

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

15 mai 2018

Faisant suite à l'examen du 17/04/2018, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 15/05/2018

CONCLUSIONS**BARRX**, Système d'ablation par radiofréquence de l'endobrachyœsophage

Demandeur : MEDTRONIC France S.A.S. (France)

Fabricant : COVIDIEN LLC (Etats-Unis)

Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. page 5)

Indications retenues :	– Traitement de l'endobrachyœsophage plan au stade de dysplasie de haut grade (non nodulaire) – Traitement de l'endobrachyœsophage résiduel après une résection endoscopique ciblée ayant permis d'éradiquer toutes les zones d'adénocarcinome intramuqueux et/ou les formations dysplasiques nodulaires (non planes) Dans ces 2 situations, l'indication doit être documentée par une double lecture anatomopathologique.
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : – l'intérêt thérapeutique de BARRX – l'intérêt de santé publique au vu de la fréquence de l'endobrachyœsophage et du caractère de gravité de l'adénocarcinome de l'œsophage.
Comparateurs retenus :	– Pour le traitement de l'endobrachyœsophage plan au stade de dysplasie de haut grade : surveillance régulière endoscopique et histologique des lésions. – Pour le traitement de l'endobrachyœsophage résiduel, après une résection endoscopique ciblée ayant permis d'éradiquer toutes les zones d'adénocarcinome intramuqueux et/ou les formations dysplasiques nodulaires : résection endoscopique étendue.

Amélioration du SA :	– ASA de niveau III par rapport à la surveillance régulière endoscopique et histologique des lésions, dans le traitement de l'endobrachyœsophage plan au stade de dysplasie de haut grade. – ASA de niveau II par rapport à la résection endoscopique étendue, dans le traitement de l'endobrachyœsophage résiduel, après une résection endoscopique ciblée ayant permis d'éradiquer toutes les zones d'adénocarcinome intramuqueux et/ou les formations dysplasiques nodulaires.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	4 ans

Données analysées :	<u>Données non spécifiques</u> : 8 recommandations, une revue systématique et un consensus Delphi. <u>Données spécifiques</u> : – <u>Traitement de l'endobrachyœsophage plan au stade de dysplasie de haut grade</u> Une étude randomisée contrôlée incluant 127 patients ayant un endobrachyœsophage dysplasique non nodulaire (égal ou inférieur à 8 cm), a comparé la radiofréquence à une chirurgie endoscopique fictive (placebo) (2 :1). La randomisation était stratifiée en dysplasie de haut grade (DHG) et dysplasie de bas grade (DBG), ainsi qu'au niveau de la taille (<4 cm ou entre 4 et 8 cm). Sur les 127 patients inclus, 63 avaient une dysplasie de haut grade (DHG). Le critère de jugement principal était multiple : proportion de patients ayant une dysplasie de bas grade qui ont eu une éradication complète de la dysplasie à 12 mois, proportion de patients ayant une dysplasie de haut grade qui ont eu une éradication complète de la dysplasie à 12 mois et proportion de patients qui ont eu une éradication complète de la métaplasie intestinale à 12 mois. A 12 mois, les patients du groupe contrôle pouvaient bénéficier d'un cross-over vers un bras radiofréquence en ouvert. Les résultats du suivi de cette cohorte à 2 et 3 ans sont disponibles. – <u>Traitement de l'endobrachyœsophage résiduel au stade de dysplasie de haut grade ou adénocarcinome intramuqueux après une résection endoscopique ciblée</u> • Une étude multicentrique, contrôlée, randomisée comparant la technique de résection endoscopique étendue à l'association résection endoscopique ciblée / radiofréquence dans la prise en charge des lésions de dysplasie de haut grade ou des cancers superficiels sur endobrachyœsophage. Quarante-sept (47) patients avec un endobrachyœsophage court (longueur ≤ 5 cm) ont été inclus dans l'étude : 25 patients randomisés dans le groupe traité par résection endoscopique étendue et 22 dans le groupe traité par l'association résection endoscopique ciblée / radiofréquence. Le suivi médian était de 22 mois pour le groupe résection endoscopique ciblée et radiofréquence et de 25 mois pour le groupe résection endoscopique étendue. • Une étude multicentrique, prospective, non comparative dans 13 centres de soin tertiaires européens, a inclus 132 patients atteints de dysplasie de haut grade ou d'adénocarcinome. L'objectif était d'évaluer
---------------------	--

	la durabilité du traitement de combinaison : résection endoscopique ciblée/ablation par radiofréquence chez les patients souffrant de dysplasie de haut grade ou d'adénocarcinome. Le suivi médian était de 30 semaines après le début du traitement.
--	---

Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Modalités de prescription et d'utilisation :	– La sélection des patients relevant d'un traitement par radiofréquence avec BARRX doit être effectuée par une équipe spécialisée dans la prise en charge des patients atteints d'endobrachyœsophage lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) après un diagnostic documenté par une double lecture anatomopathologique selon les recommandations professionnelles. L'équipe pluridisciplinaire associe un hépatogastroentérologue endoscopiste qui réalisera l'intervention sur le patient si l'ablation par radiofréquence est décidée et au moins deux médecins des spécialités différentes suivantes : un chirurgien, un oncologue médical, un oncologue radiothérapeute. Un anatomopathologiste et un anesthésiste peuvent également y participer. – Le praticien qui réalise l'acte d'ablation par radiofréquence doit avoir reçu une formation validée d'hépatogastroentérologie et maîtriser la technique d'ablation par radiofréquence. – L'acte est réalisé dans un centre d'endoscopie interventionnelle avec un plateau technique adapté tel que défini par les recommandations professionnelles avec une équipe pluridisciplinaire compétente (comprenant un endoscopiste, un anesthésiste, des infirmiers anesthésistes diplômés d'Etat, des infirmiers d'endoscopie, et des aides-soignants).
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	Entre 4 000 et 6 000 patients par an au vu de l'estimation de la population actuellement traitée par les alternatives existantes. Il s'agit toutefois d'une estimation haute, l'ensemble des patients ne relevant pas d'un traitement par radiofréquence.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

Référence	Nom du cathéter
Cathéter d'ablation circonférentielle	
64082	Cathéter d'ablation circonférentielle BARRX 360 EXPRESS RFA
Cathéters d'ablation focale	
90-9100	Cathéter d'ablation focale BARRX 90 RFA
90-9200	Cathéter d'ablation focale BARRX 90 ULTRA LONG RFA
90-9300	Cathéter d'ablation focale BARRX 60 RFA
TTS-1100	Cathéter endoscopique d'ablation focale BARRX CHANNEL RFA

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire stérile, usage unique (un seul patient).

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

- « Traitement de l'œsophage de Barrett plan au stade de dysplasie de haut grade (non nodulaire et sans anomalie visible à l'endoscopie). »
- « Traitement de l'œsophage de Barrett résiduel après une résection endoscopique ciblée ayant permis d'éradiquer toutes les zones d'adénocarcinomes intramuqueux et/ou les formations dysplasiques nodulaires (non planes). »

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

- « Traitement de l'œsophage de Barrett plan au stade de dysplasie de haut grade (non nodulaire et sans anomalie visible à l'endoscopie) :
 - Le comparateur revendiqué est le protocole de surveillance seule, endoscopique et histologique, des lésions. »
- « Traitement de l'œsophage de Barrett résiduel après une résection endoscopique ciblée ayant permis d'éradiquer toutes les zones d'adénocarcinome intramuqueux et/ou les formations dysplasiques nodulaires (non planes) : le comparateur revendiqué est la résection endoscopique étendue, réalisée en plusieurs étapes sous la forme de sessions régulières (« stepwise radical endoscopic resection »). Cet acte est référencé dans la nomenclature CCAM (v43, Avril 2016) au code HEFE003 (séance de mucoséctomie de l'œsophage, de l'estomac ou du duodénum, par œso-gastro-duodénoscopie). »

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR de BARRX.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe IIb, notification par Presafe Denmark A/S (n°0543), Danemark.

