



TRANSCRIPTION DES DÉBATS

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire.

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du code de la sécurité sociale.

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

CNEDiMTS

Mardi 4 juin 2024

1. Examen - Demande de renouvellement d'inscription (LPP) ZEPHYR, Système de valves endobronchiques (7404) PULMONX INTERNATIONAL SARL

M. LE GRALL, Président.- On continue avec l'examen du renouvellement d'inscription du système de valves endobronchiques ZEPHYR.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous, je vais vous présenter la demande de renouvellement d'inscription pour la valve ZEPHYR, une valve endobronchique commercialisée par la société Pulmonix.

Le système se compose de la valve en nitinol, unidirectionnelle, qui permet le passage du flux d'air dans un seul sens. Quatre références de valve sont revendiquées pour le renouvellement d'inscription, à savoir les deux modèles 4,0 destinés à être implantés dans des branches ayant un diamètre compris entre 4 et 7 mm et les deux autres modèles, 5,5 qui vont vers des bronches de diamètre entre 5,5 et jusqu'à 8,5 mm. Pour compléter ce système de valve endobronchique, sont associés à ces valves, le système de chargement qui va permettre de compacter la valve sur un cathéter de pose au nombre de trois références avec des longueurs et pour le dernier une courbe différente des deux autres qui vont permettre de placer la valve au niveau des bronches cibles.

Comment s'utilise ce système ? Via un bronchoscope, on va venir le placer à l'entrée d'un lobe pulmonaire. Ensuite, via ce bronchoscope, on va passer le cathéter de pose pour cibler la bronche cible. À ce niveau, la valve va être déployée. On va refaire ce procédé plusieurs fois jusqu'à poser entre quatre et six valves par lobe pour permettre de réguler le flux d'air et entraîner ce qu'on appelle la réduction du volume pulmonaire au niveau du lobe ciblé.

Aujourd'hui, il existe un acte pour cette procédure, à savoir la pose de valve intra-bronchique par endoscopie. Il est encadré au sens de l'article L1151-1 du Code de la santé publique.

Concernant le mode d'action de cette valve, le but est de traiter les emphysèmes pulmonaires en permettant une régulation du fluide d'air au niveau des voies respiratoires. C'est en deux temps avec la respiration. Une fois que la valve est posée, lors de l'inspiration, cette valve va se fermer et permettre de bloquer l'entrée d'air au niveau du lobe cible. C'est au moment de l'expiration que cette valve va s'ouvrir et permettre de libérer l'air qui était resté bloqué dans le lobe pulmonaire et redistribuer l'air dans les parties saines et fonctionnelles du poumon et permettre

une réduction du volume pulmonaire.

C'est une valve qui a été vue deux fois. Il y a une raison à cela, la première fois en 2018, avec un avis favorable, une ASA IV avait été rendue et le comparateur retenu était le traitement médical optimal seul pour la prise en charge de la BPCO. Suite à cela, aucun avis n'avait été publié au journal officiel, c'est pour ça que cette valve a été évaluée une deuxième fois en 2019, où un avis favorable encore avait été rendu, avec au passage une revalorisation de l'ASA, au niveau III, en gardant toujours le même comparateur, le traitement médical optimal seul. Aujourd'hui, cette valve est inscrite sur la LPP avec comme indication le traitement de l'emphysème pulmonaire sévère, à savoir les BPCO de stade III ou IV.

Pour information, en 2016, un dispositif avait été évalué pour la même finalité, le traitement de la BPCO, avec quelques particularités différentes. C'était le dispositif REPNEU, un système de spirales endobronchiques qui avait eu une ASA IV. Je vous en parle pour information parce que c'est un dispositif qui n'est plus inscrit à la LPPR et qui *a priori* serait retiré de la commercialisation, même si nous n'avons encore cette information précisément.

Il s'agit de la première demande de renouvellement depuis son inscription en 2019. L'indication revendiquée est identique à celle inscrite sur la LPP : « *Traitement de l'emphysème pulmonaire sévère (BPCO de stade III) ou très sévère (BPCO de stade IV), hétérogène ou homogène, du lobe supérieur et/ou inférieur, chez des patients très distendus (VR > 175 %), avec une ventilation collatérale nulle a minima, handicapés dans leur vie quotidienne (Score ≥ 2 au questionnaire modifié du Medical Research Council), sans comorbidités sévères et/ou instables, ayant bénéficié d'une réhabilitation respiratoire, et sous traitement médical optimal* ».

