 mois, le score NOSE moyen était de 35,2 ± 29,2, soit une diminution moyenne de 40,9 ± 31,2 points. On peut noter une légère dégradation de ce score entre le 3^{ème} et le 18^{ème} mois puis une légère amélioration de ce score jusqu'à 24 mois, avec une diminution du nombre de patients pris en compte dans l'analyse à 18 et 24 mois (26/30 patients étant suivis à 18 mois et 25/30 à 24 mois).

La majorité des patients (75,9%) a été considérée comme répondeuse⁸ au traitement à 12 mois. Les taux de réponses aux différents temps de suivi étaient les suivants :

	Taux de réponse au traitement
A 3 mois	25/29 (86,2%)
A 6 mois	24/30 (80%)
A 12 mois	22/29 (75,9%)

On peut noter une diminution du nombre de patients définis comme répondeurs entre 3 et 12 mois après l'implantation du dispositif.

Concernant la douleur, les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

	1 mois (n=30)	3 mois (n=29)	6 mois (n=30)	12 mois (n=29)	18 mois (n=26)	24 mois (n=25)
Pas de douleur/moyenne	30	29	29	29	25	25
Modérée/sévère	0	0	0	0	1	0
Non évaluée	0	0	1	0	0	0

Les résultats de cette étude sur l'évaluation de la douleur rapportent une absence de douleur ou une douleur moyenne entre le 1er mois et jusqu'à 24 mois chez la quasi-totalité des patients traités.

Concernant les sensations de corps étranger et de l'esthétisme de la chirurgie, les résultats sont les suivants :

	1 mois (n=30)	3 mois (n=29)	6 mois (n=30)	12 mois (n=29)	18 mois (n=26)	24 mois (n=25)
Sensation d'un corp étranger aucune/légère/modérée	26/4/0	27/2/0	27/3/0	26/3/0	24/1/1	24/1/0
Modifications esthétiques	n=30	n=29	n=27	n=27	n=23	n=19
– Non	28	25	24	24	18	17
– Oui : non significatif	0	0	0	0	0	0
– Oui : significatif : aggravation	0	1	0	0	0	1
– Oui : significatif amélioration	2	3	3	3	5	1

D'après les examens d'observation nasale, de tolérance de l'implant et de modifications esthétiques, aucun changement majeur n'a été observé au cours des 24 mois de suivi pour la majorité des patients pris en compte.

Les effets indésirables sont rapportés dans la partie dédiée (4.1.1.2Événements indésirables).

Etude : Spirox LATERA Implant Support of Lateral Nasal Wall Cartilage (LATERAL-Office) Study (Protocole et rapport d'étude fourni)⁹.

Il s'agit d'une étude multicentrique (15 centres aux Etats-Unis), non comparative avec un recueil prospectif des données chez 166 patients inclus entre 2016 et 2019 mise en place dans le cadre d'un *Post-market approval* (PMA) aux Etats-Unis.

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'intérêt de LATERA chez les patients présentant des scores NOSE sévères à extrêmes et implantés avec le dispositif LATERA avec ou sans procédure concomitante de réduction des cornets inférieurs **en cabinet**, à 24 mois de suivi.

⁸ Les répondeurs sont définis comme : patients qui présentent une amélioration d'au moins un niveau du score NOSE ou une réduction du score NOSE d'au moins 20%.

⁹ Étude : Spirox LATERA Implant Support of Lateral Nasal Wall Cartilage (LATERAL-Office) Study (Protocole et rapport d'étude fourni).

Le rapport d'étude ne renseigne pas le nombre de patients potentiellement éligibles et donc l'exhaustivité du recrutement ou une possible sélection des patients.

166 patients ont été pris en compte dans l'étude.

— Caractéristiques des patients

Environ 250 patients étaient prévus à l'inclusion dans le protocole. Parmi eux, 80 patients correspondaient à une population d'entraînement.

Parmi les 166 patients inclus dans l'étude 63% (n=105) ont été traités avec le dispositif LATERA seul et 37% (n=61) ont été traités par le dispositif LATERA associé à une turbinoplastie (réduction des cornets).

Les patients inclus avaient des scores NOSE ≥ 55 (modéré à sévère) avec une insuffisance de la paroi nasale latérale. Ils étaient âgés de plus de 18 ans et en échec de traitement médicamenteux.

Les caractéristiques des patients sont rapportées dans le tableau ci-après :

Caractéristiques des patients	LATERA seul (n=105)	LATERA + réduction des cornets inférieurs (n=61)	Total (n=166)
Âges (années)	51,2 $\pm$ 14,4	49,5 $\pm$ 15,4	50,5 $\pm$ 14,9
Sexe (H) %, n	51,4% (54)	49,2% (30)	50,6% (84)
Score NOSE avant l'intervention	77,8 $\pm$ 13,5	76,9 $\pm$ 13,3	77,4 $\pm$ 13,4
Classification du score NOSE : Sévère (55-75) / extrême (80/100)	54,3% (57/105) / 45,7% (48/105)	54,1% (33/61) / 45,9% (28/61)	54,2% (90/166) / 45,8% (76/166)
Antécédents médicaux :			
— Rhinite allergique	45,7% (48)	45,9% (28)	45,8% (76)
— Maladie des sinus	41,0% (43)	23,0% (14)	34,3% (57)
Antécédents chirurgicaux			
— Aucun	28,6% (30)	62,3% (38)	41,0% (68)
— Septoplastie	51,4% (54)	18,0% (11)	39,2% (65)
— Réduction des cornets	48,6% (51)	21,3% (13)	38,5% (64)
— Rhinoplastie	10,5% (11)	4,9% (3)	8,4% (14)
— Chirurgie endoscopique des sinus	25,7% (27)	13,1% (8)	21,1% (35)

Les caractéristiques des patients indiquent que la population de l'étude présentait un score NOSE moyen de 77,8 indiquant une obstruction nasale sévère à extrême.