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

03.2. DESCRIPTION

Le système BARRX comprend un cathéter d'ablation par radiofréquence à usage unique connecté au générateur d'énergie BARRX FLEX RFA.

Il existe deux types de cathéters d'ablation :

- Le cathéter d'ablation circonférentielle BARRX 360 Express, monté sur ballonnet auto ajustable. Ce cathéter s'adapte automatiquement au diamètre de l'œsophage. Il permet de réaliser une ablation circonférentielle.
- Les cathéters d'ablation focale sont montés sur endoscope (BARRX 60 RFA, BARRX 90 ULTRA LONG RFA et BARRX 90 RFA) ou utilisés directement via le canal opérateur de l'endoscope (BARRX CHANEL RFA). Ils permettent de réaliser une ablation focale.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Le système BARRX est utilisé pour l'ablation par radiofréquence (RF) de l'endobrachyœsophage (EBO), appelé également *œsophage de Barrett*.

La procédure BARRX consiste à appliquer, directement sur la muqueuse œsophagienne à traiter, une antenne de radiofréquence, composée de multiples électrodes bipolaires juxtaposées. L'intensité de l'échauffement tissulaire induit, et par conséquent la profondeur d'ablation, sont contrôlées grâce au générateur de courant.

Le choix du cathéter repose sur la typologie des lésions précancéreuses ou cancéreuses affectant la muqueuse et reste à la discrétion du médecin.

03.4. ACTE ASSOCIE

Aucun acte spécifique n'est décrit à la CCAM. Une évaluation conjointe des actes et du dispositif a été effectuée.

Libellé de l'acte proposé : « Destruction d'une hétérotopie de la muqueuse de l'œsophage par radiofréquence, par œso-gastro-duodénoscopie » avec en note « Destruction endoscopique de la muqueuse de Barrett, pour endobrachyœsophage ».

Deux actes techniquement proches sont précisés dans la nomenclature CCAM :

- 07.03.01.03 Autres actes thérapeutiques sur l'œsophage, par endoscopie. Code HENE900 : Séance de destruction d'une hétérotopie de la muqueuse de l'œsophage inférieur, par endoscopie.
- 07.03.03.01 Destruction endoscopique de lésion de la partie haute du tube digestif. Code HENE004 : Séance de destruction de lésion de l'œsophage et/ou estomac sans laser, par œso-gastro-duodénoscopie.

En fonction de l'importance de l'EBO à traiter, une seule séance de traitement n'est généralement pas suffisante pour assurer l'éradication complète de l'EBO.

D'après le demandeur, le traitement par radiofréquence comprend généralement une première séance circonférentielle suivie d'une ou deux séances de traitement focal. Un délai de 6 à 8 semaines doit être respecté entre les séances. Les recommandations du MUCH¹ indiquent que les patients reçoivent en moyenne 3 sessions (1 session d'ablation circonférentielle et 2 sessions d'ablation focale avec des intervalles de deux mois au plus entre les sessions) et que le nombre maximal de sessions n'excèdent pas 4 à 5 par patient.

D'après le demandeur, dans la pratique actuelle, pour chacune des séances, la durée d'hospitalisation est de 2 à 3 jours, soit une à deux nuits. Le traitement pourrait éventuellement être fait en ambulatoire, dans le cadre d'une hospitalisation de jour, en fonction de l'étendue et de la topographie des lésions.

¹ Technology Assessment Unit of the McGill University Health Centre (MUHC), Radiofrequency ablation for the treatment of Barrett's esophagus with high-grade and low-grade dysplasia: An update, May 16, 2016

Avant et après l'utilisation du système BARRX, il est recommandé d'administrer un traitement anti-sécrétoire et d'interrompre la prise d'agents antiplaquettaires et d'anti-thrombotiques 7 jours avant et après le traitement.

L'acte d'ablation se fait par abord endoscopique (œso-gastro-duodénoscopie) avec l'aide d'un fil guide rigide et nécessite une anesthésie générale.

Il existe deux types d'ablation :

- L'ablation circonférentielle : d'après le demandeur, deux applications d'énergie de radiofréquence (séparées par une phase indispensable de nettoyage du coagulum) à 10 ou 12 J/cm² et 40W/cm² sont réalisées.
- L'ablation focale : d'après le demandeur, une série de quatre impulsions d'énergie de radiofréquence (séparées deux à deux par une phase de nettoyage du coagulum) à 12 ou 15 J/cm² et 40W/cm² sont appliquées.

Les procédures d'ablation par radiofréquence se déroulent en salle d'endoscopie interventionnelle avec un plateau technique d'endoscopie digestive interventionnelle, et avec une équipe pluridisciplinaire dédiée.

Les professionnels impliqués en salle lors de la réalisation de la procédure sont les suivants :

- Endoscopiste ayant une formation validée en hépatogastroentérologie ;
- Anesthésiste ;
- Infirmiers anesthésistes ;
- Equipe d'infirmiers dont infirmiers en endoscopie ;
- Aides-soignants en endoscopie.

Enfin, une surveillance endoscopique régulière tous les 6 mois est nécessaire afin de vérifier l'absence de récurrence au niveau du néo-épithélium malpighien de l'œsophage.

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES

04.1.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES

Dès 2010, plusieurs recommandations intègrent l'ablation par radiofréquence (RF) dans le traitement de l'endobrachyœsophage au stade dysplasie de haut grade. En 2011, une revue systématique Cochrane a été publiée, puis en 2012 un consensus utilisant la méthode Delphi incluant un panel d'experts provenant de 68 centres différents.

– The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2010²

Le NICE recommande l'ablation par radiofréquence seule chez les patients atteints d'endobrachyœsophage plan au stade de dysplasie de haut grade. L'ablation par radiofréquence peut parfois être utilisée après résection endoscopique de la muqueuse.

La sélection des patients doit être réalisée par une équipe multidisciplinaire ayant de l'expérience dans la prise en charge des patients atteints d'endobrachyœsophage.

La procédure d'ablation par radiofréquence ne doit être réalisée que par des endoscopistes spécialement formés et entraînés à cette procédure.

Le NICE encourage les recherches en particulier les résultats à long terme.

– Medical Services Advisory Committee (MSAC) 2010³

Le rapport du MSAC australien indique que, bien que la littérature soit limitée, la radiofréquence est efficace pour éradiquer histologiquement la métaplasie intestinale et la dysplasie chez des patients atteints d'endobrachyœsophage. Cependant il n'existe pas de données comparatives directes avec d'autres techniques de destruction, résection ou l'œsophagectomie.

– American Gastroenterological Association (AGA) 2011^{4, 5}

L'AGA recommande, chez les patients atteints d'un endobrachyœsophage avec dysplasie de haut grade confirmée, une éradication endoscopique (avec radiofréquence, thérapie photodynamique ou résection endoscopique) plutôt que la surveillance. Chez les patients présentant des irrégularités visibles de la muqueuse, l'AGA recommande la résection endoscopique.

– Revue systématique Cochrane 2010 et 2012^{6,7}

L'ablation par radiofréquence semble être le traitement le plus approprié pour les patients avec un adénocarcinome superficiel ou une dysplasie de haut grade dans l'endobrachyœsophage. Les auteurs soulignent néanmoins que plus de travaux sont nécessaires pour guider la pratique en routine.