Dans le cadre de cette indication, deux ASR sont revendiquées :

- une ASR III modérée par rapport au traitement médical optimal, à savoir le même comparateur et le même niveau d'ASR que ce qui a été retenu auparavant,
- une ASR II importante par rapport à la chirurgie de réduction du volume pulmonaire avec comme argument que les bénéfices de ZEPHYR sont à peu près similaires à la chirurgie de réduction pulmonaire, il serait moins invasif, réversible, avec une diminution du risque d'événements indésirables graves et peut être utilisée chez les patients considérés plus

frêles avec des comorbidités.

En parallèle de ces revendications, le fabricant revendique des conditions de prescription et d'utilisation qui entrent dans le champ de l'encadrement d'utilisation de ZEPHYR à savoir un plateau technique de pneumologie interventionnelle avec présence sur site d'une équipe de chirurgie thoracique et de réanimation ayant accès à des structures de réhabilitation respiratoire, et la formation de l'équipe aux techniques de bronchoscopie interventionnelle.

Pour soutenir cette demande, dix publications ont été fournies dans le dossier. Sur ces dix publications, trois n'ont pas été retenues, l'étude de Doods, Fumat et Van der Molen parce que les limites méthodologiques étaient assez importantes sur ces études, à savoir l'aspect rétrospectif du recueil des données, l'absence de hiérarchisation des critères et le faible nombre de patients inclus.

Je vous propose de voir les études retenues par catégorie :

- une étude comparant ZEPHYR à la chirurgie de réduction du volume pulmonaire ;
- des études comparant ZEPHYR au traitement médical optimal ;
- une étude comparant les procédures d'implantation de la valve ;
- premières données concernant l'EPI qui avait été demandée en 2018 et 2019 pour cette valve.

Etude Buttery

C'est la seule étude comparant ZEPHYR à la chirurgie de réduction du volume pulmonaire. C'est une étude contrôlée, randomisée, réalisée au Royaume-Uni dans cinq centres. Le but était de comparer ZEPHYR par rapport à la chirurgie en termes de sécurité jusqu'à 12 mois de suivi.

Les patients inclus devaient présenter une obstruction via leur BPCO objectivée par une VEMS < 60 % de la valeur prédite, une distension au niveau des poumons caractérisée par une capacité pulmonaire totale > 100 % de la valeur prédite et un volume résiduel > 70 %. Les patients devaient présenter un emphysème hétérogène et une absence de ventilation collatérale pour permettre l'implantation de ZEPHYR.

Le critère de jugement principal était la différence entre les deux groupes au niveau du score i-

BODE, un score qui permet de prédire la mortalité liée à la BPCO les années à venir, avec une différence attendue de 1,8 au niveau de ces scores à 12 mois. Les critères de jugement secondaires étaient multiples soit une évaluation via des scores de qualité de vie (test de score CAT ou c-PPAC), des paramètres pulmonaires comme le volume résiduel et des critères liés à la morbidité.

Sur 163 patients présélectionnés, 88 ont été inclus. Au niveau du score i-BODE, le score était à peu près de 6, ce qui représente un score assez important puisque c'est un score qui va de 0 à 10. Le VEMS était très diminué puisqu'on était quasiment à 30 % de la valeur prédite. Au niveau des résultats sur le critère de jugement principal, on a pu montrer une réduction du score i-BODE, une réduction qui traduit un score favorable pour les patients dans les deux groupes, avec néanmoins une absence de différence significative qui a pu être démontrée entre les deux groupes pour les quatre mesures individuelles.

Concernant les critères de jugement secondaire, il n'y a pas de remarque particulière sur les résultats obtenus. Pour les deux groupes, on a des résultats favorables avec la chirurgie et avec le groupe ZEPHYR.

Concernant la comparaison de ZEPHYR par rapport au traitement médical optimal, nous allons avoir trois publications.

Étude Dransfield

C'est une analyse post-hoc sur les résultats issus de l'étude contrôlée et randomisée LIBERATE. Le but était d'évaluer l'impact de la réduction du volume pulmonaire lié à ZEPHYR sur des critères comme la dyspnée, l'activité ou l'état psychosocial des patients inclus dans LIBERATE.

Plusieurs critères de jugement ont été fixés, donc beaucoup de questionnaires et de scores :

- le score mMRC qui permet d'évaluer la gravité de la dyspnée, le score focal de dyspnée et le TDI, qui évalue la variation de la dyspnée par rapport à l'état initial ;
- le questionnaire EXACT PRO qui évalue la qualité de vie dans le cadre des exacerbations de la BPCO ;
- le score CAT qui évalue la gravité de la BPCO ;

- le questionnaire de Saint-Georges lié aux pathologies chroniques en pneumologie sur la qualité de vie.