Par ailleurs, le rapport d'étude rapporte que 319 implants ont été placés chez 166 participants. Une majorité de patients a donc été implantée en bilatéral.

Concernant le suivi de l'étude, 139 patients ont terminé le suivi à 12 mois sur les 166 inclus (83,7). Les raisons de l'arrêt prématuré de l'étude pour les 27 patients qui n'ont pas terminé le suivi à 12 mois étaient les suivantes : perdus de vue (12), retrait de l'étude pour des raisons autres que les symptômes de l'obstruction nasale (8) ; nécessité d'une nouvelle chirurgie (6) et échec (1).

Pour le suivi à 24 mois, 125/166 patients inclus ont terminé le suivi (75,3%). Ainsi, le rapport indique que 9 autres patients se sont retirés de l'étude avant la visite à 18 mois et 14 patients entre 18 et 24 mois.

Critères de jugement :

Critères de jugement principaux :

- Proportion de patients répondeurs au traitement 6 mois après la procédure¹⁰ : le rapport indique qu'en présumant un taux de réponse de 50%, 150 patients sont nécessaires.
- Taux d'évènements indésirables liés à la procédure ou à l'implant au cours des 6 mois.

Critères de jugement secondaires

- Proportion de patients répondeurs au traitement à 1, 3, 12, 18 et 24 mois ;
- Changement de l'obstruction nasale (score VAS) entre avant et à 1, 3, 6, 12, 18 et 24 mois post-procédure ;
- Satisfaction des patients à 6 mois (sur questionnaire) ;
- Taux d'évènements indésirables liés à la procédure ou à l'implant au cours des 24 mois.

Résultats cliniques

Résultats concernant les deux critères de jugement qualifiés de principaux : ces résultats sont présents dans le tableau ci-dessous et sont fournis en per-protocole :

Résultats des critères de jugement principaux	Population totale à 6 mois	LATERA seul	LATERA + réduction des cornets inférieurs
Critère d'efficacité : Taux de répondeurs à 6 mois	89,5% (136/152) ; IC95% [83,5% ; 93,9%]	91,6%* ; IC95% [84,1% ; 96,3%]	86,0%* IC95% [74,2% ; 93,7%]
Critère de sécurité : Taux d'évènements indésirables liés au dispositif ou à la procédure à 6 mois	37 évènements sont rapportés dans l'étude chez 31 patients dont : – 14 retraits d'implant ; – 6 sensations de corps étranger ; – 5 infections ; – 2 en lien avec un inconfort/une douleur ; – 2 implants palpables/ bosses sur le nez liées à l'implant ; – 2 cas de production de mucus/écoulement nasal – un cas d'irritation/inflammation cutanée, – un hématome ; – une perte d'odorat/goût		

*Les effectifs ne sont pas rapportés

Résultats concernant les critères de jugement secondaires

Résultats	LATERA seul	LATERA + autre procédure
Changement du score NOSE		
– A 1 mois (n)	- 40,7 ± 24,5 (n=103/105)	-42,2 ± 23,7 (n=61/61)
– A 3 mois (n)	- 43,9 ± 25,7 (n=100)	-44,9 ± 24,2 (n=56)
– A 6 mois (n)	-45,2 ± 25,3 (n=95)	-45,0 ± 26,7 (n=57)
– A 12 mois (n)	-43,6 ± 26,4 (n=90)	-51,4 ± 23,3 (n=49)
– A 18 mois (n)	-47,2 ± 24,6 (n=69)	-44,1 ± 25,4 (n=43)
– A 24 mois (n)	-47,4 ± 27,8 (n=65)	-49,5 ± 23,9 (n=37)
Changement du score VAS :		
– A 1 mois (n)	- 33,7 ± 28,5 (n=103)	- 35,3 ± 24,4 (n=61)
– A 3 mois (n)	- 36,6 ± 29,0 (n=100)	- 33,6 ± 27,7 (n=56)
– A 6 mois (n)	- 36,4 ± 30,2 (n=94)	- 37,7 ± 27,2 (n=57)
– A 12 mois (n)	- 38,7 ± 30,0 (n=90)	- 36,2 ± 29,6 (n=49)
– A 18 mois (n)	-44,0 ± 27,2 (n=69)	-37,4 ± 27,3 (n=43)
– A 24 mois (n)	-43,8 ± 27,2 (n=65)	-38,1 ± 26,0 (n=37)

¹⁰ Les répondeurs sont définis comme suit: patients qui présentent une amélioration d'au moins d'un score NOSE ou une réduction du score NOSE d'au moins 20%.

Réponse au traitement (n, IC95%) :		
– A 1 mois (n)	90,3% (n=103) (82,9%, 95,2%)	88,5% (n=61) (77,8%, 95,3%)
– A 3 mois (n)	92,0% (n=100) (84,8%, 96,5%)	91,1% (n=56) (80,4%, 97,0%)
– A 12 mois (n)	87,8% (n=90) (79,2%, 93,7%)	91,8% (n=49) (80,4%, 97,7%)
– A 18 mois (n)	94,2% (n=69) (85,8%, 98,4%)	88,4% (n=43) (74,9%, 96,1%)
– A 24 mois (n)	89,2% (n=65) (79,1%, 95,6%)	94,6% (n=37) (81,8%, 99,3%)

Concernant le **taux de réponse** durant l'étude, la proportion de patients répondeurs au traitement à 1, 3, 12, 18 et 24 mois après l'implantation : le taux de réponse est supérieur à 89% à toutes les périodes de suivi jusqu'à 24 mois sans prise en compte des perdus de vue. Les taux de répondeurs sont similaires entre les patients traités avec LATERA seul et ceux soumis à LATERA avec une réduction des cornets inférieurs.

