

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

AVIS DE LA CNEDiMTS
17 mai 2016

Faisant suite à l'examen du 03/05/2016, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 17/05/2016

CONCLUSIONS

ALAIR, Cathéter de thermoplastie bronchique

Demandeur : BOSTON SCIENTIFIC SAS (France)

Fabricant : BOSTON SCIENTIFIC CORPORATION (Etats-Unis)

Les modèle et référence proposés par le demandeur (cf. page 3)

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

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

Éléments conditionnant le SA/SR : Spécifications techniques :	Sans objet
Modalités de prescription et d'utilisation :	La commission estime que la mise à disposition du cathéter de thermoplastie bronchique ALAIR relève d'un encadrement, au sens de l'article L1151-1 du code de la santé publique. Ainsi, le cathéter ALAIR est à réserver à des centres experts disposant à la fois d'une compétence en endoscopie bronchique interventionnelle et d'une compétence dans la prise en charge des asthmes sévères ; ces centres devant s'inscrire dans une filière de soins structurant les différents niveaux de prises en charge de l'asthme. La commission préconise une information claire des patients sur le faible recul des données actuellement disponibles et l'élaboration d'un protocole définissant les conditions de réalisation.
Conditions du renouvellement :	La Commission subordonne le renouvellement d'inscription du cathéter de thermoplastie bronchique ALAIR à la transmission des résultats d'un registre tel que défini dans l'avis de la HAS du 20 janvier 2016 ¹ concernant l'acte de thermoplastie bronchique (registre national exhaustif de données sur l'innocuité et l'efficacité à long terme de la thermoplastie bronchique). Ce registre devra permettre d'identifier les données d'innocuité et l'efficacité à long terme spécifique au cathéter ALAIR.
Population cible :	En l'absence de données d'incidence, la population cible ne peut être estimée. A titre informatif, la prévalence l'asthme sévère persistant a été estimée à 220 000 patients en France.

Avis 1 définitif

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

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELE ET REFERENCE

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

Modèle	Taille (mm)	Référence
ATS 2-5	8,6 x12x 12,1	M005ATS200020

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire stérile

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

La demande d'inscription concerne l'indication suivante : « Patients de 18 ans ou plus présentant un asthme sévère persistant non contrôlé par un traitement médicamenteux maximal ».

01.4. COMPARATEUR REVENDIQUE

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

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du cathéter de thermoplastie bronchique ALAIR.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe IIB, notification par DERKA (n°0344), Pays Bas.

03.2. DESCRIPTION

La thermoplastie bronchique consiste à introduire, par la bouche ou le nez, un bronchoscope, après anesthésie générale ou sédation, et corticothérapie préalable. Le cathéter ALAIR est ensuite introduit dans le bronchoscope dans les bronches de gros et moyen calibre (> 3 mm de diamètre).

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

traitement complet du poumon se fait en 3 séances avec un intervalle de 3 semaines entre chaque séance.

03.3. FONCTION ASSUREE

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

03.4. ACTE ASSOCIE

L'acte de thermoplastie bronchique a été évalué par la HAS en 2016. La HAS a donné un avis favorable à l'inscription de la thermoplastie bronchique sur la Liste des actes et prestations, mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale. La HAS a recommandé de réserver la thermoplastie bronchique au traitement de l'asthme sévère non contrôlé malgré un traitement maximal suivi sur au moins un an et avec une bonne observance.

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. RAPPEL DE L'AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 20 janvier 2016¹, la HAS a adopté l'avis suivant :

- « La HAS donne un avis favorable à l'inscription de la thermoplastie bronchique pour le traitement de l'asthme sévère non contrôlé malgré un traitement maximal suivi sur au moins un an et avec une bonne observance, sur la Liste des actes et prestations, mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale ;
- La HAS estime que la mise à disposition de cette nouvelle technique relève d'un encadrement, au sens de l'article L1151-1 du code de la santé publique. Ainsi, la thermoplastie bronchique est à réserver à des centres experts disposant à la fois d'une compétence en endoscopie bronchique interventionnelle et d'une compétence dans la prise en charge des asthmes sévères ; ces centres devant s'inscrire dans une filière de soins structurant les différents niveaux de prises en charge de l'asthme.
- La HAS préconise une information claire des patients sur le faible recul des données actuellement disponibles, l'élaboration d'un protocole définissant les conditions de réalisation et la mise en place d'un registre national exhaustif de données sur l'innocuité et l'efficacité à long terme de la thermoplastie bronchique, la participation à ce registre devant conditionner l'accès à cette technique ;
- Le service attendu de cet acte est suffisant et l'amélioration du service attendu est mineure (IV). »

¹ Haute Autorité de Santé. Avis n°2016.0006/AC/SEAP du 20 janvier du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'inscription sur la Liste des actes et prestations, mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale, de la thermoplastie bronchique (Disponible sur www.has-sante.fr)

L'avis HAS est fondé sur les trois études cliniques pivotales suivantes :

- RISA (*Research In Severe Asthma*): Pavord *et al.* 2007² et Pavord *et al.* 2013³
- AIR (*Asthma Intervention Research*) : Cox G *et al.* 2007⁴, Thomson NC *et al.* 2011⁵
- AIR 2 : Castro M *et al.* 2010⁶, Wechsler ME *et al.* 2013⁷, Castro M *et al.* 2011⁸

Etude RISA

Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée ouverte totalisant 32 patients (Cf. annexe). L'objectif de cette étude est d'évaluer la sécurité de la thermoplastie bronchique chez des patients ayant un asthme sévère persistant.