190 patients ont été randomisés et inclus. Entre les deux groupes, on peut noter ce qui avait déjà été soulevé dans l'étude LIBERATE, à savoir la gravité de la BPCO. On avait noté une différence entre les deux groupes avec des patients plus graves dans le groupe contrôle par rapport au groupe ZEPHYR puisqu'on avait plus de patients en stade de gravité sévère de stade IV. L'autre paramètre que l'on peut relever est au niveau du VEMS puisque les patients avaient une obstruction assez significative avec un VEMS < 30 % de la valeur prédite dans les deux groupes.

Les résultats sont généralement favorables au groupe ZEPHYR par rapport au groupe contrôle avec une réduction, pas significative, mais importante sur le score du test EXACT-PRO, le nombre d'exacerbations et l'impact sur les patients. On a également un impact favorable sur la qualité de vie, objectivée par le score du questionnaire de Saint-Georges. La principale limite qu'on peut soulever à cette étude, c'est le fait qu'ils aient disloqué certains scores, notamment le score IV où on n'a pas le score total général, l'analyse question par question du score IV ou du score du questionnaire de Saint-Georges, même si on avait le score global. Cela limite l'interprétation qui peut en être faite auprès des patients qui ont eu la valve ZEPHYR.

Étude Eberhardt

C'est une étude qui permet de rapporter des résultats à 6 et 12 mois de suivi des patients inclus dans le cadre de l'étude contrôlée et randomisée, impact vu précédemment. Là encore, l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la valve ZEPHYR chez les patients avec un emphysème homogène et en absence de ventilation collatérale. L'ECR avait pour but d'évaluer à trois mois l'évolution du VEMS entre le groupe ZEPHYR et le groupe traitement médical standard optimal. Ce sont les résultats à 6 et 12 mois qui ont été rapportés avec des critères de jugement secondaires sur la qualité de vie avec le questionnaire de Saint-Georges, en termes d'impact sur la BPCO avec le score CAT ou le test de marche de 6 min.

93 patients ont été randomisés avec une randomisation 1 :1. On retrouve une gravité, objectivée par la classification GOLD chez les patients inclus, un peu plus égale, on a une meilleure répartition. On retrouve cette obstruction présente objectivée par un VEMS < 30 % de la valeur prédite.

Au niveau des résultats, à six mois, la comparaison entre ZEPHYR par rapport au groupe contrôle, on a une amélioration au niveau du VEMS pour le groupe ZEPHYR, avec une amélioration d'à peu près 11 % de la valeur prédite pour le groupe ZEPHYR. Au niveau de la qualité de vie, le questionnaire du score de Saint-Georges montre une amélioration parce qu'une diminution de ce score traduit une amélioration de la qualité de vie pour les patients. On retrouve le score i-BODE où là encore on a une réduction favorable pour le patient dans le groupe ZEPHYR. À 12 mois, on a que les résultats pour les patients du groupe ZEPHYR parce qu'entre-temps, il y a eu un crossover, les patients du groupe contrôle ont eu l'implantation de ZEPHYR. Les résultats à 12 mois sont limités dans l'interprétation parce qu'on n'a pas le groupe contrôle pour comparer, mais on note une amélioration des différents critères comme le VEMS ou la qualité de vie.

Étude Labarca

C'est une revue systématique de Labarca qui avait comme objectif, comme les autres, d'évaluer l'efficacité et la sécurité des valves ZEPHYR chez des patients avec un emphysème sans de différence homogène ou hétérogène. Pour réaliser cette revue, ont été sélectionnés des études contrôlées et randomisées chez des patients adultes avec des critères de BPCO au stade III ou IV. Les patients devaient être pris en charge de manière optimale par les médicaments. Le but était de collecter les études qui comparaient ZEPHYR à un groupe traitement médical standard ou à patients qui avaient une procédure Sham. Une fois que ces études étaient sélectionnées, ont été évalués les critères classiques, les critères respiratoires comme le VEMS, le volume résiduel et en termes de qualité de vie, le questionnaire du score de Saint-Georges, le test de marche de 6 min. En parallèle, une méta-analyse est réalisée concernant le risque relatif lié à la mortalité et au taux de pneumothorax.

Au final, cinq études contrôlées randomisées ont été retenues, l'étude IMPACT et l'étude LIBERATE qui ont déjà été évaluées. Ces cinq études représentent un total de 987 patients. Au niveau des résultats qui ont pu être montrés sur la différence moyenne d'évolution entre le groupe ZEPHYR et le groupe contrôle, on pouvait voir une amélioration favorable du VEMS pour le groupe ZEPHYR plus importante. Dans les résultats, que ce soit le VEMS et le VR, on a une hétérogénéité des résultats > 50 % pour le test de marche de 6 min. Tous les paramètres liés à l'efficacité sont favorables.