Concernant le **changement du score NOSE** durant l'étude, ces résultats suggèrent une amélioration du score NOSE à chaque temps de suivi par rapport à la période préopératoire jusqu'à 24 mois et dans chacun des groupes traités. De -41,3 en moyenne à 1 mois et tous groupes confondus jusqu'à -48,1 à 24 mois. Ce changement du score NOSE était globalement stable durant l'étude.

Concernant le **changement du score VAS** par rapport à l'inclusion, ces résultats suggèrent une amélioration du score VAS à chaque temps de suivi par rapport à la période préopératoire et ce jusqu'à 24 mois, dans chacun des groupes traités. L'amélioration était de -34,3 en moyenne tous groupes confondus à 1 mois et jusqu'à -41,7 à 24 mois.

Concernant la **satisfaction des patients** à 6 mois :

À chaque visite de suivi, il a été demandé aux participants d'indiquer s'ils feraient à nouveau l'intervention et s'ils recommanderaient l'intervention à leurs amis ou à leur famille. Lors de la visite à 6 mois, pour les 2 groupes, 77,2% (115/149 interrogés) des patients ont indiqué qu'ils referaient l'intervention et 85,2% (127/149 interrogés) qu'ils recommanderaient l'intervention à leurs amis ou à leur famille. Il n'y a pas eu de différences notables entre les participants ayant reçu LATERA uniquement et ceux ayant subi une réduction concomitante des cornets.

Les résultats concernant les effets indésirables sont rapportés dans la partie dédiée (4.1.1.2 Événements indésirables).

Etude : Spirox LATERA Implant Support of Lateral Nasal Wall Cartilage (LATERAL-OR) Study (Protocole et rapport d'étude fourni)¹¹

Il s'agit d'une étude multicentrique (16 centres aux Etats-Unis), non comparative avec un recueil prospectif des données chez 113 patients inclus entre 2016 et 2017 mise en place dans le cadre d'un *Post-market approval* (PMA) aux Etats-Unis.

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'intérêt de LATERA chez les patients présentant des scores NOSE sévères à extrêmes implantés avec le dispositif LATERA avec ou sans procédure concomitante de réduction des cornets inférieurs **à l'hôpital**, à 24 mois de suivi.

Le rapport d'étude ne renseigne pas le nombre de patients potentiellement éligibles et donc l'exhaustivité du recrutement ou une possible sélection des patients.

113 patients ont été pris en compte dans l'étude.

¹¹ Etude : Spirox LATERA Implant Support of Lateral Nasal Wall Cartilage (LATERAL-OR) Study (Protocole et rapport d'étude fourni).

– Caractéristiques des patients

Parmi les 113 patients inclus dans l'étude 5,3% (n=6) ont été traités avec le dispositif LATERA seul et 85,8% (n=61) ont été traités par le dispositif LATERA associé à une turbinoplastie (réduction des cornets) et une septoplastie. Enfin, 8,8% des patients (n=10) ont été opérés par une septoplastie ou une turbinoplastie.

Les patients inclus avaient des scores NOSE ≥ 55 (modéré à sévère) avec une insuffisance de la paroi nasale latérale. Ils étaient âgés de plus de 18 ans et en échec de traitement médicamenteux.

Les caractéristiques des patients sont rapportées dans le tableau ci-après :

Caractéristiques des patients	Total (n=113)
Âges (années)	45,3 $\pm$ 13,7
Sexe (H) %, n	56,6% (64)
Score NOSE avant l'intervention	78,54 $\pm$ 13,8
Classification du score NOSE : Sévère (55-75) / extrême (80/100)	49,6% (56/113) / 50,4% (57/113)
Antécédents médicaux : – Rhinite allergique – Maladie des sinus	– 38,9% (44) – 16,8% (19)
Antécédents chirurgicaux – Aucun – Septoplastie – Réduction des cornets – Rhinoplastie – Chirurgie endoscopique des sinus	– 77,0% (87) – 12,4% (14) – 10,6% (12) – 8,9% (10) – 7,1% (8)

Les caractéristiques des patients indiquent que la population de l'étude présentait un score NOSE moyen de 78,6 indiquant une obstruction nasale sévère à extrême.

Par ailleurs, le rapport d'étude rapporte que 224 implants ont été placés chez 113 participants. Une majorité de patients a donc été implantée en bilatéral (98,2%)

Concernant le suivi de l'étude, 93 patients ont terminé le suivi à 12 mois sur les 113 inclus (82,3%).

A 24 mois, 75/113 patients ont terminé le suivi (66,3%). Ainsi, le rapport indique que 38 patients se sont retirés de l'étude avant la visite à 24 mois dont : 13 perdus de vue, 7 chirurgies supplémentaires, 6 retraits de consentement pour des raisons autres que l'obstruction nasale, 3 retraits de consentement à 12 mois pour l'extension de suivi et un décès. Enfin, deux patients ne se sont pas présentés à la visite à 24 mois et ont été considérés comme perdus pour le suivi.

Critères de jugement :

Critères de jugement principaux :

- Proportion de patients répondeurs au traitement 6 mois après la procédure¹² : le rapport indique qu'en présumant un taux de réponse de 50%, 170 patients sont nécessaires.
- Taux d'évènements indésirables liés à la procédure ou à l'implant au cours des 6 mois.

¹² Les répondeurs sont définis comme : patients qui présentent une amélioration d'au moins d'un score NOSE ou une réduction du score NOSE d'au moins 20%.