– Consensus Delphi 2012⁸

En 2012, un consensus utilisant la méthode Delphi a été publié. Le panel d'experts provenait de 68 centres (US, UK, Europe, Australie et Japon). Un consensus était considéré comme atteint si 80% des réponders étaient d'accord ou fortement en accord avec la proposition. Les experts ont voté avec un accord fort que l'ablation par radiofréquence est la meilleure technique pour traiter l'endobrachyœsophage plan au stade de dysplasie de haut grade et pour l'éradication de l'endobrachyœsophage résiduel après résection endoscopique de la muqueuse.

² NICE, Epithelial radiofrequency ablation for Barrett's esophagus, 2010, <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg344> (consulté le 17/04/2018)

³ MSAC Radiofrequency ablation for Barrett's esophagus with dysplasia, MSAC application 1143, Assessment report, 2010, [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/22AF4B91718EFB31CA25801000123B38/\\$File/1143%20FINAL%2007_02_2011.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/22AF4B91718EFB31CA25801000123B38/$File/1143%20FINAL%2007_02_2011.pdf) (consulté le 17/04/2018)

⁴ AGA, American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus, Gastroenterology 2011; 140: 1084-1091

⁵ AGA, American Gastroenterological Association technical review on the management of Barrett's esophagus, Gastroenterology 2011;140: e18-e52

⁶ Rees JRE, Lao-Sirieix P, Wong A, et al, Treatment for Barrett's esophagus (review), Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD004060. DOI: 10.1002/14651858.CD004060.pub2. www.cochranelibrary.com (consulté le 17/04/2018)

⁷ Bennett C, Green S, DeCaestecker J et al, Surgery versus radical endotherapies for early cancer and, high-grade dysplasia in Barrett's esophagus, Cochrane database systematic review, 2012

⁸ Bennett C, Vakil N, Bergman J. et al. Consensus statements for management of Barrett's dysplasia and early-stage esophageal adenocarcinoma, based on Delphi process, Gastroenterology 2012; 143:336–346

– American College of Gastroenterology (ACG) 2015⁹

- Les patients avec un endobrachyœsophage et une dysplasie de haut grade confirmée doivent être pris en charge avec une thérapie endoscopique (sauf si il existe une comorbidité engageant le pronostic vital).
- Les patients avec un endobrachyœsophage nodulaire doivent bénéficier d'une résection endoscopique des lésions nodulaires dont l'histologie guidera la prise en charge. Une ablation par méthode endoscopique de l'endobrachyœsophage restant doit être réalisée.
- Pour les patients ayant un endobrachyœsophage qui doivent subir une thérapie endoscopique ablatrice pour une maladie non nodulaire, l'ablation par radiofréquence est actuellement le traitement de choix.

– Thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD) 2016¹⁰

Pour l'adénocarcinome superficiel sur muqueuse de Barrett, la résection muqueuse des lésions visibles est recommandée. En cas de cancer superficiel sur muqueuse de Barrett réséqué, une éradication de l'endobrachyœsophage résiduel est nécessaire : destruction par radiofréquence en cas de surface importante pour éviter les sténoses secondaires, ou par mucoséctomie complémentaire voire par coagulation au plasma argon. En effet, la radiofréquence a été montrée comme intéressante pour éradiquer l'endobrachyœsophage, voire les lésions intramuqueuses, avec un faible taux de sténose séquellaire.

– Centre Universitaire de santé McGill (MUCH) 2016¹¹

L'ablation par radiofréquence est recommandée comme traitement de première ligne pour le traitement des patients atteints d'endobrachyœsophage avec dysplasie de haut grade. L'ablation par radiofréquence est maintenant la norme de soins ("standard of care") pour le traitement des patients avec un endobrachyœsophage et une dysplasie de haut grade car il existe des preuves démontrant son efficacité et son innocuité en éliminant les tissus dysplasiques.

– Recommandations de la Société européenne d'endoscopie digestive (ESGE) 2017¹²

Concernant la prise en charge de l'endobrachyœsophage, la Société européenne d'endoscopie digestive précise la stratégie thérapeutique selon les situations cliniques :

- En cas de dysplasie de haut grade (confirmée par 2 experts) sans lésions visibles macroscopiquement à l'endoscopie, l'ablation endoscopique est recommandée, de préférence par radiofréquence.
- En cas de dysplasie de haut grade (confirmée par 2 experts) avec lésions nodulaires visibles macroscopiquement à l'endoscopie, la résection endoscopique des lésions visibles doit être réalisée. En cas d'adénocarcinome œsophagien au stade T1a, la résection endoscopique est le traitement de premier choix. Après résection endoscopique des lésions visibles, indépendamment du degré de dysplasie ou de néoplasie identifié dans ces lésions, l'éradication complète de toute la région de l'œsophage de Barrett résiduel doit être poursuivie, préférablement avec la radiofréquence.

La Société européenne d'endoscopie digestive recommande la prise en charge de tous les patients atteints d'endobrachyœsophage au stade de dysplasie de haut grade ou adénocarcinome superficiel par un centre expert :

⁹ Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, et al., ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus, *Am J Gastroenterol* advance online publication, 3 November 2015; doi: 10.1038/ajg.2015.322

¹⁰ Lledo G, Mariette C, Raoul JL, et al., «Cancer de l'œsophage». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, 2016, <http://www.tncd.org/> (consulté le 17/04/2018)

¹¹ Technology Assessment Unit of the McGill University Health Centre (MUHC), Radiofrequency ablation for the treatment of Barrett's esophagus with high-grade and low-grade dysplasia: An update, May 16, 2016

¹² Weusten B, Bisschops R, Coron E et al., Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement, *ESGE 2017, Endoscopy* 2017; 49

- L'activité des praticiens doit être supérieure ou égal à 10 nouveaux patients atteints d'endobrachyœsophage avec dysplasie de haut grade ou de cancer superficiel, par an et par endoscopiste expert.
- La prise en charge doit être assurée par des endoscopistes et des anatomopathologistes qui ont suivi une formation additionnelle dans ce champ de compétence. Un minimum de 30 procédures de résection et 30 séances d'«ablation» endoscopique pour des lésions œsophagiennes doivent être réalisées.
- Les cas de patients atteints d'endobrachyœsophage doivent être discutés lors de réunion multidisciplinaire avec des gastroenterologistes, des chirurgiens, des oncologues et des anatomopathologistes.
- Un accès à de la chirurgie de l'œsophage doit être possible.
- Les données relatives à tous les patients atteints d'endobrachyœsophage doivent être enregistrées dans un registre prospectif.

– National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2017¹³

Les recommandations relatives du NCCN indiquent qu'une dysplasie de haut grade sur endobrachyœsophage doit être caractérisée en évaluant également la présence de nodules, afin de permettre le choix du traitement endoscopique. La radiofréquence et la résection endoscopique sont les modes de traitement privilégiés chez les patients atteints d'une dysplasie de haut grade sur endobrachyœsophage. Les alternatives sont la cryoablation, et thérapie photodynamique. L'œsophagectomie est réservée à des patients atteints de DHG pour lesquels une thérapie non chirurgicale ne serait pas favorable (segment long, nodularités...).