Ils ont réalisé une analyse en sous-groupe du VEMS en fonction du type d'emphysèmes des patients, homogènes et hétérogènes. Dans les deux cas, c'est plutôt favorable au groupe ZEPHYR. Néanmoins, pour l'étude de l'emphysème homogène, seules deux études ont été retenues et à propos des emphysèmes hétérogènes, on a quatre études avec IC pour l'hétérogénéité des résultats relativement important, > 50 %.

L'autre point de cette étude également important, ce sont les critères liés à la sécurité. Le risque relatif lié à la mortalité est égal à 2,30 de ZEPHYR par rapport au traitement contrôle. Au niveau du risque de pneumothorax, le risque relatif est de 6 pour ZEPHYR par rapport au groupe contrôle. Pour information, c'est un événement indésirable qui a déjà été objectivé dans les deux précédentes évaluations où l'implantation de la valve ZEPHYR a pour conséquence d'avoir un risque lié à la procédure au dispositif assez important en termes de pneumothorax.

Étude Egenod

On sort de la comparaison par rapport au traitement médical optimal ou à la chirurgie, on va regarder la comparaison au niveau de la procédure d'implantation. C'est une étude française qui avait pour objectif de comparer l'implantation de la valve ZEPHYR en deux étapes par rapport à une étape. Lors de la première procédure, les patients ont été implantés d'une valve ZEPHYR dans tous les segments ou sous-segments concernés, excepté le plus proximal. C'est dans un deuxième temps que la deuxième procédure est réalisée avec l'implantation du segment restant. Cette étude a été réalisée à travers 15 centres en France, en incluant des patients qui devaient avoir arrêté de fumer. Ils se sont concentrés sur le VEMS post-bronchodilatateur qui doit être < 50 % de la valeur prédite. Au niveau du paramètre pulmonaire, il fallait avoir une distanciation statique caractérisée par un volume résiduel > 175 % et un score mMRC, au niveau de l'impact de la dyspnée, au moins égal à 2. Dans le cadre de cette étude, a été évalué le taux de pneumothorax pour comparer l'implantation en une étape versus en deux étapes.

Entre mars 2019 et décembre 2020, 96 patients ont été inclus de manière consécutive. Au niveau de leurs paramètres, le critère VEMS est < 30 % de la valeur prédite. On a également rapporté le score BODE en moyenne égal à 6.

Sur les 96 patients inclus, 12 ont rapporté un cas de pneumothorax > 10 %. Ils ont analysé ce taux en fonction de la procédure. Trois pneumothorax ont été rapportés après une première

procédure et neuf après une seconde procédure. On rejoint les premiers résultats observés dans l'étude précédente concernant le risque relatif. En parallèle, concernant les critères liés à l'efficacité, comme le VEMS, c'est une amélioration à peu près de 15 % et diminution assez importante du score BODE, plutôt favorable pour le patient. Le dernier point concerne les autres événements indésirables rapportés, des exacerbations de BPCO et des pneumonies. Nous n'avons que des pourcentages, nous n'avons pas le nombre de patients précis.

Étude de post-inscription

C'est une étude qui a été réalisée sur la forme d'un registre à travers 11 centres en France, avec un recueil prospectif des données. L'objectif de cette étude de post-inscription était de répondre aux attentes formulées par la commission en 2018 et 2019, avec l'évaluation de la sécurité et l'efficacité du traitement par valve ZEPHYR chez des patients avec une BPCO de stade III ou IV avec des données sur le long terme, au-delà de 12 mois de suivi.

Les patients inclus dans le cadre de ce registre correspondaient aux indications revendiquées, avec la présence d'un emphysème caractérisé par une BPCO de grade III ou IV, éligibles à la réduction du volume pulmonaire, donc à l'intervention par endoscopie pour la pose de ZEPHYR. Le dernier critère était l'absence de ventilation collatérale. Le critère de jugement principal qui a été évalué à travers ce registre, c'est le taux de patients présentant un VEMS post-bronchodilatateur > 12 % à 12 mois pour avoir une différence minimale significative. En critères de jugement secondaire, l'évolution du volume du lobe traité, les paramètres respiratoires comme le VEMS et le volume résiduel, des questionnaires à travers la qualité de vie et l'impact de la dyspnée, comme le mMRC ou le questionnaire de Saint-Georges, ainsi qu'une analyse du taux d'événements indésirables graves.