Deux groupes de patients ont été comparés :

- Groupe ALAIR : Thermoplastie bronchique faite avec le cathéter ALAIR + Traitement pharmacologique standard⁹
- Groupe contrôle : Traitement pharmacologique standard

Principaux résultats

1 an de suivi

	ALAIR n=15	Contrôle n=17	p
Evolution du Score ACQ ± DS	-0,99 ± 0,83	-0,22 ± 0,78	0,01
Evolution du Score AQLQ ± DS	1,53 ± 0,79	0,42 ± 0,82	0,001
Evolution de l'utilisation de bronchodilatateurs à courte durée d'action de secours (bouffée/7 j)	-25,6 ± 31,2	-6,1 ± 12,4	<0,05

ACQ : *Asthma Control Questionnaire*, AQLQ : *Asthma Quality of Life Questionnaire*, DS : déviation standard

5 ans de suivi - Groupe ALAIR (n=14)

	Pendant l'année précédant la thermoplastie bronchique	Pendant les 5 ans suivant la thermoplastie bronchique	p
Nombre moyen de visite aux urgences pour des symptômes respiratoires/patient/an	0,36	0,12	0,22
Taux moyen d'hospitalisation pour cause respiratoire/patient/an	0,71	0,23	NR

Commentaires

Le calcul de la taille de l'échantillon nécessaire n'est pas été rapporté. Aucun critère de jugement principal n'a été défini.

² Pavord ID, Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Corris PA, Niven RM, *et al.* Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(12):1185-91.

³ Pavord ID, Thomson NC, Niven RM, Corris PA, Chung KF, Cox G, *et al.* Safety of bronchial thermoplasty in patients with severe refractory asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111(5):402-7.

⁴ Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, *et al.* Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *N Engl J Med* 2007;356(13):1327-37.

⁵ Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, Olivenstein R, *et al.* Long-term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: Asthma Intervention Research (AIR) trial. *BMC Pulm Med* 2011;11:8.

⁶ Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade Lima M, Shah PL, *et al.* Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(2):116-24.

⁷ Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, Fiterman J, Lapa e Silva JR, Shah PL, *et al.* Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(6):1295-302.

⁸ Castro M, Rubin A, Laviolette M, Hanania NA, Armstrong B, Cox G. Persistence of effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107(1):65-70.

⁹ Traitement standard : corticothérapie inhalée + β2 agoniste à longue durée d'action ± corticostéroïdes oraux

Etude AIR

Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée ouverte totalisant 112 patients. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la thermoplastie bronchique chez des patients ayant un asthme sévère ou modéré persistant.

Deux groupes de patients ont été comparés :

- Groupe ALAIR : Thermoplastie bronchique faite avec le cathéter ALAIR + Traitement pharmacologique standard
- Groupe contrôle : Traitement pharmacologique standard

Résultat du critère de jugement principal

	ALAIR n=52	Contrôle n=49
Nombre moyen d'exacerbations légères/patient/semaine		
A l'inclusion	0,35 ± 0,32	0,28 ± 0,31
1 an	0,18 ± 0,31	0,31 ± 0,46

La différence d'évolution du nombre moyen d'exacerbations légères/patient/semaine entre l'inclusion et à 1 an entre les groupes ALAIR et contrôle est statistiquement différente ($p=0,03$)

Commentaires

Le critère de jugement principal est bien défini. Le calcul de la taille de l'échantillon nécessaire n'est pas été rapporté. A 5 ans de suivi, 18 % des patients du groupe ALAIR et 56 % du groupe contrôle étaient perdus de vue.

Etude AIR 2

Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée en aveugle totalisant 225 patients. L'objectif est de comparer l'efficacité et la sécurité de la thermoplastie bronchique par rapport à une thermoplastie bronchique simulée chez des patients ayant un asthme sévère.

Deux groupes de patients ont été comparés:

- Groupe ALAIR : Thermoplastie bronchique faite avec le cathéter ALAIR + traitement pharmacologique standard
- Groupe contrôle : Thermoplastie bronchique simulée + Traitement pharmacologique standard

Résultat du critère de jugement principal

	ALAIR	Contrôle	PPS
Amélioration du score AQLQ à 1 an	1,35 ± 1,1	1,16 ± 1,23	0,96

AQLQ : Asthma Quality of Life Questionnaire, PPS= probabilité postérieure de supériorité

Commentaires

L'amélioration du score AQLQ à 1 an est statistiquement significative mais la pertinence clinique de cette amélioration (différence = 0,2) détectée entre les deux groupes est inférieure à la différence minimale cliniquement importante fixée dans le protocole et qui était de 0,5.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES

Aucune nouvelle donnée n'a été fournie par le demandeur.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Etude RISA

	ALAIR n=15	Contrôle n=17
Nombre d'événements indésirables respiratoires pendant la période de traitement, n	136	57

n : nombre de patient

Groupe ALAIR : événements indésirables (EI) les plus fréquemment observés pendant la période de traitement: respiration sifflante (17,6%), la toux (16,9%), gêne thoracique (15,4 %), dyspnée (15,4%).

Période post-traitement : les fréquences des patients ayant des événements indésirables respiratoires n'étaient pas statistiquement différents entre les deux groupes.

Etude AIR

	ALAIR	Contrôle
Evénements indésirables respiratoires pendant la période de traitement, n	407	106
Léger, n (%)	281 (69%)	73 (69%)
Modéré, n (%)	114 (28%)	32 (30%)
Sévère, n (%)	12 (3%)	1 (1%)

n : nombre d'événements

Après la période de traitement, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes ALAIR et le groupe contrôle en termes d'événements indésirables respiratoires.

	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans
Patient rapportant un événement indésirable respiratoire, n (%)					
ALAIR	38 (84%)	24 (53%)	24 (56%)	23 (53%)	22 (52%)
Contrôle	18 (75%)	13 (54%)	12 (57%)	NR	NR

n : nombre de patient, NR : non rapporté. Les patients du groupe contrôle sont sortis d'étude après 3 ans de suivi.