Critères de jugement secondaires

- Proportion de patients répondeurs au traitement à 1, 3, 12, 18 et 24 mois ;
 - Changement de l'obstruction nasale (score VAS) entre avant et à 1, 3, 6, 12, 18 et 24 mois post-procédure ;
 - Satisfaction des patients à 6 mois (sur questionnaire) ;
 - Taux d'évènements indésirables liés à la procédure ou à l'implant au cours des 24 mois.
- Résultats cliniques

Résultats concernant les critères de jugement principal : ces résultats sont présents dans le tableau ci-dessous et sont fournis en per protocole :

Résultats des critères de jugement principaux	Population totale à 6 mois (n=113)
Critère d'efficacité : Taux de répondeurs à 6 mois	95,3% (101/106) ; IC95% [89,3% ; 98,5%]
Critère de sécurité : Taux d'évènement indésirable lié au dispositif ou à la procédure à 6 mois	12 évènements sont rapportés dans l'étude chez 11 patients dont : – 7 retraits d'implant ; – 1 implant plié/cassé ; – 2 infections ; – 1 bosse sur le nez liée à l'implant ; – 1 cas d'irritation.

- Résultats concernant les critères de jugement secondaire

Résultats	Population totale (n=113)
Changement du score NOSE	
– A 1 mois (n)	– - 47,9 (-52,0 ; - 43,9) (n=112/113)
– A 3 mois (n)	– - 56,8 (-61,8 ; - 53,7) (n=111/113)
– A 6 mois (n)	– - 57,3 (- 61,5 ; -53,1) (n=106/113)
– A 12 mois (n)	– -58,4 (-62,9 ; -54,0) (n=93/113)
– A 18 mois (n)	– - 61,4 (-66,5 ; -56,4) (n=73/113)
– A 24 mois (n)	– - 61,0 (-65,9 ; -56,0) (n=75/113)
Changement du score VAS :	
– A 1 mois (n)	– - 40,4 (-44,4 ; -36,4) (n=112/113)
– A 3 mois (n)	– - 46,3 (-50,3 ; -42,3) (n=11/113)
– A 6 mois (n)	– - 45,6 (-49,7 ; -41,5) (n=105/113)
– A 12 mois (n)	– - 47,5 (-51,9 ; -43,1) (n=93/113)
– A 18 mois (n)	– - 48,7 (-53,6 ; -43,8) (n=73/113)
– A 24 mois (n)	– - 51,0 (-55,9 ; -46,2) (n=75/113)
Réponse au traitement (n):	
– A 1 mois (n)	– 92,9% (n =104/113)
– A 3 mois (n)	– 95,5% (n=106/111)
– A 12 mois (n)	– 94,6% (n=88/93)
– A 18 mois (n)	– 95,9% (n=70/73)
– A 24 mois (n)	– 96% (n=72/75)

Concernant le **taux de réponse** durant l'étude, la proportion de patients répondeurs aux traitements à 1, 3, 12, 18 et 24 mois après l'implantation : le taux de réponse est supérieur à 92,9% à toutes les périodes de suivi jusqu'à 24 mois sans prise en compte des perdus de vue.

Concernant le **changement du score NOSE** durant l'étude, ces résultats suggèrent une amélioration du score NOSE à chaque temps de suivi par rapport à la période préopératoire jusqu'à 24 mois. De - 47,9 en moyenne à 1 mois et jusqu'à -61 à 24 mois.

Concernant le **changement du score VAS** par rapport à l'inclusion, ces résultats suggèrent une amélioration du score VAS à chaque temps de suivi par rapport à la période préopératoire et ce jusqu'à 24 mois. Pour les patients suivis, l'amélioration était de -40,4 en moyenne à 1 mois et jusqu'à -51 à 24 mois.

Concernant la satisfaction des patients à 6 mois : À chaque visite de suivi, il a été demandé aux participants d'indiquer s'ils feraient à nouveau l'intervention et s'ils recommanderaient l'intervention à leurs amis ou à leur famille. Lors de la visite à 6 mois, pour les 2 groupes, 84,8% (89/105 interrogés) des patients ont indiqué qu'ils referaient l'intervention et 90,5% (95/105 interrogés) qu'ils recommanderaient l'intervention à leurs amis ou à leur famille.

Les résultats concernant les effets indésirables sont rapportés dans la partie dédiée (4.1.1.2Événements indésirables).

Conclusion des études non comparatives apportées

Les principaux résultats de ces études concernent le taux de réponse au traitement défini comme l'ensemble des patients qui présentent une amélioration d'au moins un score NOSE (score de qualité de vie) ou une réduction du score NOSE d'au moins 20%. Les résultats disponibles indiquent que ce taux de réponse au suivi à 3 mois^{2,9} était compris entre 86,2% et 95,5% et entre 80% et 95,3% à 6 mois^{2,9}. A 12 mois ce taux étaient compris entre 75,9% et 94,6%^{3,9}. Ce taux de réponse était globalement plus élevé chez les patients ayant eu des chirurgies additionnelles 91,8% à 12 mois⁹.

En ce qui concerne le changement du score NOSE, les études suggèrent une amélioration de ce score à chaque période de suivi (jusqu'à 24 mois), une étude suggère une légère détérioration de cette amélioration entre la période de 3 à 12 mois². Concernant les scores VAS, les résultats ne sont pas exprimés de la même manière. Cependant, les études convergent sur une amélioration de ce score jusqu'à 24 mois de suivi.

Deux études rapportent des résultats concernant la satisfaction des patients à 6 mois^{9,11}, 77,2 à 84,8% des patients ont indiqué qu'ils referaient l'intervention et 85,2 à 90,5% qu'ils recommanderaient l'intervention à leurs amis ou à leur famille.

Les conclusions concernant les effets indésirables sont rapportées dans la partie dédiée (4.1.1.2Événements indésirables).