Concernant les caractéristiques des patients, entre décembre 2020 et juillet 2022, 184 patients ont été sélectionnés pour 154 inclus. Dans les principales caractéristiques, on retrouve toujours ce fameux VEMS en pré-bronchodilatateur ou en post-bronchodilatateur. On reste toujours sur une obstruction importante de la BPCO pour ces patients < 30 % de la valeur prédite. En termes de détails sur la procédure d'implantation, 143 patients ont eu l'implantation de valve ZEPHYR en deux procédures. En parallèle, 11 patients ont eu l'implantation de la valve en une seule procédure. Pour les patients qui ont eu une seule intervention, le lobe supérieur droit a été traité

majoritairement. Pour les patients qui ont eu deux procédures, c'était le lobe inférieur gauche. Dernière information, on retrouve ce qu'on a vu dans l'ensemble de la présentation, le nombre moyen de valeurs implantées par patient était de 5,6.

Au niveau des résultats, ce sont des résultats intermédiaires puisqu'ils sont 12 mois, en sachant que dans le protocole fourni, il est prévu d'avoir une analyse de l'ensemble des critères des patients jusqu'à 36 mois. Concernant le critère de jugement principal, l'évolution du VEMS post-bronchodilatateur du taux de patients qui devait avoir au minimal une variation $> 12\%$, $48,4\%$ de patients ont présenté une variation attendue $> 12\%$ sur les 148 patients qui ont participé à 12 mois à cette évaluation. On approche quasiment des 50% .

Concernant les critères de jugement secondaire, les critères anatomiques, on a vu une réduction assez importante du volume du lobe traité, une réduction d'à peu près $1\,000\text{ ml}$ à 45 jours. Concernant les critères respiratoires cliniques, une évolution favorable chez les patients implantés à 45 jours, une augmentation de 24% , et à 12 mois, une augmentation à 17% . On a un impact favorable concernant le volume résiduel, au niveau des questionnaires comme le score mMRC ou le score de Saint-Georges. On peut voir une réduction de ce score, ce qui traduit une évolution favorable pour les patients.

Concernant les événements indésirables, il y a eu une dissociation jusqu'à 45 jours post-intervention et au-delà. Dans les 45 premiers jours post-intervention, 43 événements indésirables graves ont été signalés par 29 patients, dont un décès. Au-delà de 45 jours, 61 événements indésirables graves signalés pour 43 patients avec au moins 3 décès. Dans le tableau, sont rapportés les événements indésirables graves imputés au dispositif ou à la procédure. Le taux de pneumothorax rapporté reste l'événement indésirable grave le plus fréquemment rapporté lié au dispositif ou à la procédure.

Concernant la matériovigilance, sur la période de 2018 à 2022, l'incidence est inférieure à 1% avec, comme principal événement indésirable, le pneumothorax. Que ce soit en France, en Europe et dans le monde, ça reste l'événement indésirable grave le plus fréquemment rapporté.

En synthèse :

- Il s'agit de la première demande de renouvellement d'inscription pour la valve ZEPHYR

avec quatre références revendiquées.

- Les indications revendiquées sont les mêmes que les précédentes, à savoir le traitement de l'emphysème pulmonaire avec BPCO de stade III et IV.
- Ils revendiquent une ASR III par rapport au traitement médical optimal, celle qui a déjà été octroyée auparavant, et une nouvelle demande d'ASR II par rapport à la chirurgie de réduction du volume pulmonaire.
- En termes d'éléments de preuve fournis, six nouvelles publications ont été analysées, une qui rapporte des données de ZEPHYR par rapport à la chirurgie, trois qui comparent ZEPHYR par rapport au traitement médical optimal, une qui amène des données sur la procédure d'implantation et les premiers résultats de l'EPI.

Dans l'ensemble, ce sont des résultats plutôt favorables sur l'efficacité de ZEPHYR, que ce soit sur les paramètres respiratoires ou la qualité de vie. On a des données par rapport au traitement médical optimal. Par contre, un point important à préciser, il n'y a pas de différence objectivée dans la seule étude par rapport à la chirurgie.

- En termes de matériovigilance et d'événements indésirables, un taux de pneumothorax important avec l'utilisation de la valve ZEPHYR.

Voilà pour la synthèse du dossier.