A 5 ans, il n'y avait aucun cas de pneumothorax, intubation, de ventilation mécanique, d'arythmies cardiaques ou de décès décrit dans la suite du traitement par thermoplastie bronchique au cours du suivi.

Etude AIR 2

Les effets indésirables dans le groupe ALAIR sont supérieurs à ceux du groupe contrôle (exacerbation asthmatique 6,3 % versus 2 % dans le groupe contrôle ; atélectasie 1,6 %, pneumopathie 0,5 %, hémoptysie 0,5 % °).

Aucun évènement tel que le pneumothorax, la détresse respiratoire requérant une intubation ou une ventilation mécanique, sténose bronchique, décès, n'a été rapporté.

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

D'après le demandeur, depuis juin 2011, [REDACTED] patients ont été traités avec le cathéter ALAIR en Europe.

Sur le nombre total de patients traités (soit ■■ cathéters utilisés), ■■ notifications de matériovigilance en Europe ont été rapportées dont ■■ en France :

- ■■ cas d'exacerbations dont ■■ en France
- ■■ cas d'atélectasie
- ■■ cas infections dont ■■ en France
- ■■ cas d'hémoptysie dont ■■ en France
- ■■ cas d'insuffisance respiratoire
- ■■ cas de complications procédurales
- ■■ cas de bronchite
- ■■ cas de pneumonie
- ■■ cas d'infection respiratoire

4.1.1.3.3. DONNEES MANQUANTES

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

Au total, l'étude AIR a rapporté une différence statistiquement significative d'évolution du nombre moyen d'exacerbations légères/patient/semaine entre l'inclusion et à 1 an entre les groupes ALAIR et contrôle (respectivement $0,35 \pm 0,32$ à l'inclusion à $0,18 \pm 0,31$ à 1 an vs $0,28 \pm 0,31$ à l'inclusion à $0,31 \pm 0,46$ à 1 an, $p=0,03$). L'étude AIR 2 a rapporté une différence statistiquement significative en terme d'amélioration du score de qualité de vie AQOL à 1 an entre les groupe ALAIR et contrôle (respectivement $1,35 \pm 1,1$ vs $1,16 \pm 1,23$, $PPS = 0,96$). Cependant, cet effet n'a pas atteint la signification clinique fixée a priori par les investigateurs. Des données sur l'évaluation sur l'innocuité et l'efficacité à long terme de l'utilisation du cathéter de thermoplastie bronchique ALAIR sont manquantes.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement de première intention de l'asthme sévère persistant [palier 4 et 5 du GINA (*Global Initiative for Asthma*) 2014] comporte un corticoïde inhalé à forte dose associé à un traitement bronchodilatateur continu par bêta-2-agoniste de longue durée d'action inhalé. En cas de mauvais contrôle de l'asthme malgré la corticothérapie inhalée à forte dose associée au bêta-2-agoniste de longue durée d'action inhalé, on a classiquement recours à un traitement additionnel par corticothérapie orale en cures courtes ou continues. L'omalizumab, anticorps monoclonal anti-IgE, est une alternative à la corticothérapie orale pour le traitement de l'asthme persistant sévère lorsqu'il est d'origine allergique et mal contrôlé¹⁰.

Si l'asthme n'est pas contrôlé avec le régime de traitement par corticoïdes inhalés, le traitement sera alors intensifié jusqu'à l'obtention du contrôle. Le but du traitement étant d'obtenir et de maintenir le contrôle de l'asthme avec le moins de médicaments nécessaires, la diminution du traitement par palier peut être envisagée si les symptômes sont contrôlés pendant trois mois. Les patients qui n'atteignent pas un niveau acceptable de contrôle malgré un traitement avec la dose élevée de corticoïdes inhalés en combinaison avec bronchodilatateurs de longue durée d'action (ou omalizumab pour l'asthme d'origine allergique) peuvent être considérés comme ayant un asthme sévère non contrôlée^{11,12}.

¹⁰ Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Revised. Leuven: GINA; 2014.

¹¹ Michaud B, Echraghi R, Just J. L'asthme sévère : les différents phénotypes. Rev Fr Allergol 2010;50(3):188-92.

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

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

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

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

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

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

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

L'asthme est une affection grave engageant le pronostic vital.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

En France, on estime le taux de prévalence d'asthme actuel à 6,7 % [6,4-7,1] ; la prévalence de l'asthme cumulatif (patients ayant souffert d'asthme au moins une fois pendant leur vie) est de 10,2 % [9,7-10,6]¹³.

En 2012, la prévalence de l'asthme sévère persistant via l'ALD était de 218 973 après extrapolation tous régimes (159 851 assurés au régime général, représentant 73 % des régimes)¹⁴.

04.2.3. IMPACT

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

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

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

¹² Leroyer C, Simonin L, Noel-Savina E, Couturaud F. L'asthme sévère réfractaire : quels traitements disponibles et à venir ? Rev Fr Allergol 2013;53(3):179-84.

¹³ Institut de recherche et documentation en économie de la santé, Afrite A, Allonier C, Com-Ruelle L, Le Guen N. L'asthme en France en 2006 : prévalence, contrôle et déterminants. Rapport n°549. Paris: IRDES; 2011.
<http://www.irdes.fr/Publications/Rapports2011/rap1820.pdf>

¹⁴ <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/frequence-des-ald-au-31-12-2012.php>

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient l'indication suivante : le traitement de l'asthme sévère non contrôlé malgré un traitement maximal suivi sur au moins un an et avec une bonne observance.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Sans objet

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

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

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

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARATEUR RETENU

Les 3 études analysées (RISA, AIR et AIR2) ont comparé deux groupes de patients :

- Groupe ALAIR : Thermoplastie bronchique faite avec le cathéter ALAIR + traitement pharmacologique standard
- Groupe contrôle : Traitement pharmacologique standard uniquement (+Thermoplastie bronchique simulée pour l'étude AIR 2).