Limites de ces études non comparatives

Compte tenu de l'absence de comparaison dans chacune des 3 études, les résultats de ces études sont exploratoires. Elles ne permettent pas d'évaluer l'apport du dispositif LATERA par rapport à une stratégie de référence. Les publications ou rapports d'étude ne renseignent pas le nombre de patients potentiellement éligibles et donc l'exhaustivité du recrutement, ce qui ne permet pas d'exclure un biais de sélection. De plus, ces études rapportent des résultats en per protocole, ne tenant pas compte de l'impact des perdus de vue sur les résultats rapportés : Nicolo S. et al : 16,7% de perdus de vue à 24 mois, dans l'étude Spirox LATERAL-Office : 9,5% à 38,1% de perdus de vue respectivement à 6 et 24 mois et dans l'étude Spirox LATERAL-OR : 4,7% à 33,6%. Par ailleurs, l'étude Spirox LATERAL-OR apporte des résultats chez des patients n'ayant pas reçu uniquement le dispositif LATERA, 85,8% des patients ont été traités par LATERA avec des chirurgies additionnelles, les résultats individualisés n'étant pas renseignés. Compte tenu de ces limites, les résultats ne peuvent être considérés qu'à titre exploratoire.

Enfin, parmi les 4 études, aucune n'apporte de données au-delà de 24 mois ce qui ne permet pas d'évaluer l'efficacité de la formation du tissu fibreux formé suite à la résorption du dispositif.

4.1.1.2 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables liés à la procédure et/ou au dispositif rapportés dans les études sont présentés dans le tableau ci-après. Le principal événement indésirable rapporté dans les études correspond à la survenue de retraits/extrusions/migrations de l'implant. Les différentes publications^{1,2,3} évoquent plusieurs causes possibles : technique opératoire (mauvais placement de l'implant notamment) ou manipulation du dispositif par le patient.

Évènements indésirables	Étude de Stolz-vitzsky P. et al. 2019 ¹	Etude de Nicolo S. et al. 2017 ^{2,3}	Spirox LATERA Implant Support of Lateral Nasal Wall Cartilage (LATERAL-Office) Study–Protocole et rapport d'étude fourni.	Spirox LATERA Implant Support of Lateral Nasal Wall Cartilage (LATERAL-OR) Study–Protocole et rapport d'étude fourni.
Retraits d'implant	6 (4%) *	3 (10%) #	15 (4,7%) (retraits/extrusions ou migrations)	7 (3,1%)
Implant plié/cassé				1
Douleurs	4	-	4 (douleurs/inconforts)	-
Sensation de corps étranger	3	-	6	-
Gonflement localisé	2	-	-	-
Inflammation	1	1	-	-
Perforation de la peau	1	-	1	-
Réaction vasovagale	2	1	-	-
Irritation cutanée	-	-	1	1
Infection	-	-	5	2
Production de mucus	-	-	2	-
Perte de l'odorat/goût	-	-	1	-
Bosses	-	-	5	2
Total	19 évènements**	5 évènements	41 évènements [□]	13 évènements

* Les investigateurs ont indiqué que les retraits d'implants étaient intranasaux et n'étaient pas dus à un rejet des tissus ^{#2} en raison d'un mauvais déploiement de l'implant et 1 en raison d'une forte manipulation par le patient, résolu sans aucune séquelle. [§] Dans cette étude, les résultats chiffrés ne sont pas rapportés. ^{§§} Les auteurs indiquent que la majorité des complications observées étaient liées au retrait des implants sans apporter les résultats numériques de leur survenue dans les groupes traités. Ils ajoutent que les facteurs contribuant à l'exposition des implants ont été supposés être associés à la technique d'insertion et/ou une manipulation postopératoire excessive du nez par les patients. Tous les événements ont disparu sans séquelles cliniques. [¶] Retrait de l'implants (17 - 5,3%) pour cause de : manipulation du patient (5), demande du patient (1), défaut esthétique (bosse) (1), raisons inconnues (10), peut être un mauvais placement ou à une manipulation du nez. La publication indique que ces retraits ne sont pas dus à un rejet physiologique indésirable car il n'y avait aucun signe d'inflammation tissulaire. Tous ces événements ont été résolus sans séquelles. ^{¶¶} Il n'y a eu aucun événement indésirable classé comme grave lié au dispositif ou à la procédure selon le rapport d'étude. Tous les événements indésirables étaient de gravité légère à modérée et ont disparu sans séquelles cliniques ou étaient en cours mais stables à la fin de l'étude. Un patient est décédé pendant l'étude, le décès n'était pas lié au dispositif et/ou à la procédure.

Matérovigilance

Les données de matérovigilance dans le monde de 2016 à 2020 sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Zone géographique : Monde	2016	2017	2018	2019	2020	TOTAL	%
Résumé des données de matérovigilance							
Cumul des événements rapporté au cumul d'unités vendues (%)	0,00%	0,02%	0,01%	0,01%	0,01%	-	0,01%
Type d'événements rapportés							
Infection	-	-	-	-	-	-	0,002%
Infection et douleur	-	-	-	-	-	-	0,002%
Douleur	-	-	-	-	-	-	0,001%
Retrait intra-nasal	-	-	-	-	-	-	0,001%
Extrusion / infection externe	-	-	-	-	-	-	0,001%
Extrusion / infection externe / Douleur	-	-	-	-	-	-	0,001%
TOTAL	-	-	-	-	-	-	0,007%
Nombre de décès par an	-	-	-	-	-	-	0,00%

Au total, les données fournies par le demandeur rapportent sur la période 2016-2020, un cumul des événements rapporté au cumul d'unités vendues de 0,01% dans le monde (hors France et Europe).