M. LE GRALL, Président.- Merci beaucoup. Madame Bellocq.

M^{me} le D^r BELLOCQ.- Ce renouvellement, c'est vrai qu'on attendait un recul. Au niveau de l'obtention de l'ASR III à l'époque, j'avais mouillé la chemise, si on peut dire, en impliquant les membres. Je pense que les anciens s'en souviennent. Je leur avais fait réaliser ce qu'on appelle le test de paille, on fait respirer à travers un tout petit tube – c'est censé mimer l'obstruction sévère – avec un pince-nez pour respirer à travers la bouche et que les gens ressentent l'importance de la dyspnée et la répercussion sur l'anxiété, pour faire comprendre qu'on ne réserve ce traitement qu'à des gens très sévères qui avaient une altération très importante de leur qualité de vie. L'étude de post-inscription montre qu'on reste sur ce type de patients très gênés. On ne propose ces valves qu'à des patients très gênés, en discussion avec eux, pour leur expliquer le bénéfice qu'on peut en attendre et effets secondaires.

C'est intéressant parce qu'on voit le maintien à un an. On a un maintien à la fois fonctionnel et clinique, peut-être avec une petite perte parce que ce qu'on observe, c'est que l'emphysème est une maladie qui malheureusement, même avec arrêt du tabac, peut continuer à être évolutive. On peut voir justement l'emphysème se développer sur les autres territoires. Avec le recul de plus en plus important qu'on aura par rapport à cette technique et d'autres techniques très probablement qui viendront, on pourra reposer des valves chez ces personnes. Une notion importante, c'est que pour les gens les plus jeunes, cela ne contre-indique pas la transplantation. C'est important. Cela leur permet de se maintenir et de continuer à se réadapter.

Il y a une certaine satisfaction. La surprise, c'est cette demande spécifique de l'entreprise avec le comparatif chirurgie avec un ASR II s'appuyant sur une seule étude et sur le critère principal n'ayant pas de différence. C'est étonnant et c'est d'autant plus étonnant, je n'assiste pas à des staffs spécifiques, aux staffs RCP sur la pose de valve, mais j'ai souvent des témoignages de médecins et de patients. L'indication n'est pas strictement la même. Ça peut être la même, mais il y a quand même des différences. La chirurgie, on ne la proposera classiquement qu'au lobe supérieur, strictement sur les emphysèmes hétérogènes, alors que dans les valves, on peut la proposer dans les lobes inférieurs et on peut pousser le bouchon vers les emphysèmes homogènes. Ce sont des discussions de staff, des discussions avec le patient qui peut parfois vouloir une mesure assez stricte d'enlever un lobe plutôt que d'attendre que le lobe s'atélectasie avec une valve, etc. C'est une discussion au cas par cas, adaptée au patient, à la morphologie de l'emphysème, à la fonction.

Il n'y a pas une superposition et il n'y a pas des résultats à la clé pour demander une ASR supérieure à l'autre, c'est vrai que c'est une interrogation, une surprise, cette demande, pour moi en tout cas.

M. LE GRALL, Président.- D'autres remarques ? Madame Hajjaji.

M^{me} le D^r HAJJAJI.- Je me posais des questions sur le pneumothorax. Ça varie entre 12 %, 30 %. Je me suis demandé, en lisant le dossier, si on pouvait identifier quel patient, mieux sélectionner la population. Ça reste de toute façon des décisions de RCP, je suppose.

M^{me} le D^r BELLOCQ.- Le pneumothorax témoigne de l'efficacité de la technique dans le sens où on va chercher à affaiblir ce lobe trop distendu, l'atélectasie, donc ça tire. Il n'y a pas de sélection

à attendre spécifiquement, il y a à bien surveiller. On dit que c'est plutôt dans les 48 premières heures, voire un petit peu plus. On pourrait être surpris du chiffre après 45 jours, il y a encore des pneumothorax, mais il faut savoir qu'il y a encore de l'emphysème, une potentialité de ces patients, pas forcément les territoires atélectasiés, mais les autres aussi de développer des pneumothorax. Ce sont des patients sujets à pneumothorax, valve ou pas. C'est vrai que la valve, c'est l'effet recherché. Vous me direz qu'avec la chirurgie, il n'y a pas de pneumothorax, mais il peut y avoir un bullage persistant qui correspond à la même chose. Au bout d'un moment, on retire le drain. C'est une complication, mais une complication inhérente à l'efficacité du traitement. L'idée est de prévenir les patients, de les surveiller, s'il y a la moindre suspicion de faire une radio ou de détecter.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour compléter les propos de Madame Bellocq sur le risque de taux de pneumothorax, c'est un acte encadré par l'article L1151-1, donc il y a nécessité d'une formation pour les équipes. Ce n'est pas une intervention qui est faite classiquement. Comme l'a dit Madame Bellocq, il y a concertation.