Le comparateur retenu est la prise en charge standard maximale.

06.2. NIVEAU D'ASA

Les données cliniques fournies rapportent une efficacité du cathéter de thermoplastie bronchique ALAIR par rapport à une prise en charge standard maximale en termes d'évolution du nombre d'exacerbation légère à 1 an et du score de qualité de vie AQLQ à 1 an. Cependant, les études fournies comportent des limites méthodologiques.

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

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

La Commission subordonne le renouvellement d'inscription du cathéter de thermoplastie bronchique ALAIR à la transmission des résultats d'un registre tel que défini dans l'avis de la HAS du 20 janvier 2016¹ concernant l'acte de thermoplastie bronchique (registre national exhaustif de données sur l'innocuité et l'efficacité à long terme de la thermoplastie bronchique). Ce registre devra permettre d'identifier les données d'innocuité et l'efficacité à long terme spécifique au cathéter ALAIR.

L'évaluation de ces résultats pourra aboutir à la recommandation par la CNEDiMTS du maintien ou à la suppression de prise en charge du cathéter de thermoplastie bronchique ALAIR.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

En 2012, la prévalence de l'asthme sévère persistant via l'ALD était de 218 973 après extrapolation tous régimes (159 851 assurés au régime général, représentant 73 % des régimes)¹⁴.

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

La population cible ne peut être estimée. A titre informatif, la prévalence l'asthme sévère persistant a été estimée à 220 000 patients en France.

ANNEXE I DONNEES CLINIQUES

Résumés tabulés - Etudes Contrôlées randomisées

Références	Etude RISA Pavord ID, Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Corris PA, Niven RM, et al. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. Am J Respir Crit Care Med 2007;176(12):1185-91. Pavord ID, Thomson NC, Niven RM, Corris PA, Chung KF, Cox G, et al. Safety of bronchial thermoplasty in patients with severe refractory asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2013;111(5):402-7.
Type de l'étude	Etude contrôlée randomisée ouverte
Date et durée de l'étude	Début des inclusions : avril 2004 fin du suivi à 1 an : février 2006
Objectif de l'étude	Evaluer la sécurité de la thermoplastie bronchique chez des patients ayant un asthme sévère persistant
METHODE	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : - Age des patients compris entre 18 et 65 ans - Asthme sévère et symptomatique ▪ VEMS (Volume expiratoire maximum seconde) pré-bronchodilatateur : au moins 50% de la valeur prévue ▪ hypersensibilité au test de provocation à la méthacholine démontrée (test non fait chez les patients avec VEMS pré-bronchodilatateur < 60 % de la valeur prévu ou une VEMS inférieure à la valeur limite définie par le protocole hospitalier) ou bronchoconstriction réversible durant les 12 mois précédents ▪ symptômes non contrôlés en dépit d'un traitement maintenu - Traitement : ▪ corticothérapie inhalée (ICS) à forte dose (Propionate de fluticasone >750 µg/j ou équivalent) ▪ β₂ agoniste à longue durée d'action (LABA) (au moins 100µg/j de salmétérol ou équivalent) ▪ avec ou sans prednisone orale (≤ 30 mg/j) ▪ antagoniste de récepteurs de leukotriène ou théophylline ou autre traitement de l'asthme - Arrêt du tabagisme depuis 1 an ou plus
Cadre et lieu de l'étude	8 centres dans 3 pays
Produits étudiés	Deux groupes de patients : - Groupe ALAIR : Thermoplastie bronchique faite avec le cathéter ALAIR + Traitement pharmacologique standard - Groupe contrôle : Traitement pharmacologique standard Traitement pharmacologique standard : ICS + LABA ± corticostéroïdes oraux (OCS) Sevrage des glucocorticoïdes inhalés et oraux pendant les semaines 22 à 36, puis du maintien de l'utilisation de stéroïdes à doses réduites au cours des semaines 37 à 52 de l'étude
Critère de jugement principal	NR
Critères de jugement secondaires	Score ACQ (<i>Asthma Control Questionnaire</i>) [£] Score AQLQ (<i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>) [§] Utilisation de bronchodilatateurs à courte durée d'action de secours