4.1.1.3 Bilan des données

Au total, la demande repose sur les résultats de 4 études spécifiques :

- Une étude (Stolovitzsky P. et al 2019¹) permet de comparer LATERA à un bras contrôle recevant une procédure fictive. Cette étude rapporte des résultats en per protocole sur le taux de réponse au traitement défini comme le taux de patients qui présentent une amélioration d'au moins d'un score NOSE (score de qualité de vie) ou une réduction du score NOSE d'au moins 20%, critère de jugement principal d'efficacité, à court terme (3 mois de suivi). Le taux moyen de réponse à 3 mois est de 82,5% dans le groupe LATERA et de 54,7% dans le groupe contrôle (intervalle de confiance non disponible) et suggère un effet placebo important ou une amélioration spontanée de l'insuffisance des valves nasales à 3 mois dans le cadre de l'étude. Ces résultats sont à prendre avec précaution notamment du fait de l'absence d'analyse de sensibilité afin d'étudier l'impact des perdus de vue sur les résultats apportés avec en particulier un plus grand nombre de patients sortis d'étude dans le groupe traité par LATERA (8 soit 11,3% versus 2 soit 3,0%), ne permettant pas d'exclure un biais d'attrition. Enfin, compte tenu de sa durée de suivi courte, cette étude n'apporte aucune donnée concernant l'efficacité du tissu fibreux formé en lieu et place du dispositif LATERA après sa résorption (autour de 18-24 mois).
- Les 3 autres études de type avant après rapportent des données de suivi favorables jusqu'à 24 mois, sur des effectifs à l'inclusion compris entre 30 à 166 patients selon les études. Elles ne peuvent toutefois être prises en compte qu'à titre exploratoire compte tenu de l'absence de bras contrôle et de leurs méthodologies respectives. En effet, elles ne permettent pas d'évaluer l'apport du dispositif LATERA par rapport à une stratégie de

référence. Elles suggèrent, pour les patients pris en compte, des résultats en faveur du dispositif LATERA pour les patients pris en compte dans les résultats. Ces résultats ne peuvent toutefois pas être interprétés compte tenu du fait que les publications ou rapports d'étude ne renseignent pas le nombre de patients potentiellement éligibles et donc l'exhaustivité du recrutement ne pouvant exclure un biais de sélection des patients. De plus, ces études rapportent des résultats en per protocole, ne tenant pas compte des perdus de vue (entre 6,2-9,5% à 6 mois et 16,7%-38,1% à 24 mois dans les études Spirox^{9,11} et de 16,7% à 24 mois dans l'étude Nicolo S.^{2,3}).

Ainsi, l'ensemble des données disponibles est en faveur de LATERA. Toutefois, les limites de ces études ne permettent aucune conclusion quant à l'intérêt de LATERA

Dans tous les cas, aucune étude n'est disponible permettant de déterminer l'intérêt de LATERA par rapport à une technique chirurgicale. Enfin, aucune des données disponibles n'apporte de résultats cliniques concernant l'efficacité du tissu fibreux formé en lieu et place du dispositif LATERA après sa résorption (autour de 18-24 mois).

Concernant les effets indésirables dans les études, l'évènement le plus fréquemment rapporté concerne les retraits/extrusions/migrations de l'implant avec un taux de survenue allant de 3,1% à 10% liés selon les auteurs à la technique d'implantation ou à la manipulation de l'implant par les patients.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Aucune recommandation étayant la stratégie de prise en charge des patients avec un collapsus de la valve nasale n'a été identifiée. Un consensus d'expert, émanant de l'académie américaine d'otolaryngologie conjointement avec la fondation américaine de chirurgie de la tête et du cou¹⁵ est disponible. Celui-ci décrit les différents moyens de prise en charge du collapsus de la valve nasale qui sont les suivants :

- Dans certains cas, la septoplastie et/ou la chirurgie des cornets (turbino-plastie) peuvent traiter le collapsus de la voie nasale sans avoir recours à la chirurgie pour soutenir la paroi nasale latérale/le rebord alaire.
- Une intervention chirurgicale qui vise à soutenir la paroi nasale latérale et le rebord alaire est une intervention distincte de celles qui visent à corriger une déviation de la cloison nasale ou une hypertrophie des cornets.
- Les bandelettes nasales, les stents ou les cônes peuvent être utilisés dans le traitement du collapsus des valves nasales chez certains patients. Les recommandations ne précisent toutefois pas les situations cliniques concernées.

Une prise de position de la part de la société espagnole d'allergologie et d'immunologie conjointement avec la société espagnole d'orthorhinolaryngologie¹⁶ cite les différentes techniques disponibles pour traiter cette pathologie qui incluent :

- La turbino-plastie qui correspond à un remodelage du cornet inférieur et qui peut être effectuée par différents moyens : électrocoagulation, laser, radiofréquence, micro-résection. Elle consiste à agir sur la portion muqueuse du cornet inférieur ;
- La septoplastie (correction de la déviation de la cloison nasale) ;

- Les greffes (par exemple, les greffes de type *spreader*¹³ et *batten*¹⁴),
- Les implants (type implant nasal résorbable).

Le dispositif LATERA vise à soutenir le cartilage de la paroi nasale. Il se présente en alternative aux chirurgies de plastie de la valve nasale. Compte tenu des limites d'interprétation des données disponibles, la Commission estime que sa place dans la stratégie thérapeutique ne peut être établie dans l'indication revendiquée.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Les données disponibles sont convergentes et rapportent un effet favorable du dispositif LATERA dans le traitement du collapsus des valves nasales jusqu'à 24 mois de suivi. Néanmoins, elles sont entachées de biais majeurs qui limitent toute interprétation. La seule étude comparative avec une procédure fictive suggère un effet placebo important ou une amélioration spontanée de l'insuffisance des valves nasales à 3 mois dans le cadre de l'étude. La Commission constate l'absence de données de bonne qualité méthodologique permettant d'évaluer l'intérêt du dispositif LATERA par rapport à la chirurgie de plastie de la valve nasale. D'autre part, les données permettant d'apprécier l'efficacité du tissu fibreux formé en lieu et place du dispositif, but de l'implantation du dispositif LATERA, sont manquantes. Enfin, la Commission constate également l'absence de données permettant d'évaluer les effets du dispositif LATERA sur les troubles du sommeil. Compte tenu du faible niveau de preuve des données fournies, la Commission considère que l'intérêt de LATERA, implant nasal résorbable, ne peut être établi, dans l'indication revendiquée.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie¹⁵

La demande concerne les situations d'obstruction nasale par collapsus de la valve nasale. Les causes du collapsus des valves nasales sont multiples :

- Une columelle large
- Un affaissement du rebord alaire ou de la paroi nasale latérale, qui peut être statique ou associé à l'inspiration
- Un affaissement de la partie cartilagineuse du dorsum nasal
- Une forte déviation septale
- Une hypertrophie du cornet inférieur
- Une pointe nasale sévèrement ptosée
- Une déviation caudale du septum...