Tableau 1 : Synthèse des rapports d'évaluation et recommandations

	Indications	Recommandations	Encadrement
ESGE 2017	DHG planes DHG après résection endoscopique de lésions visibles	Radiofréquence	Centre expert Sélection des patients lors de réunion pluridisciplinaire Réalisation par des opérateurs formés et entraînés
NCCN 2017	DHG	Radiofréquence, Résection endoscopique, œsophagectomie lorsque stratégie non chirurgicale impossible	–
MUCH 2016	DHG	Radiofréquence (standard of care)	–
ACG 2015	DHG planes DHG après résection endoscopique de lésions visibles	Radiofréquence (sauf si comorbidité engageant le pronostic vital).	DHG doit être confirmée
TNCD 2013	DHG	Radiofréquence (alternative)	–
Delphi 2012	DHG planes DHG après résection endoscopique de lésions visibles	Radiofréquence (meilleure technique)	–

¹³ NCCN 2017, Esophageal and esophagogastric junction cancer, www.nccn.org (consulté le 17/04/2018)

Cochrane 2011	adénocarcinome superficiel DHG	Radiofréquence (meilleure technique)	–
AGA 2011	DHG planes	Eradication endoscopique (avec radiofréquence, thérapie photodynamique ou résection endoscopique) plutôt que la surveillance.	DHG doit être confirmée
NICE 2010	DHG planes après résection endoscopique de lésions visibles	Radiofréquence	Sélection des patients par une équipe multidisciplinaire ayant de l'expérience Procédure réalisée par des endoscopistes spécialement formés et entraînés à cette procédure Résultats à long terme encouragés
MSAC 2010	DHG	Radiofréquence	Pas de données comparatives directes avec d'autres techniques de destruction, résection ou l'œsophagectomie

Au total, l'ensemble de la littérature non spécifique, incluant les 8 recommandations, une revue systématique et un consensus Delphi, indique que l'ablation par radiofréquence est indiquée dans le traitement des dysplasies de haute grade planes, ainsi que lorsque les lésions nodulaires ont précédemment été réséquées par résection endoscopique (mucosectomie). La notion d'encadrement de l'acte est également évoquée dans certaines recommandations qui précisent que l'ablation par radiofréquence doit être réservée à des centres experts : le NICE indique dès 2010 que la sélection des patients doit être réalisée par une équipe multidisciplinaire ayant de l'expérience dans la prise en charge des patients atteints d'endobrachyœsophage et que la procédure ne doit être réalisée que par des endoscopistes spécialement formés et entraînés ; en 2017, la Société européenne d'endoscopie digestive confirme ces préconisations en recommandant de réserver la réalisation de la procédure d'ablation par radiofréquence à des centres experts : la sélection des patients doit être discutée lors d'une réunion multidisciplinaire impliquant des gastroentérologistes, des chirurgiens, des oncologues et des anatomopathologistes ; la réalisation de l'acte doit être réalisée par des praticiens à la fois formés, entraînés et pratiquant régulièrement cette technique.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

– *Traitement de l'endobrachyœsophage plan au stade de dysplasie de haut grade*

Dans cette indication, la demande repose sur une étude contrôlée randomisée incluse dans la revue Cochrane de 2011. Les résultats de la phase de suivi de cette étude ont été publiés postérieurement.

Cette étude randomisée contrôlée réalisée par *Shaheen et al.*¹⁴, incluant 127 patients ayant un endobrachyœsophage dysplasique non nodulaire (égal ou inférieur à 8 cm), a comparé la

¹⁴ Shaheen, N.J., Sharma P, Overholt B et al., *Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia*. N Engl J Med, 2009. 360(22): p. 2277-88.

radiofréquence à une chirurgie endoscopique fictive (placebo) (2 :1). La randomisation était stratifiée selon le stade de la dysplasie (dysplasie de haut grade (DHG) ou dysplasie de bas grade (DBG)), ainsi que selon sa taille (<4 cm ou entre 4 et 8 cm).

Sur les 127 patients inclus, 63 avaient une dysplasie de haut grade (DHG).

Le critère de jugement principal était triple (sans méthode de gestion de la consommation du risque alpha) :

- proportion de patients ayant une dysplasie de bas grade qui ont eu une éradication complète de la dysplasie à 12 mois ;
- proportion de patients ayant une dysplasie de haut grade qui ont eu une éradication complète de la dysplasie à 12 mois ;
- et proportion de patients qui ont eu une éradication complète de la métaplasie intestinale à 12 mois.

Dans la population d'intérêt, l'éradication complète de la dysplasie de haut grade a été observée chez 34 des 42 patients (81 %) à la suite du traitement par ablation par radiofréquence comparativement à 4 patients sur 21 (soit 19 %) dans le groupe placebo ($p < 0,001$) dans la population *en intention de traiter*. Ces résultats ont été confirmés dans la population *en per protocol* (34/38 soit 90% versus 4/20 soit 20%).

A 12 mois les patients du groupe contrôle pouvaient bénéficier d'un cross-over vers un bras radiofréquence en ouvert. L'auteur a rapporté les résultats du suivi de cette cohorte à 2 et 3 ans.¹⁵ Les résultats étaient les suivants : une éradication complète des dysplasies de haut grade après 2 ans de suivi chez 50 des 54 patients (93 %), ainsi qu'une éradication complète de la métaplasie intestinale chez 48 des 54 patients (89 %). La dysplasie a été éradiquée chez 23 des 24 patients atteints d'une DHG qui ont complété l'étude à 3 ans.

Cette étude est détaillée en annexe.

- Traitement de l'endobrachyœsophage résiduel au stade de dysplasie de haut grade ou adénocarcinome superficiel après une résection endoscopique

Dans cette indication, 2 études sont disponibles (non prises en compte dans la revue systématique Cochrane car leur publication est postérieure à sa réalisation).

- Une étude réalisée par *van Vilsteren et al.*,¹⁶ multicentrique, contrôlée, randomisée comparant la mucosectomie étendue (« mucosectomie séquentielle radicale totale ») à l'association mucosectomie ciblée¹⁷/radiofréquence (ER/RF) dans la prise en charge des lésions de dysplasie de haut grade (DHG) ou des cancers superficiels sur muqueuse de Barrett¹⁸. Quarante-sept (47) patients avec un endobrachyœsophage court (longueur ≤ 5 cm) ont été inclus dans l'étude dont 25 patients ont été randomisés dans le groupe traité par résection endoscopique étendue et 22 dans le groupe traité par l'association résection endoscopique ciblée/radiofréquence. Le suivi médian était de 22 mois pour le groupe résection endoscopique ciblée et radiofréquence et de 25 mois pour le groupe Résection endoscopique étendue.

Cette étude a montré une différence significative en termes de sténose en faveur du groupe ER/RF par rapport au groupe SRER : 3 patients sur 21 (14%) contre 22 patients sur 25 (88%) respectivement ; $p < 0,001$.

Cette étude est détaillée en annexe.

¹⁵ Shaheen, N.J., Overholt B, Sampliner R et al., *Durability of Radiofrequency Ablation in Barrett's Esophagus With Dysplasia*. Gastroenterology, 2011. 141(2): p. 460-8.

¹⁶ van Vilsteren, F.G., Pouw RE, Seewald S et al., *Stepwise radical endoscopic resection versus radiofrequency ablation for Barrett's esophagus with high-grade dysplasia or early cancer: a multicentre randomised trial*. Gut, 2011. 60(6): p. 765-73.

¹⁷ Dans les deux groupes, les techniques de mucosectomie utilisées étaient la technique ER-cap, la mucosectomie par le système multibandes (MBM) et la technique simple à l'acét.