	Visite aux urgences pour des symptômes respiratoires Hospitalisation pour cause respiratoire			
Taille de l'échantillon	NR			
Méthode de randomisation	Randomisation par enveloppe (blocs de 4 par site)			
Méthode d'analyse des résultats	Fréquence des événements indésirables : test exact de Fisher Variables continues : t test de student et test de la somme des rang de Wilcoxon Variables catégorielles : test de Cochran-Mantel-Haenszel			
RESULTATS				
Nombre de sujets analysés	32 patients - Groupe ALAIR : 15 patients - Groupe contrôle : 17 patients			
Durée du suivi	1 et 5 ans			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	32 patients atteints d'asthme persistant sévère (critères GINA*)			
		ALAIR n=15	Contrôle n=17	
	Age (ans)	39,1 ± 13,0	42,1 ±12,6	
	Femme, n (%)	9 (60 %)	7 (41 %)	
	Patient ayant réalisé un test à la méthacholine, n	9	9	
	PC ₂₀ mg/ml (IC 95%)	0,19 (0,05-0,76)	0,31 (0,08-1,26)	
	VEMS prébronchodilatation, % prédictif	62,9 ± 12,2	66,4 ± 17,8	
	Patient recevant un corticoïde oral, n	8	7	
	Dose de corticoïde oral (mg/j)	14,4 ± 6,2	18,6 ± 9,8	
	Dose de Corticostéroïde inhalé, équivalent fluticasone (µg/d)	1166,7 ± 408,3	1058,9 ± 336,9	
	Béta 2 agoniste à action prolongée, µg/d)	125 ± 60,5	136,7 ± 45,5	
	Utilisation d'un bronchodilatateur de secours, bouffée/7 j	62,3 ±58,5	30,1 ± 17,6	
	Débit de pointe du matin, L/min	355,9 ± 93,4	350,4 ± 91,0	
	Score ACQ	2,83 ± 1,02	2,23 ± 0,75	
	Score AQLQ	3,96 ± 1,34	4,72 ± 1,06	
	Journée sans de symptôme, %	5,2 ± 13,6	13,6 ± 24,3	
	Nombre des réveils nocturnes par semaine	3,3 ± 2,5	1,9 ± 2,0	
	Score de symptômes	5,6 ± 3,0	3,4 ± 1,8	
	Allergies saisonnières, n (%)	10 (67%)	9 (53%)	
	Antécédents d'hospitalisation l'année précédant l'étude (nombre total d'évènements/nombre total de patients avec un évènement)	10 (6)	5 (2)	
	Valeurs : moyenne ± déviation standard n : nombre de patients *Critères GINA (Global Initiative for Asthma) : asthme « léger » si l'asthme est contrôlé par les paliers 1-2, « asthme modéré » pour le palier 3 et « asthme sévère » pour les paliers 4 ou 5. Pas de différence statistiquement significative entre les groupes à l'exception du paramètres « Score de symptômes » (p=0,02)			
	Résultats inhérents au critère de jugement principal	NR		
	Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	1 an de suivi		
		ALAIR n=15	Contrôle n=17	p
Evolution du Score ACQ ± DS		-0,99 ± 0,83	-0,22 ± 0,78	0,01
Evolution du Score AQLQ ± DS		1,53 ± 0,79	0,42 ± 0,82	0,001

	Evolution de l'utilisation de bronchodilatateurs à courte durée d'action de secours (bouffée/7 j)	-25,6 ± 31,2	-6,1 ± 12,4	<0,05
	5 ans de suivi - Groupe ALAIR (n=14)			
		Pendant l'année précédant la thermoplastie bronchique	Pendant les 5 ans suivant la thermoplastie bronchique	p
	Nombre moyen de visite aux urgences pour des symptômes respiratoires/patient/an	0,36	0,12	0,22
	Taux moyen d'hospitalisation pour cause respiratoire/patient/an	0,71	0,23	NR
Effets indésirables		ALAIR n=15	Contrôle n=17	
	Nombre d'événements indésirables respiratoires pendant la période de traitement, n	136	57	
	n : nombre de patient			
	Groupe ALAIR : événements indésirables (EI) les plus fréquemment observés pendant la période de traitement: respiration sifflante (17,6%), la toux (16,9%), gêne thoracique (15,4 %), dyspnée (15,4%).			
	Période post-traitement : fréquences patients ayant des événements indésirables respiratoires n'étaient pas statistiquement différents entre les deux groupes.			

NR : non renseigné, £ : score ACQ : échelle en 7 points d'évaluation du contrôle de l'asthme (0 : asthme sous contrôle à 7 : asthme non contrôlé), § : score AQLQ : échelle en 7 points d'évaluation de la qualité de vie du patient asthmatique (1 : non altéré à 7 : sévèrement altéré)

Référence	Etude AIR Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, <i>et al.</i> Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. N Engl J Med 2007;356(13):1327- 37 Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, Olivenstein R, <i>et al.</i> Long-term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: Asthma Intervention Research (AIR) trial. BMC Pulm Med 2011;11:8
Type de l'étude	Etude contrôlée randomisée ouverte
Date et durée de l'étude	Début de l'étude : novembre 2005 Fin du suivi à 1 an : novembre 2005
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité et la sécurité de la thermoplastie bronchique chez des patients ayant un asthme sévère ou modéré persistant
METHODE	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : - Age des patients compris entre 18 et 65 ans - Asthme sévère ou modéré persistant (définition GIA^S) nécessitant les traitements suivant pour maintenir un control de l'asthme raisonnable : ▪ Corticothérapie inhalée quotidienne équivalente à une dose de 200µg ou plus de beclomethasone ▪ β2 agoniste à longue durée d'action (LABA) (au moins 100µg/j de salmétérol ou équivalent) - Obstruction des voies aériennes (VEMS pré-bronchodilatateur entre 60 et 80 % de la valeur prévue et hypersensibilité des voies aériennes - Asthme stabilisé durant les 6 semaines avant l'inclusion - Asthme modéré ou sévère défini par l'aggravation des symptômes 2 semaines après l'arrêt des bronchodilatateurs
Cadre et lieu de l'étude	11 centres dans 4 pays
Produits étudiés	Deux groupes de patients : - Groupe ALAIR : Thermoplastie bronchique faite avec le cathéter ALAIR + traitement pharmacologique standard - Groupe contrôle : Traitement pharmacologique standard Thermoplastie bronchique : 3 interventions réalisées à 3 semaines d'intervalle environ Traitement pharmacologique standard : Corticothérapie inhalée + LABA Le traitement pharmacologique standard a été suspendu le temps de la thermoplastie (pendant 6 à 9 semaines)
Critère de jugement principal	Evolution du taux d'exacerbations légères à 1 an Exacerbations définies par l'apparition d'au moins un des événements suivants pendant deux jours consécutifs : Valeur du débit de pointe du matin au moins 20% en dessous de la valeur moyenne, recours à des broncodilatateur de secours excédent l'utilisation moyenne avant à l'inclusion ou réveil nocturne à cause de symptômes de l'asthme.
Critères de jugement secondaires	Exacerbations sévères Hyperréactivité bronchique VEMS (Volume expiratoire maximum seconde) Visite aux urgences pour des symptômes respiratoires Réactivité bronchique Utilisation des glucocorticoïdes par voie orale Aggravation de l'asthme Hospitalisation
Taille de l'échantillon	Etude construite pour détecter avec une puissance de plus de 90% une différence de 8 exacerbations modérées/patient/an entre les deux groupes. Calcul du nombre de sujets nécessaire dans chaque groupe : NR