M^{me} le D^r BELLOCQ.- C'est très encadré, ça reste sur des équipes spécialisées, avec une discussion à chaque fois. Il n'y a pas eu de dispersion de la technique de façon abusive. On est rassuré nationalement, en France. Il y a un registre.

L'histoire de pneumothorax, c'est histoire d'affiner la méthodologie, par exemple, une procédure, deux procédures. Pourquoi on est allé vers deux procédures ? On s'est dit qu'on n'allait pas tout tirer d'un coup, on va répartir ça en deux fois. Les données ne sont pas là. Il n'y a pas de données comparatives au sens strict du terme. Il y a un groupe de travail au niveau de la société de pneumologie spécifique, qui discute beaucoup de comment non pas sélectionner les patients, mais essayer d'avoir des techniques de plus en plus bien supportées par le patient, bien adaptées.

Un intervenant.- Oui, mais il y a pneumothorax et pneumothorax, c'est-à-dire est-ce qu'ils sont réopérés, drainés ou est-ce que c'est une image de pneumothorax ? Ça change tout.

M^{me} le D^r BELLOCQ.- Classiquement, vu les patients, on a tendance à drainer assez facilement puisque ça peut être mal supporté. C'est une donnée qu'on n'a pas dans le registre. Il faudra interroger les gens qui les suivent immédiatement, je ne peux pas te dire. On a tendance à les prendre assez rapidement s'il y a un pneumothorax, les surveiller et les drainer éventuellement.

M. LE GRALL, Président.- Un pneumothorax chez ces patients-là, c'est une tolérance différente d'un pneumothorax lambda.

Monsieur de la DGS.

M. AUBOURG.- On se félicite également d'obtenir des résultats d'une étude post-inscription. Ce n'est pas toujours le cas, cela mérite d'être dit. Cette demande d'EPI, c'était pour l'exhaustivité des patients. Je voulais savoir si on avait ces données, un pourcentage d'exhaustivité entre le nombre de patients qui ont pu être inclus dans cette étude et ceux qui ont été réellement implantés. C'était ma première question.

La deuxième, les données avaient été demandées à deux ans, ce sont des résultats plutôt à un an qu'on a eus. Cette étude a été demandée pour cinq ans, d'après le descriptif de l'avis de l'époque. Je voulais savoir si l'étude de post-inscription, le fabricant avait prévu de la continuer. Je ne sais pas si c'est le même registre dont on vient de parler ou si c'est une autre étude.

Un chef de projet, pour la HAS.- L'exhaustivité a bien été discutée dans le protocole. Je n'ai plus exactement le chiffre.

M^{me} LE BAIL.- Ils ont 11 centres.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ils ont 11 centres sur 13 désignés éligibles pour réaliser la procédure selon l'encadrement 1151. C'est assez exhaustif. Sur la sélection des patients, sur 184 sélectionnés, ils en ont inclus 154. On peut toujours faire plus exhaustif, mais ils sont assez représentatifs de ce qu'on peut obtenir, surtout au regard d'autres résultats d'EPI sur d'autres dispositifs que la commission a pu voir où il y avait un plus gros souci d'exhaustivité que dans celle-là.

La deuxième question, ils vont transmettre la suite des résultats. Effectivement, ils nous ont transmis les résultats à un an, mais comme le prévoit le protocole, il y a au moins jusqu'à 36 mois. Ils sont censés les fournir.

M^{me} le D^r BELLOCQ.- Ceux qui sont appliqués veulent savoir. Ils suivent ces patients pour proposer d'autres techniques, representer une valve, representer une transplantation. Ce sont des patients qui sont assez bien suivis, contrairement à d'autres dispositifs où c'est peut-être plus difficile. Il y a le registre, en effet, et il y a l'étude. C'est vrai que c'est plus facile les registres. J'ai le témoignage

de gens impliqués qui disaient parfois que c'est assez lourd. Le registre sera maintenu. Ils sont continuellement en évolution par rapport à ces techniques et il y a d'autres techniques qui vont sortir, que vous verrez en commission, je pense.

M. LE GRALL, Président.- Merci. Monsieur Lantelme, Monsieur François, après.

M. le P^r LANTELME.- Merci, Monsieur le Président. Il n'en est pas fait mention, mais est-ce que cette atélectasie ne génère pas un risque infectieux particulier chez ces patients ?

M^{me} le D^r BELLOCQ.- Il y a des infections mais pas tant sur les atélectasies. Il y a un taux de pneumopathie. Parfois, cela peut être sourd, assez rarement, de retraite valve. Ce n'est pas tant sur le lobe nécessairement atélectasié, c'est plutôt le fait d'avoir des patients qui peuvent être assez exacerbeurs, est-ce qu'ils n'auraient pas fait la pneumopathie de toute façon. Ce n'est pas plus un surrisque sur ce territoire.