¹⁸ Aucun signe d'invasion profonde de la sous-muqueuse (score ST1sm2), d'invasion ganglionnaire ou de métastase à distance (sans invasion lymphatique ou vasculaire ni cancer indifférencié (stades G3-G4))

- Une étude multicentrique, prospective, non comparative dans 13 centres de soins tertiaires européens, réalisée *par Phoa et al.*¹⁹ a inclus 132 patients atteints de dysplasie de haut grade ou d'adénocarcinome. L'objectif était d'évaluer la durabilité du traitement de combinaison : résection endoscopique ciblée + ablation par radiofréquence chez les patients souffrant de dysplasie de haut grade (DHG) ou d'adénocarcinome. Treize (13) n'ont toutefois pas eu de résection endoscopique (traités seulement par radiofréquence). A la fin du traitement (30 semaines en médian après le début du traitement), les taux d'éradication complète des néoplasies étaient : 92% des patient en ITT et 98% des patients en PP. Les taux d'éradication complète des métaplasies intestinales étaient de 87% des patients en ITT et 93% des patients en PP. Cette étude est détaillée en annexe.
- Autres études
 - L'étude multicentrique prospective descriptive d'*Alvarez Herrero et al* de 2011 n'a pas été retenue car les critères de sélection comprenaient la dysplasie de bas grade sans distinction dans les résultats.
 - L'étude rétrospective de *Haidry RJ et al* de 2014 n'a pas été retenue car le critère principal étaient l'éradication complète des dysplasies tous stades confondus sans distinction.
 - La revue systématique de *Chadwick G et al* de 2014 n'a pas été retenue car elle inclut 3 études ci-dessus (*Shaheen* 2009 et 2011, et *van Vilsteren* 2011).

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

– Traitement de l'endobrachyœsophage plan au stade de dysplasie de haut grade

Dans l'étude *Shaheen et al*, à 3 ans, 4 effets indésirables graves probablement reliés à l'intervention sont survenus chez les 119 patients (3,4%) :

- épisode d'hémorragie gastro-intestinale haute chez un patient recevant un traitement antiplaquettaire pour une maladie cardiaque,
- une nuit d'hospitalisation supplémentaire pour une douleur thoracique 8 jours après l'ablation par radiofréquence,
- deux nuits d'hospitalisations supplémentaires pour inconfort thoracique et nausées immédiatement après l'ablation par radiofréquence.

Neuf patients sur 119 (7,6%) ont développé une sténose, traitée avec succès par endoscopie.

– Traitement de l'endobrachyœsophage résiduel, au stade de dysplasie de haut grade, ou adénocarcinome superficiel après une résection endoscopique

Dans l'étude réalisée par *van Vilsteren et al*, 3 patients sur 21 (14%) ont souffert de sténose post traitement par ablation par radiofréquence.

Dans l'étude de *Phoa et al*, les effets indésirables ont été reportés chez 19% des patients et étaient de sévérité légère à modérée. Tous les effets indésirables ont été résolus, si besoin, après un traitement endoscopique.

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

D'après le demandeur, depuis la commercialisation en France du Système BARRX en 2014, un incident de matériovigilance (problème de mesure) a été rapporté en 2014, soit une incidence de [REDACTED]%. Le cas a été considéré comme lié à l'intervention.

¹⁹ Phoa KN, Pouw RE, Bisschops R, et al. Multimodality endoscopic eradication for neoplastic Barrett oesophagus: results of an European multicentre study (EURO-II). Gut [Internet]. 2016;65:555–62.

Au cours de la même période dans le reste de l'Union européenne, dix incidents de matériovigilance ont été rapportés (6 problèmes techniques, 2 problèmes techniques ayant entraîné des lacérations, 1 élévation de l'amylase pancréatique, une lacération après intubation), soit une incidence de [REDACTED] %.

Au total, concernant les dysplasies de haut grade planes, une étude randomisée relative à BARRX a été fournie comparant la radiofréquence à une procédure fictive associée à la surveillance. L'absence de bras contrôle avec traitement actif limite l'interprétation de cette étude. Les résultats de cette étude mise en œuvre en 2006 montrent cependant la supériorité de la radiofréquence en termes d'éradication complète de la dysplasie en comparaison à la surveillance seule chez des patients atteints de dysplasie de haut grade plane. Le suivi de cette étude a montré des résultats à 2 et 3 ans favorables en termes d'éradication de la dysplasie : une éradication complète des dysplasies de haut grade après 2 ans de suivi chez 50 des 54 patients (93 %), une éradication complète de la métaplasie intestinale chez 48 des 54 patients (89 %). La dysplasie a été éradiquée chez 23 des 24 patients atteints d'une DHG qui ont complété l'étude à 3 ans. Aucune étude contrôlée randomisée comparant la radiofréquence à d'autres techniques de destruction/résection, mucosectomie notamment, n'a été fournie dans cette indication.

Concernant les dysplasies de haut grade résiduelles, après résection endoscopique des dysplasies nodulaires et adénocarcinomes superficiels, deux études relatives à BARRX ont été fournies. L'étude contrôlée randomisée de van Vilsteren 2011 montre moins de sténoses œsophagiennes symptomatiques lorsque la prise en charge associe la radiofréquence à la mucosectomie ciblée par rapport à la mucosectomie étendue seule. L'étude la plus récente prospective non comparative Phoa 2016 montre un taux d'éradication de la néoplasie de 92% à la fin du suivi médian de 30 mois.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le choix du traitement dépend du type histologique, de la taille, de la localisation de la dysplasie de haut grade, ainsi que de l'état général du patient. Celui-ci résulte d'une décision prise lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) après un diagnostic documenté par une double lecture anatomopathologique.

Concernant la prise en charge de l'endobrachyœsophage au stade dysplasie de haut grade ou adénocarcinome superficiel ($\leq$ T1a du TNM) : ^{20,21}

- si les lésions ne sont pas visibles macroscopiquement à l'endoscopie, alors le traitement de référence est l'ablation par radiofréquence seule. Le traitement alternatif, mentionné par certaines recommandations, est la résection endoscopique par mucosectomie.
- en cas de lésions visibles nodulaires macroscopiquement à l'endoscopie, la résection endoscopique des lésions visibles doit être réalisée généralement par mucosectomie. S'il s'agit de dysplasie de haut grade ou d'un adénocarcinome superficiel T1a, l'éradication de l'endobrachyœsophage résiduel doit être réalisée par radiofréquence. En cas de lésion T1b, alors la chirurgie est préconisée.

Au vu des données, la Commission estime que BARRX a un intérêt dans la prise en charge de l'endobrachyœsophage plan au stade de dysplasie de haut grade, ou résiduel après une

²⁰ Weusten B, Bisschops R, Coron E et al., Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement, ESGE 2017, Endoscopy 2017; 49

²¹ Oncologik, Adénocarcinome de l'œsophage et de la jonction œsogastrique, 2017, <http://oncologik.fr/referentiels/interregion/adenocarcinome-de-l-oesophage-et-de-la-jonction-oesogastrique> (consulté le 17/04/2018)

résection endoscopique ciblée ayant permis d'éradiquer toutes les zones d'adénocarcinome intramuqueux ou les formations dysplasiques nodulaires, lorsque le diagnostic a été validé par double lecture anatomopathologique et l'indication discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire. La radiofréquence est positionnée soit en alternative à la résection endoscopique par mucosectomie lorsqu'il y a absence de lésions nodulaires visibles macroscopiquement ; soit après la résection endoscopique ciblée des lésions nodulaires en alternative à la résection endoscopique étendue.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à BARRX dans le traitement de l'endobrachyœsophage plan au stade de dysplasie de haut grade. Toutefois, la Commission souligne l'absence de données comparatives avec le traitement actif de référence : la mucosectomie.