Méthode de randomisation	Randomisation par enveloppe et par blocs de 4 pour chaque centre		
Méthode d'analyse des résultats	Comparaison des fréquences d'événements indésirables : test exact de Fischer Variables continues : t test de student Variables catégorielles : test de Cochran-Mantel-Haenszel p<0,05 : différence statistiquement significative		
RESULTATS			
Nombre de sujets analysés	112 patients randomisés - Groupe ALAIR : 52 patients analysés à 3 et 12 mois - Groupe contrôle : 48 patients analysés à 3 mois et 49 patients analysés à 12 mois		
Durée du suivi	5 ans		
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes		ALAIR n=55	Contrôle n=54
	Age (ans)	39,36 ± 11,8	41,65 ±11,35
	Genre, n (%)		
	Homme	24 (44)	23 (43)
	femme	31 (56)	31 (57)
	PC ₂₀ mg/ml (IC 95%)	0,25 (0,16–0,40)	0,35 (0,23–0,52)
	VEMS prébronchodilatation,% prédictif	72,65 ±10,41	76,12 ± 9,28
	Dose de traitement durant l'étude (µg)		
	Corticothérapie inhalé, (béclométhasone ou équivalent)	1351 ± 963	1264 ± 916
	LABA (salmétérol ou équivalent)	111,3 ± 35,9	105,8 ± 30,8
	Sévérité de l'asthme		
	Modéré persistant, n	21	26
	Sévère persistant, n	34	28
	Présence d'allergies saisonnières, n (%)	34 (62)	35 (65)
Détérioration du contrôle de l'asthme après 2 semaines d'abstinence de LABA, n (%)			
	Augmentation du score ACQ ^E d'au moins 0,5	17 (31)	12 (22)
	Diminution du débit de pointe du matin d'au moins 5%	15 (27)	14 (26)
	Les deux (augmentation ACQ et diminution du débit de pointe du matin)	21 (38)	25 (46)
	Ni l'un, ni l'autre	2 (4)	3 (6)
Valeurs : moyenne ± déviation standard n : nombre de patients			
Résultats inhérents au critère de jugement principal		ALAIR n=52	Contrôle n=49
	Nombre moyen d'exacerbations légères/patient/semaine		
	A l'inclusion	0,35 ± 0,32	0,28 ± 0,31
	1 an	0,18 ± 0,31	0,31± 0,46
La différence d'évolution du nombre moyen d'exacerbations légères/patient/semaine entre l'inclusion et à 1 an entre les groupes ALAIR et contrôle est statistiquement différente (p=0,03)			
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires		ALAIR	Contrôle
	Nombre moyen d'exacerbations sévères/patient/semaine		
	A l'inclusion	0,07 ± 0,18	0,09 ± 0,31
	1 an	0,01 ± 0,08	0,06± 0,24
La différence d'évolution du nombre moyen d'exacerbations légères/patient/semaine entre l'inclusion et à 1 an entre les groupes ALAIR et			

contrôle n'est pas statistiquement différente.

Pas de différence statistiquement significative entre le groupe ALAIR et le groupe contrôle en terme en terme d'hyperréactivité bronchique et de VEMS à 1 an de suivi.

Dans le groupe de patients traités par thermoplastie bronchique, à 2, 3, 4 et 5 ans de suivi, le nombre de recours au service d'urgence pour événements respiratoires et la proportion de sujets ayant eu des visites aux services d'urgence pour symptômes respiratoires n'était pas statistiquement différent par rapport à 1 an de suivi.

	ALAIR	Contrôle
Evénements indésirables respiratoires pendant la période de traitement, n	407	106
Léger, n (%)	281 (69%)	73 (69%)
Modéré, n (%)	114 (28%)	32 (30%)
Sévère, n (%)	12 (3%)	1 (1%)

n : nombre d'événements

Après la période de traitement, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes ALAIR et le groupe contrôle en termes d'événements indésirables respiratoires.

Effets indésirables

	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans
Patient rapportant un événement indésirable respiratoire, n (%)					
ALAIR	38 (84%)	24 (53%)	24 (56%)	23 (53%)	22 (52%)
Contrôle	18 (75%)	13 (54%)	12 (57%)	NR	NR

n : nombre de patient, NR : non rapporté. Les patients du groupe contrôle sont sortis d'étude après 3 ans de suivi.

A 5 ans, il n'y avait aucun cas de pneumothorax, intubation, de ventilation mécanique, d'arythmies cardiaques ou de décès décrit dans la suite du traitement par thermoplastie bronchique au cours du suivi.

§ : Critères GINA (Global Initiative for Asthma) : asthme « léger » si l'asthme est contrôlé par les paliers 1-2, « asthme modéré » pour le palier 3 et « asthme sévère » pour les paliers 4 ou 5. £ : score ACQ : échelle en 7 points d'évaluation du contrôle de l'asthme (0 : asthme sous contrôle à 7 : asthme non contrôlé), § : score AQLQ : échelle en 7 points d'évaluation de la qualité de vie du patient asthmatique (1 : non altéré à 7 : sévèrement altéré)