M. LE GRALL, Président.- Monsieur François.

M. le P^r FRANÇOIS.- Je voulais revenir sur le problème des pneumothorax. Cela survient sur des poumons emphysémateux, avec plein de bulles, etc. Est-ce que ces pneumothorax sont plus graves, durent plus longtemps, que le pneumothorax banal que l'on rencontre chez des patients qui ne présentent pas les mêmes pathologies ?

M^{me} le D^r BELLOCQ.- Si on cible cette catégorie de patients, je dirai non. C'est plus grave que chez la personne qui n'est pas aussi emphysémateuse. Sinon, sur cette catégorie de patients, classiquement, je n'ai pas cette notion. Le témoignage des équipes, c'est qu'il faut être attentif, il faut prévenir le patient, il faut bien les suivre là-dessus et avoir la vigilance. Au niveau traitement, cela n'a pas l'air d'être plus compliqué que d'autres pneumothorax, hors pose de valve, chez les mêmes patients sévères.

M. LE GRALL, Président.- Madame Hajjaji.

M^{me} le D^r HAJJAJI.- J'avais une petite interrogation. J'ai vu que le matériau, c'était du nickel titane. Les patients allergiques au nickel, il se passe quelque chose si on leur implante la valve ?

M^{me} le D^r HIDDEN-LUCET.- Je n'ai pas la réponse à ta question.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ça rejoint le problème pour beaucoup de dispositifs, je pense

aux stents coroners qui ont le même alliage. Je ne sais pas s'il y a une alternative dans ce cadre-là.

M^{me} le D^r BELLOCQ.- Il faut avoir la notion, contrairement à d'autres dispositifs, qu'on peut les retirer. Ce n'est pas définitif. On peut les retirer s'il y a un problème, quel qu'il soit.

M. LE GRALL, Président.- D'autres remarques ? Non ? À distance non plus ? On passe à la suite.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il s'agit de la même indication revendiquée que celle retenue précédemment. Après une bonne remarque faite par Madame Bellocq, vous proposer une légère modification. Plutôt que parler de réhabilitation, de réadaptation, le terme français, là où réhabilitation est un terme anglais.

M. LE GRALL, Président.- S'il n'y a pas d'opposition, on retient cette précision sémantique. Ensuite, service attendu.

M^{me} LE FLOCH.- Vous pouvez voter un service attendu suffisant, insuffisant ou abstention.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LE FLOCH.- C'est un avis suffisant à l'unanimité.

Un chef de projet, pour la HAS.- Au niveau des comparateurs, j'ai fait la dissociation avec les deux comparateurs et les ASR revendiqués dans les deux cadres. Je ne sais pas comment vous voulez procéder, si vous voulez voter sur chacun.

M. LE GRALL, Président.- Quelle est l'alternative, voter sur chaque ou faire un seul vote ? Morgane ?

M^{me} LE BAIL.- Au vu de ce qu'a dit Madame Bellocq, on vous propose de retenir uniquement le traitement médical optimal, était déjà le comparateur initial. La chirurgie, c'est pour d'autres indications qui ne sont pas vraiment les mêmes.

M. LE GRALL, Président.- Ça ne rentre pas dans le champ des indications posées.

M^{me} LE BAIL.- Le plus logique serait de garder uniquement le traitement médical optimal, si ça vous convient.

M. LE GRALL, Président.- D'accord. On vote une seule fois sur le traitement médical optimal. Est-

ce qu'il y a des oppositions à ce que l'on retienne uniquement ce comparateur, c'est-à-dire le traitement médical optimal, suite aux précisions données par Morgane et Madame Bellocq sur l'absence d'intérêt ou d'éligibilité à la chirurgie de réduction ? Non. Des abstentions ? On vote sur le comparateur traitement médical optimal sur l'ensemble du dispositif.

M^{me} LE FLOCH.- Vous pouvez voter ASR III, IV et V.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LE FLOCH.- 19 ASR III et 3 ASR IV.

M. LE GRALL, Président.- Merci. Durée d'inscription, on repart sur cinq ans comme prévu. Les conditions de renouvellement, ça rejoint ce qui était dit tout à l'heure, le suivi de l'EPI, c'est ça ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Est-ce que vous voulez maintenir l'actualisation des données à cinq ans et demander les résultats complémentaires de l'EPI ?

M. LE GRALL, Président.- Oui, absolument. Tout le monde est d'accord. OK.

M^{me} LE BAIL.- Pour l'encadrement, c'est toujours le 1151, comme initialement.