La Commission a également trouvé un intérêt thérapeutique à BARRX dans le traitement de l'endobrachyœsophage résiduel après une résection endoscopique ciblée ayant permis d'éradiquer toutes les zones d'adénocarcinome intramuqueux et/ou les formations dysplasiques nodulaires.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

L'endobrachyœsophage (EBO), également nommé œsophage de Barrett, est une lésion précancéreuse correspondant à une métaplasie cylindrique de l'œsophage, c'est-à-dire le remplacement de l'épithélium malpighien par un épithélium glandulaire de type cylindrique.

En l'absence de complication néoplasique, les symptômes associés sont ceux du RGO (pyrosis, brûlure gastrique).

Dans certains cas, l'EBO peut évoluer en dysplasie de bas grade, dysplasie de haut grade, et adénocarcinome superficiel intramuqueux, puis adénocarcinome invasif.

Le pronostic d'adénocarcinome, favorable lorsqu'il est traité précocement, devient défavorable lorsque le cancer devient invasif avec un taux de survie à 5 ans alors inférieur à 15%.²²

L'endobrachyœsophage, au stade dysplasie de haut grade et adénocarcinome superficiel, est une affection grave pouvant évoluer vers un cancer agressif engageant le pronostic vital.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Bien que l'épidémiologie de l'endobrachyœsophage ne soit pas connue avec précision, plusieurs études rapportent une prévalence de l'ordre de 5,6 % dans la population générale.^{23,24,25,26}

Le risque annuel de développer une dysplasie de haut grade ou un adénocarcinome œsophagien, lorsqu'un diagnostic d'endobrachyœsophage est posé, correspondrait à 0,63%.²⁷

²² Lledo G, Mariette C, Raoul JL, et al., «Cancer de l'œsophage». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, 2016, <http://www.tncd.org/> (consulté le 17/04/2018)

²³ Musquer N, Coron E. Endobrachyœsophage (EBO) : surveillance et indications thérapeutiques. Post'U 2013;271-80.

²⁴ Rex DK, Cummings OW, Shaw M, et al. Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. Gastroenterology 2003;125(6):1670-7.

²⁵ Ward EM, Wolfsen HC, Achem SR, et al. Barrett's esophagus is common in older men and women undergoing screening colonoscopy regardless of reflux symptoms. Am J Gastroenterol 2006;101(1):12-7.

²⁶ Hayeck TJ, Kong CY, Spechler SJ, et al. The prevalence of Barrett's esophagus in the US: Estimates from a simulation model confirmed by SEER data. Dis Esophagus. 2010;23(6):451-7.

En France, le nombre d'adénocarcinomes de l'œsophage diagnostiqués est proche de 1 500 cas par an.^{28,29}

04.2.3. IMPACT

BARRX répond à un besoin déjà couvert par la résection endoscopique par mucosectomie, dans le traitement de l'endobrachyœsophage plan au stade de dysplasie de haut grade et de l'endobrachyœsophage résiduel après une résection endoscopique ciblée ayant permis d'éradiquer toutes les zones d'adénocarcinome intramuqueux ou les formations dysplasiques nodulaires.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de la fréquence de l'endobrachyœsophage et du caractère de gravité de l'adénocarcinome de l'œsophage, BARRX a un intérêt de santé publique dans le traitement de l'endobrachyœsophage plan au stade de dysplasie de haut grade et de l'endobrachyœsophage résiduel après une résection endoscopique ciblée ayant permis d'éradiquer toutes les zones d'adénocarcinome intramuqueux et/ou les formations dysplasiques nodulaires.

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 retient les indications suivantes :

- Traitement de l'endobrachyœsophage plan au stade de dysplasie de haut grade (non nodulaire).**
 - Traitement de l'endobrachyœsophage résiduel, après une résection endoscopique ciblée ayant permis d'éradiquer toutes les zones d'adénocarcinome intramuqueux et/ou les formations dysplasiques nodulaires (non planes).**
- Dans ces 2 situations, l'indication doit être documentée par une double lecture anatomopathologique.**

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

- La sélection des patients relevant d'un traitement par radiofréquence avec BARRX doit être effectuée par une équipe spécialisée dans la prise en charge des patients atteints d'endobrachyœsophage lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) après un diagnostic documenté par une double lecture anatomopathologique selon les recommandations professionnelles. L'équipe pluridisciplinaire associe un hépatogastroentérologue endoscopiste qui réalisera l'intervention sur le patient si

²⁷ Wani S, Falk G, Hall M, Gaddam S, et al. Patients With Nondysplastic Barrett's Esophagus Have Low Risks for Developing Dysplasia or Esophageal Adenocarcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2011;9(3):220–227.e1. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2010.11.008> (consulté le 17/04/2018)

²⁸ HAS, Évaluation de l'endomicroscopie optique réalisée lors de la cartographie d'un endobrachyœsophage, 2014, www.has-sante.fr (consulté le 17/04/2018)

²⁹ Evans JA, Early DS, Fukami N, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy, The role of endoscopy in Barrett's esophagus and other premalignant conditions of the esophagus. Gastrointest Endosc 2012;76(6):1087-94.

l'ablation par radiofréquence est décidée et au moins deux médecins des spécialités différentes suivantes : un chirurgien, un oncologue médical, un oncologue radiothérapeute. Un anatomopathologiste et un anesthésiste peuvent également y participer.

- Le praticien qui réalise l'acte d'ablation par radiofréquence doit avoir reçu une formation validée d'hépatogastroentérologie et maîtriser la technique d'ablation par radiofréquence.
- L'acte est réalisé dans un centre d'endoscopie interventionnelle avec un plateau technique adapté tel que défini par les recommandations professionnelles³⁰ avec une équipe pluridisciplinaire compétente (comprenant un endoscopiste, un anesthésiste, des infirmiers anesthésistes diplômés d'Etat, des infirmiers d'endoscopie, et des aides-soignants).

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARETEURS RETENUS

- Pour le traitement de l'endobrachyœsophage plan au stade de dysplasie de haut grade, ne disposant pas d'étude contrôlée randomisée comparant la radiofréquence à la résection endoscopique par mucosectomie, la Commission a retenu le comparateur de l'étude comparative disponible mise en place en 2006, à savoir la surveillance régulière, endoscopique et histologique, des lésions.
- Pour le traitement de l'endobrachyœsophage résiduel après une résection endoscopique ciblée ayant permis d'éradiquer toutes les zones d'adénocarcinome intramuqueux et/ou les formations dysplasiques nodulaires, la Commission a retenu comme comparateur la résection endoscopique étendue qui est la stratégie thérapeutique de référence et le comparateur utilisé dans l'essai contrôlé randomisé soutenant la demande.

06.2. NIVEAUX D'ASA

- Dans le traitement de l'endobrachyœsophage plan au stade de dysplasie de haut grade, l'étude contrôlée randomisée soutenant la demande met en évidence une supériorité de la radiofréquence versus un placebo en termes d'éradication complète de la tumeur. La Commission souligne l'antériorité de cette étude comparative disponible dont le schéma ne permet pas de comparer BARRX par rapport à un traitement actif de référence (résection endoscopique par mucosectomie).
- Dans le traitement de l'endobrachyœsophage résiduel documenté par double lecture anatomopathologique, après une résection endoscopique ciblée ayant permis d'éradiquer toutes les zones d'adénocarcinome intramuqueux et/ou les formations dysplasiques nodulaires (non planes), une étude contrôlée randomisée a montré que le nombre de sténoses œsophagiennes symptomatiques observées est statistiquement inférieur lors d'un traitement par radiofréquence précédée d'une résection endoscopique ciblée par rapport à la résection endoscopique étendue. Une étude prospective non comparative a montré un taux d'éradication complète des néoplasies de 92% chez les 132 patients en ITT à 30 semaines de suivi en médiane.