Le principal symptôme des collapsus de la valve nasale est la diminution du débit d'air rapportée par le patient et pouvant entraîner des troubles du sommeil. Cette dégradation de la respiration peut se traduire par une difficulté à l'effort et est un facteur de risque de l'apnée du sommeil.

¹³ Les greffes d'écartement sont de petites bandes de cartilage (comme des bâtonnets) ou d'os qui sont insérées à côté de la cloison nasale sur le dorsum (haut) du nez.

¹⁴ Une greffe de latte alaire est un morceau de cartilage ou d'os fin et soigneusement formé qui est placé sur la paroi latérale du nez dans une zone de faiblesse. Elle comble généralement l'écart entre le cartilage alaire et l'os de la face.

¹⁵ John SR. et al. Clinical Consensus Statement: Diagnosis and Management of Nasal Valve Compromise. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;143(1):48-59. doi: 10.1016/j.otohns.2010.04.019.

Le collapsus de la valve nasale est à l'origine d'une dégradation marquée de la qualité du sommeil et de la capacité respiratoire du patient altérant sa qualité de vie.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

L'obstruction nasale est un symptôme fréquemment rapporté par les patients dans les consultations de soins primaires et d'otorhinolaryngologie et d'allergologie. Bien qu'il n'existe pas de données précises, cette affection pourrait toucher au moins 30 à 40 % de la population générale.¹⁶ Les données épidémiologiques indirectes proviennent généralement de 2 sources : d'une part, le nombre et la fréquence des chirurgies nasales fonctionnelles pratiquées qui, dans certains pays européens, se situent entre 40 et 75 septoplasties pour 100 000 habitants, et d'autre part, la présence de symptômes d'obstruction nasale parmi les maladies touchant le nez.¹⁶

Le collapsus des valves nasales est une entité clinique distincte, séparée des autres raisons anatomiques de l'obstruction nasale. Aucune donnée épidémiologique spécifique à l'obstruction nasale par collapsus de la valve nasale n'est disponible.

4.2.3 Impact

Le dispositif LATERA répond à un besoin couvert par les chirurgies de plastie de la valve nasale.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

L'intérêt thérapeutique de LATERA ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

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

¹⁶ Valero A. et al. 2018 : Position Paper on Nasal Obstruction : Evaluation and Treatment. J Investig Allergol Clin Immunol 2018; Vol. 28(2): 67-90

Annexes

Annexe 1. Données cliniques

Référence	Étude de Stolovitsky et al. 2019. Stolovitsky, Pablo, Brent Senior, Randall A. Ow, Neelesh Mehendale, Nadim Bik-hazi, et Douglas M. Sidle : Assessment of bioabsorbable implant treatment for nasal valve collapse compared to a sham group: a randomized control trial. International Forum of Allergy & Rhinology 9, no 8 (2019): 850-56.
Type de l'étude	Etude multicentrique (10 centres aux Etats-Unis), comparative, randomisée avec un recueil prospectif des données et en simple aveugle.
Date et durée de l'étude	Patients inclus entre décembre 2017 et septembre 2018 et suivis 3 mois
Objectif de l'étude	L'objectif de cette étude était de comparer chez les patients avec un score NOSE sévère ou extrême, l'effet d'un traitement par le dispositif LATERA comparativement à un « sham », procédure fictive.
Méthode	
Critères de sélection	Patients de plus de 18 ans souffrant d'obstruction nasale en raison d'un affaissement de la valve nasale (positifs à la manœuvre de Cottle), NOSE score ≥ 55 (sévere à extrême) et pour lesquelles le traitement médical n'a pas fonctionné. Avoir une anatomie favorable à l'insertion de l'implant.
Cadre et lieu de l'étude	10 centres (cliniques) aux Etats-Unis
Produits étudiés	Dispositif LATERA Les patients dans le bras de traitement actif ont reçu l'implant, livré à l'aide d'une canule insérée dans la paroi latérale nasale. Les patients du bras témoin placebo avaient une canule identique insérée dans la paroi latérale nasale mais n'ont reçu aucun implant. L'attribution du traitement était en aveugle pour les patients.
Critère de jugement principal	Le taux de réponse à 3 mois après l'intervention : Les réponders étaient définis comme les patients qui présentaient une amélioration d'au moins une classe NOSE ou une réduction du score NOSE d'au moins 20% par rapport au début de l'étude.
Critères de jugement secondaires	Les critères de jugement secondaires étaient : — La fréquence des événements indésirables liés à la procédure lors de l'opération et à toutes les visites de suivi ; — La variation des scores NOSE et VAS entre le début de l'étude et à toutes les visites de suivi.
Taille de l'échantillon	137 patients inclus et randomisés. La méthode de calcul de l'échantillon n'est pas décrite.
Méthode de randomisation	Randomisation à l'aide du programme SAS (SAS Institute, Inc., Cary, NC). La randomisation a été effectuée avec une stratification par centre avec des blocs de 4 et 6.
Méthode d'analyse des résultats	Les caractéristiques des patients à l'inclusion ont été comparées entre les deux bras de l'étude à l'aide du test t pour les variables continues et du test chi-carré ou du test exact de Fisher pour les variables catégorielles. Les analyses des critères de jugement ont été effectuées sur tous les patients qui ont terminé le suivi à 3 mois et qui n'ont pas eu de déviation majeure du protocole (par exemple, non aveuglé au bras d'étude). Les scores NOSE ont été convertis en une échelle de 100 points en multipliant le score total par 5. La gravité des scores NOSE a été classée selon le système rapporté par Lipan et Most : légère (5 à 25 points), modérée (30 à 50 points), sévère (55 à 75 points) ou extrême (80 à 100 points). Les scores VAS ont été utilisés pour saisir la perception des patients de leur capacité à respirer par le nez, 0 indiquant l'absence de difficulté et 100 correspond à une difficulté maximale.
Résultats	
Nombre de sujets analysés	137 patients inclus et randomisés : 70 dans le groupe LATERA et 67 dans le groupe contrôle.