Références	Etude AIR 2 Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade Lima M, Shah PL, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham controlled clinical trial. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2010;181(2):116-24. Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, Fiterman J, Lapa e Silva JR, Shah PL, et al. Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2013;132(6):1295-302. Castro M, Rubin A, Laviolette M, Hanania NA, Armstrong B, Cox G. Persistence of effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> 2011;107(1):65-70.
Type de l'étude	Etude contrôlée randomisée en aveugle
Date et durée de l'étude	Début des inclusions : octobre 2005 Fin du suivi à 1 an : juillet 2008
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité et la sécurité de la thermoplastie bronchique par rapport à une thermoplastie bronchique simulée chez des patients ayant un asthme sévère
METHODE	
Critères de sélection	Principaux critères d'inclusion : - Age des patients compris entre 18 et 65 ans - Asthme nécessitant les traitements suivant : ▪ Corticothérapie inhalée (dose de beclométhasone > 1000µg/j ou équivalent) ▪ β2 agoniste à longue durée d'action (LABA) (dose de salmétérol ≥ 100µg/j de ou équivalent) - Traitement de l'asthme stabilisé depuis au moins 4 semaines avant l'inclusion - Score AQCL ≤ 6,25 - VEMS pré-bronchodilatateur entre ≥ 60 % de la valeur prévue - Hypersensibilité des voies aériennes (PC₂₀ < 8 mg/ml) - Au moins 2 jours de symptômes de l'asthme pendant 4 semaines - Arrêt du tabagisme depuis 1 an ou plus Principal critère d'exclusion : - Antécédent dans l'année précédent de 3 ou plus hospitalisations pour asthme
Cadre et lieu de l'étude	30 centres dans 6 pays
Produits étudiés	Deux groupes de patients : - Groupe ALAIR : Thermoplastie bronchique faite avec le cathéter ALAIR + traitement pharmacologique standard - Groupe contrôle : Thermoplastie bronchique simulée + Traitement pharmacologique standard Thermoplastie bronchique (y compris simulée): 3 interventions réalisées à 3 semaines d'intervalle Thermoplastie bronchique simulé : avec application de l'électrode mais sans courant électrique Traitement pharmacologique standard : Corticothérapie inhalée + LABA ± corticostéroïdes oraux
Critère de jugement principal	Amélioration du score AQLQ à 1 an
Critères de jugement secondaires	Exacerbations sévères Consultation en urgence score total de symptômes nombre de jours sans symptômes