³⁰ Systchenko R, Sautereau D, Canard JM, Recommandations de la Société Française d'endoscopie digestive sur l'organisation et le plateau technique en endoscopie digestive précisent les modalités optimales en termes de locaux et matériel. 2013, http://www.sfed.org/files/documents_sfed/files/recommandations/Plateautechnique_orgafnnt.pdf (consulté le 17/04/2018)

La Commission s'est prononcée pour :

- **une amélioration modérée du service attendu (ASA III) par rapport à la surveillance régulière, endoscopique et histologique, des lésions dans le traitement de l'endobrachyœsophage plan au stade de dysplasie de haut grade.**
- **une amélioration importante du service attendu (ASA II) par rapport à la résection endoscopique étendue dans le traitement de l'endobrachyœsophage résiduel au stade de dysplasie de haut grade après une résection endoscopique ciblée ayant permis d'éradiquer toutes les zones d'adénocarcinome intramuqueux et/ou les formations dysplasiques nodulaires.**

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

4 ans

08 POPULATION CIBLE

Malgré une épidémiologie mal connue, 5,6% de la population générale souffrirait d'un endobrachyœsophage. En tenant compte des statistiques INSEE au 1^{er} janvier 2018, on peut estimer le nombre de cas d'endobrachyœsophage tous stades confondus, en France, en 2017, à environ 3 765 000.

Le risque annuel de développer une dysplasie de haut grade ou un adénocarcinome œsophagien, lorsqu'un diagnostic d'endobrachyœsophage est posé serait de l'ordre de 0,63%. Si l'on applique ce taux d'incidence (0,63%) à la population estimée de patients présentant un endobrachyœsophage en 2017, on obtient une approximation de la population cible à 23 700 nouveaux patients/an.

L'analyse de la littérature ayant indiqué que l'épidémiologie de l'EBO était mal connue et compte tenu du sous-diagnostic de cette pathologie, une approche par population rejointe a été mise en œuvre pour estimer la population susceptible d'être effectivement traitée par BARRX.

Les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) relatives au diagnostic principal d'« endobrachyœsophage (K227) » dans les établissements publics et privés indiquent 20 938 séjours en 2016. Ce diagnostic est associé à 2 222 GHM « Endoscopies digestives thérapeutiques et anesthésie : séjours de moins de 2 jours ». Le diagnostic principal « Tumeur bénigne de l'œsophage (D130) » est quant à lui relié à 1 833 séjours en 2016.

Ces données permettent d'approcher la population effectivement diagnostiquée en 2016 pour EBO nécessitant une endoscopie ou tumeur bénigne de l'œsophage, de l'ordre de 4000 patients par an.

Des actes classants du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) permettent de consolider cette estimation, en prenant en compte l'ensemble des actes endoscopiques sur l'œsophage et l'estomac réalisés dans les établissements publics et privés, pour les années 2015 et 2016 (tableau ci-dessous). L'acte classant le plus fréquent est HEFA003 (Séance de mucosectomie de l'œsophage, de l'estomac ou du duodénum, par

œso-gastro-duodénoscopie), toutes localisations confondues ; l'ensemble des actes classants concernés est décrit ci-dessous :

Code	Libellé des actes	Séjours 2015	Séjours 2016
HEFE003	Séance de mucoséctomie de l'œsophage, de l'estomac ou du duodénum, par œso-gastro-duodénoscopie	3 687	3 595
HENE900	Séance de destruction d'une hétérotopie de la muqueuse de l'œsophage inférieur, par endoscopie	51	44
HENE004	Séance de destruction de lésion de l'œsophage et/ou de l'estomac sans laser, par œso-gastro-duodénoscopie	1 539	1 570
HENE001	Séance de destruction photodynamique de lésion de l'œsophage et/ou de l'estomac avec laser, par œso -gastro-duodénoscopie	74	89
HENE002	Séance de destruction de lésion de l'œsophage et/ou de l'estomac avec laser, par œso -gastro-duodénoscopie	616	694
Total		5 967	5 992

Source : ATIH (consulté le 17/04/2018)

La population rejointe pour l'ensemble des actes endoscopiques réalisés sur l'œsophage et l'estomac a été de l'ordre de 6 000 patients en 2016.

Ces données permettent d'approcher la population cible de BARRX entre 4 000 et 6 000 patients par an au vu de l'estimation de la population actuellement traitée par les alternatives existantes. Il s'agit toutefois d'une estimation haute, l'ensemble des patients ne relevant pas d'un traitement par radiofréquence.

Référence	Ablation of Intestinal Metaplasia Containing Dysplasia (AIM Dysplasia Trial) NTC00282672 Shaheen NJ et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. N Engl J Med 2009 ; 360 : 2277-88. Le protocole et le rapport d'étude ne sont pas fournis.
Type de l'étude	Etude prospective, multicentrique, contrôlée randomisée comparant la radiofréquence au placebo chez 127 patients randomisés (2:1) chez les patients atteints d'un EBO non nodulaire (tout grade)
Date et durée de l'étude	Début de l'étude : Février 2006
Objectif de l'étude	Estimer si l'ablation par radiofréquence permet d'éradiquer les dysplasies sur EBO non nodulaire (tout grade) et permet de diminuer le risque de progression des néoplasies.
METHODE	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : - Patients ayant entre 18 et 80 ans et présentant un EBO - Patients ayant une dysplasie non nodulaire inférieure à 8 cm - Diagnostic confirmé par analyse histologique.
Cadre et lieu de l'étude	19 centres aux Etats-Unis
Produits étudiés	Système HALO 360+ (ablation circonférentielle) ou HALO 90 (ablation focale) Les 4 séances ont lieu : à l'inclusion, à 2, 4 et 9 mois (4 applications par session). Le cathéter d'ablation circonférentielle est utilisé selon le protocole 2 x 12J et 40W/cm ² . Le mode d'utilisation des cathéters d'ablation focale n'est pas précisé. Des biopsies sont réalisées à 3, 6, 9 et 12 mois pour les patients avec une dysplasie de haut grade. Tous les patients ont reçu 40mg d'ésoméprazole deux fois par jour pendant toute la durée de l'étude. Bras contrôle : placebo (procédure d'endoscopie)
Critères de jugement principal	Trois critères de jugements principaux : • Proportion de patients ayant une dysplasie de bas grade qui ont eu une éradication complète de la dysplasie à 12 mois • Proportion de patients ayant une dysplasie de haut grade qui ont eu une éradication complète de la dysplasie à 12 mois • Proportion de patients qui ont eu une éradication complète de la métaplasie intestinale à 12 mois
Critères de jugement	• Progression de la dysplasie de bas grade en dysplasie de haut grade ou en adénocarcinome.