Un patient randomisé dans le groupe contrôle a été traité par inadvertance avec l'implant LATERA. Ce patient a été analysé dans le groupe LATERA. Ainsi, 71 patients étaient analysés dans le groupe LATERA et 66 patients dans le bras de contrôle. Deux patients dans le bras de contrôle sont sortis de l'étude avant le suivi de 3 mois. Huit patients du groupe LATERA ont été exclus de l'analyse dont six patients suite à la levée de l'insu avant le suivi à 3 mois et deux patients pour une déviation du protocole.

Ainsi, 127 patients ont été inclus dans l'analyse finale (en per protocole) : 63 patients dans le groupe LATERA et 64 patients dans le groupe contrôle jusqu'à 3 mois après l'intervention.

Durée du suivi	3 mois.			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau suivant :			
	Caractristiques des patients	Groupe LATERA (n=63)	Groupe contrôle (n=64)	p
	F/H	37/27	40/24	0,888
	Âge moyen (année)	50,9 ± 13,1	51,3 ± 13,5	0,665
	Antécédent :			
	– Chirurgie précédente	– 34/63	– 42/64	– 0,182
	– Rhinite allergique	– 22/63	– 30/64	– 0,172
	– Maladie des sinus	– 13/63	– 18/64	– 0,328
	– Apnée obstructive du sommeil	– 16/63	– 17/64	– 0,881
	– Traitement médicamenteux	– 63/63	– 64/64	– 1,000
– Traitement nasal mécanique	– 54/63	– 54/64	– 0,8333	
Scores pré-opératoires :				
– NOSE	– 77,4 ± 13,1	– 77,7 ± 15,1	– 0,888	
– VAS	– 76,6 ± 12,9	– 71,2 ± 15,8	– 0,038	
	La répartition des patients dans les deux groupes sont similaires. Une différence statistiquement significative concerne l'échelle de la douleur à l'inclusion (VAS), les patients du groupe LATERA avaient à l'inclusion une douleur plus élevée que dans le groupe contrôle.			
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Le taux de réponse est plus élevé pour le groupe LATERA (82,5%, 52/63) par rapport au groupe contrôle (54,7%, 35/64), à 3 mois en perprotocole.			
	Résultats	Groupe LATERA	Groupe contrôle	
	CJP : Taux de réponse à 3 mois du score NOSE	82,5% (52/63)	54,7% (35/64)	
	La significativité statistique n'est pas rapportée compte tenu de l'absence d'information sur la méthode de calcul de l'échantillon.			
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	La variation des scores NOSE mesurant les symptômes d'obstruction nasale à 3 mois est présentée dans le tableau ci-dessous :			
	Résultats	Groupe LATERA	Groupe contrôle	
	CJS : Variation du score NOSE (moyenne)			
	– A 1 mois	- 36,6 (n=61)	- 31,8 (n=60)	
	– A 3 mois	- 42,4 (n=63)	- 22,7 (n=64)	
	CJS : Variation de l'échelle VAS			
– A 1 mois	- 30,9 (n=61)	- 21,3 (n=60)		
– A 3 mois	- 39,0 (n=63)	- 13,3 (n=64)		

	La significativité statistique n'est pas rapportée compte tenu de l'absence d'information sur la méthode de calcul de l'échantillon.																
Effets indésirables	19 événements indésirables liés à la procédure ou à l'implant ont été signalés chez 17 patients. Ces événements sont décrits ci-dessous : <table> <tr> <th>Évènements indésirables</th><th>n=17 patients</th></tr> <tr> <td>Retraits d'implant</td><td>n=6</td></tr> <tr> <td>Douleurs</td><td>n=4</td></tr> <tr> <td>Sensation de corps étranger</td><td>n=3</td></tr> <tr> <td>Gonflement localisé</td><td>n=2</td></tr> <tr> <td>Une inflammation</td><td>n=1</td></tr> <tr> <td>Perforation de la peau</td><td>n=1</td></tr> <tr> <td>Réaction vasovagale</td><td>n=2</td></tr> </table> Le taux de retrait de l'implant était de 4% (6/142). Tous les événements ont été observés dans le groupe de traitement et se sont résolus sans séquelles.	Évènements indésirables	n=17 patients	Retraits d'implant	n=6	Douleurs	n=4	Sensation de corps étranger	n=3	Gonflement localisé	n=2	Une inflammation	n=1	Perforation de la peau	n=1	Réaction vasovagale	n=2
Évènements indésirables	n=17 patients																
Retraits d'implant	n=6																
Douleurs	n=4																
Sensation de corps étranger	n=3																
Gonflement localisé	n=2																
Une inflammation	n=1																
Perforation de la peau	n=1																
Réaction vasovagale	n=2																
Commentaires	-																