	Utilisation des médicaments de secours Visites médicales imprévues hospitalisations Score ACQ																																																									
Taille de l'échantillon	225 patients évaluable (150 dans le groupe ALAIR et 75 dans le groupe contrôle)																																																									
Méthode de randomisation	Randomisation 2 :1 stratifiée sur le score AQLQ, le pourcentage de journée sans symptômes, le centre																																																									
Méthode d'analyse des résultats	Analyse en intention de traiter et Per protocole Variable à l'inclusion : régression logistique univariée Critère de jugement principal : approche bayésienne, avec une amélioration significative définie comme une probabilité postérieure de supériorité (PPS) > 0,95 p<0,05 : différence statistiquement significative																																																									
RESULTATS																																																										
Nombre de sujets analysés	288 patients – Groupe ALAIR : n=190 – Groupe contrôle : n=98																																																									
Durée du suivi	5 ans																																																									
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table><tr><th></th><th>ALAIR n=190</th><th>Contrôle n=98</th></tr><tr><td>Age (ans)</td><td>40,7 ± 11,89,</td><td>40,6 ± 11,85</td></tr><tr><td>Genre, n (%)</td><td></td><td></td></tr><tr><td> Homme</td><td>81 (42,6)</td><td>38 (38,8)</td></tr><tr><td> femme</td><td>109 (57,4)</td><td>60 (61,2)</td></tr><tr><td>PC₂₀ mg/ml (IC 95%)</td><td>0,27 (n=178) [0,22, 0,34]</td><td>0,31 (n=94) [0,22, 0,43]</td></tr><tr><td>VEMS prébronchodilatation,% prédictif</td><td>77,8 ± 15,65</td><td>79,7 ± 15,14</td></tr><tr><td>Corticostéroïde inhalé µg/d, moyenne (médiane) médian</td><td>1960,7 (2 000)</td><td>1834,8 (2000)</td></tr><tr><td>Béta 2 agoniste à action prolongée (LABA) (mg/jour)</td><td>116,8 ± 34,39 (n=189)</td><td>110,3 ± 26,70 (n=97)</td></tr><tr><td>Score AQLQ</td><td>4,30 ± 1,17</td><td>4,32 ± 1,21</td></tr><tr><td>Pourcentage de journées sans symptôme</td><td>16,4 ± 24,04</td><td>16,8 ± 23,10</td></tr><tr><td>Autres traitement médicamenteux, n (%)</td><td></td><td></td></tr><tr><td> - corticostéroïdes oraux</td><td>7 (3,7)</td><td>1 (1,0)</td></tr><tr><td> - Methylxanthines</td><td>6 (3,2)</td><td>5 (5,1)</td></tr><tr><td> - Leucotriène</td><td>47 (24,7)</td><td>18 (18,4)</td></tr><tr><td> - Omalizumab</td><td>2 (1,1)</td><td>3 (3,1)</td></tr><tr><td> - autres</td><td>15 (7,9)</td><td>9 (9,2)</td></tr><tr><td>Tous les médicaments d'entretien ci-dessus</td><td>59 (31,1) 6,4 ± 1,97</td><td>25 (25,5) 5,0 (n= 1)</td></tr><tr><td>Doses de corticostéroïdes oraux (mg/d)</td><td>(n=7)</td><td></td></tr></table>		ALAIR n=190	Contrôle n=98	Age (ans)	40,7 ± 11,89,	40,6 ± 11,85	Genre, n (%)			Homme	81 (42,6)	38 (38,8)	femme	109 (57,4)	60 (61,2)	PC ₂₀ mg/ml (IC 95%)	0,27 (n=178) [0,22, 0,34]	0,31 (n=94) [0,22, 0,43]	VEMS prébronchodilatation,% prédictif	77,8 ± 15,65	79,7 ± 15,14	Corticostéroïde inhalé µg/d, moyenne (médiane) médian	1960,7 (2 000)	1834,8 (2000)	Béta 2 agoniste à action prolongée (LABA) (mg/jour)	116,8 ± 34,39 (n=189)	110,3 ± 26,70 (n=97)	Score AQLQ	4,30 ± 1,17	4,32 ± 1,21	Pourcentage de journées sans symptôme	16,4 ± 24,04	16,8 ± 23,10	Autres traitement médicamenteux, n (%)			- corticostéroïdes oraux	7 (3,7)	1 (1,0)	- Methylxanthines	6 (3,2)	5 (5,1)	- Leucotriène	47 (24,7)	18 (18,4)	- Omalizumab	2 (1,1)	3 (3,1)	- autres	15 (7,9)	9 (9,2)	Tous les médicaments d'entretien ci-dessus	59 (31,1) 6,4 ± 1,97	25 (25,5) 5,0 (n= 1)	Doses de corticostéroïdes oraux (mg/d)	(n=7)	
		ALAIR n=190	Contrôle n=98																																																							
	Age (ans)	40,7 ± 11,89,	40,6 ± 11,85																																																							
	Genre, n (%)																																																									
	Homme	81 (42,6)	38 (38,8)																																																							
	femme	109 (57,4)	60 (61,2)																																																							
	PC ₂₀ mg/ml (IC 95%)	0,27 (n=178) [0,22, 0,34]	0,31 (n=94) [0,22, 0,43]																																																							
	VEMS prébronchodilatation,% prédictif	77,8 ± 15,65	79,7 ± 15,14																																																							
	Corticostéroïde inhalé µg/d, moyenne (médiane) médian	1960,7 (2 000)	1834,8 (2000)																																																							
	Béta 2 agoniste à action prolongée (LABA) (mg/jour)	116,8 ± 34,39 (n=189)	110,3 ± 26,70 (n=97)																																																							
	Score AQLQ	4,30 ± 1,17	4,32 ± 1,21																																																							
	Pourcentage de journées sans symptôme	16,4 ± 24,04	16,8 ± 23,10																																																							
	Autres traitement médicamenteux, n (%)																																																									
	- corticostéroïdes oraux	7 (3,7)	1 (1,0)																																																							
	- Methylxanthines	6 (3,2)	5 (5,1)																																																							
- Leucotriène	47 (24,7)	18 (18,4)																																																								
- Omalizumab	2 (1,1)	3 (3,1)																																																								
- autres	15 (7,9)	9 (9,2)																																																								
Tous les médicaments d'entretien ci-dessus	59 (31,1) 6,4 ± 1,97	25 (25,5) 5,0 (n= 1)																																																								
Doses de corticostéroïdes oraux (mg/d)	(n=7)																																																									
n : nombre de patients, score AQLQ : échelle en 7 points d'évaluation de la qualité de vie du patient asthmatique (1 : non altéré à 7 : sévèrement altéré)																																																										
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Analyse en ITT																																																									
	<table><tr><th></th><th>ALAIR</th><th>Contrôle</th><th>PPS</th></tr><tr><td>Amélioration du score AQLQ entre l'inclusion et 1 an de suivi</td><td>1,35 ± 1,1</td><td>1,16 ± 1,23</td><td>0,96</td></tr></table>		ALAIR	Contrôle	PPS	Amélioration du score AQLQ entre l'inclusion et 1 an de suivi	1,35 ± 1,1	1,16 ± 1,23	0,96																																																	
	ALAIR	Contrôle	PPS																																																							
Amélioration du score AQLQ entre l'inclusion et 1 an de suivi	1,35 ± 1,1	1,16 ± 1,23	0,96																																																							
PPS= probabilité postérieure de supériorité																																																										
Amélioration statistiquement significative mais le degré d'amélioration de cette mesure (différence = 0,2) détectée entre les deux groupes est inférieure à la différence minimale cliniquement importante fixée dans le protocole et qui était de 0.5.																																																										

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	1 an de suivi			
		ALAIR	Contrôle	PPS
	Nombre d'exacerbation sévère/patients/an	0,48 ± 0,067	0,70 ± 0,122	0,955
	Nombre de consultation en urgence/patients/an	0,07	0,43	0,99
Aucune différence significative n'a été observée à une année de suivi entre les groupes ALAIR et contrôle en terme de débit de pointe du matin, le score total de symptômes, le nombre de jours sans symptômes, l'utilisation des médicaments de secours, ou le questionnaire contrôle de l'asthme (ACQ) (PPS ≤0,95). 2 ans de suivi Dans le groupe ALAIR, les exacerbations sévères, les symptômes de l'asthme, les visites aux services d'urgence et les hospitalisations n'étaient pas statistiquement différent à 1 an versus 2 ans de suivi. 5 ans de suivi Les proportions de patients qui avaient eu des exacerbations sévères à chaque année de suivi par rapport à la première année après traitement par thermoplastie bronchique n'étaient pas significativement différents. La réduction de la proportion de patients qui avaient des exacerbations sévères dans l'année suivant la thermoplastie bronchique (30,9%) par rapport aux 12 mois avant thermoplastie bronchique (51,6%) a été maintenue durant la période de suivi (diminution moyenne de 44%).				
Effets indésirables	A 1 an de suivi, pendant la période de traitement, 85 % des patients du groupe ALAIR ont eu un événement indésirable versus 76 % des patients dans le groupe contrôle.			
		ALAIR	Contrôle	
	Sévérité des événements indésirables respiratoires à 1 an de suivi			
	Léger (%)	43,6 %	58,7 %	
	Modéré (%)	53,2 %	39,8 %	
	Sévère (%)	3,1 %	1,5 %	