secondaires	• Progression de la dysplasie de haut grade en adénocarcinome. • Proportion de biopsies dans chaque groupe montrant l'absence de métaplasie intestinale (stratifiée selon le grade de dysplasie) à 12 mois. • Niveau d'inconfort des patients (évalué par échelle visuelle analogique à 14 jours). • Proportion de patients ayant des événements indésirables																												
Taille de l'échantillon	<u>Hypothèses</u> : 30% des patients du groupe contrôle n'auraient plus de dysplasie à 1 an et 5% n'auraient plus de métaplasie intestinale. <u>Puissance attendue</u> : ≥ 80% pour détecter une différence de 50% dans la proportion de patients avec une éradication complète de la dysplasie et de 45% dans la proportion de patients avec une éradication complète de la métaplasie intestinale entre le groupe contrôle et le groupe traité par radiofréquence (test bilatéral avec un niveau de significativité de 0,05) <u>Perdus de vue</u> : de 15 à 20% <u>Logiciels</u> : SAS, version 9.0 (SAS Institute)																												
Méthode de randomisation	Randomisation 2 :1 générée par ordinateur avec stratification selon le grade de dysplasie (bas grade ou haut grade) et la taille de l'EBO (<4 ou de 4 à 8 cm) A 12 mois, un cross-over est possible du groupe placebo vers un bras RF en ouvert.																												
Méthode d'analyse des résultats	Analyse en intention de traiter et <i>per protocol</i> Niveau de significativité : 0,05 Le test de Fisher a été utilisé pour les critères principaux. Aucun ajustement n'a été réalisé pour les comparaisons multiples. Les patients perdus de vue ont été comptabilisés comme en échec pour les critères principaux.																												
RESULTATS ³¹																													
Nombre de sujets analysés	Sur les 755 patients éligibles, 127 patients ont été randomisés (2 : 1) 63 patients ont été assignés au groupe avec dysplasie de haut grade. <table><tr><td></td><td>RF</td><td>Groupe contrôle</td><td>Total</td></tr><tr><td colspan="4">Groupe avec dysplasies de haut grade</td></tr><tr><td>ITT</td><td>42 patients</td><td>21 patients</td><td>63 patients</td></tr><tr><td>PP</td><td>38 patients</td><td>20 patients</td><td>58 patients</td></tr><tr><td colspan="4">Groupe avec dysplasies de bas grade</td></tr><tr><td>ITT</td><td>42 patients</td><td>22 patients</td><td>64 patients</td></tr><tr><td>PP</td><td>40 patients</td><td>19 patients</td><td>59 patients</td></tr></table>		RF	Groupe contrôle	Total	Groupe avec dysplasies de haut grade				ITT	42 patients	21 patients	63 patients	PP	38 patients	20 patients	58 patients	Groupe avec dysplasies de bas grade				ITT	42 patients	22 patients	64 patients	PP	40 patients	19 patients	59 patients
	RF	Groupe contrôle	Total																										
Groupe avec dysplasies de haut grade																													
ITT	42 patients	21 patients	63 patients																										
PP	38 patients	20 patients	58 patients																										
Groupe avec dysplasies de bas grade																													
ITT	42 patients	22 patients	64 patients																										
PP	40 patients	19 patients	59 patients																										
Durée du suivi	Les résultats présentés sont avec un suivi de 12 mois. Le suivi total de l'étude était prévu de 2 ans après traitement. Une étude de suivi a permis une extension du suivi à 3 ans.																												

³¹ Seuls les patients atteints de dysplasie de haut grade correspondent à l'indication revendiquée

	Critères de jugement principaux à 12 mois	RF n/N total (%)	Groupe contrôle n/N total (%)	RR (95%CI)	p
	Eradication complète de la métaplasie intestinale (tous patients)				
	ITT	65/84 (77)	1/43 (2)	33,3 (4,8 - 231,7)	<0,001
	PP	65/78 (83)	1/39 (3)	32,5 (4,6 - 225,5)	<0,001
	Eradication complète de la dysplasie (Dysplasie de Haut Grade)				
	ITT	34/42 (90)	4/21 (19)	4,2 (1,7 - 10,4)	<0,001
	PP	34/38 (90)	4/20 (20)	4,5 (1,8 - 10,8)	<0,001
	Eradication complète de la dysplasie (dysplasie de bas grade)				
	ITT	38/42 (90)	5/22 (23)	4,0 (1,8 - 10,7)	<0,001
	PP	38/40 (90)	5/19 (26)	3,6 (1,7 - 7,7)	<0,001
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	<u>Seuls les résultats chez le sous-groupe dysplasie de haut grade sont rapportés.</u>				
	<u>Eradication complète de la métaplasie intestinale (chez les patients atteints de dysplasie de haut grade) :</u>				
	L'éradication complète de la métaplasie intestinale chez les patients atteints de dysplasie de haut grade était significativement plus importante dans le groupe Radiofréquence que dans le groupe contrôle (p<0,01).				
	<u>Progression de la maladie à 12 mois (chez les patients atteints de dysplasie de haut grade) :</u>				
	Les patients du sous-groupe dysplasie de haut grade assignés au bras contrôle ont vu une progression de leurs lésions plus importante (19%) que ceux du groupe radiofréquence (2%, p = 0,04). En effet, un patient sur 42 dans le groupe de patients traités par radiofréquence a progressé vers un cancer contre quatre sur 21 dans le groupe contrôle.				

Biopsies présentant une métaplasie intestinale (MI) à 12 mois (chez les patients atteints de dysplasie de haut grade) :

Chez les patients ayant une dysplasie de haut grade, la proportion de biopsies sans métaplasie intestinale à 12 mois était de 98% (1442/1464) dans le groupe traité par radiofréquence (contre 59% (360/614) dans le groupe contrôle).

Douleur thoracique (chez les patients atteints de dysplasie de haut grade) :

Une gêne thoracique plus élevée a été relevée le jour suivant le traitement initial dans le groupe traité par radiofréquence par rapport au groupe témoin (respectivement une médiane de 22/100 contre 0/100 par échelle visuelle analogique ; $p < 0,001$). A J+8, les scores de l'échelle visuelle analogique étaient de 0 dans les deux groupes.

Critères de jugement secondaires à 12 mois		RF n/N total (%)	Groupe contrôle n/N total (%)	RR (95%CI)	p
Eradication complète de la métaplasie intestinale (dysplasie de haut grade)	ITT	31/42 (74)	0/21	Non réalisé	<0,001
	PP	31/38 (82)	0/20	Non réalisé	<0,001
Progression de la maladie d'une dysplasie de haut grade vers le cancer		1/42 (2)	4/21 (19)	0,1 (0,01 – 1,0)	0,004
Biopsies (dysplasie de haut grade) ne présentant pas de métaplasie intestinale (MI)		1442/1464 (98)	360/614 (59)	1,7 (1,6 – 1,8)	<0,001
Douleur (Chest-pain score à J1) (dysplasie de haut grade)	Nombre de patients	41	20	Non renseigné	<0,001
	Médiane	22	0		
	Interquartile	0-57	0-0		

Effets indésirables

- Trois effets indésirables sérieux probablement associés à l'étude sont apparus dans le groupe de patients traités par radiofréquence et aucun dans le groupe contrôle ($p=0,55$) :
 - o un épisode d'hémorragie gastro-intestinale haute chez un patient recevant un traitement antiplaquettaire pour une maladie cardiaque,
 - o une nuit d'hospitalisation supplémentaire pour une douleur thoracique 8 jours après l'ablation par radiofréquence
 - o une nuit d'hospitalisation supplémentaire pour inconfort thoracique et nausées immédiatement après l'ablation par radiofréquence.

	- Cinq sténoses (6,0%) sont survenues dans le groupe traité par radiofréquence et ont été traitées avec succès par endoscopie. - Aucune perforation et aucun décès lié à l'intervention n'a été constaté. Deux cas de cancers extra-œsophagiens ont été diagnostiqués au cours du suivi : - Un cancer gastrique dans le groupe radiofréquence - Un mélanome oculaire dans le groupe témoin
Discussion	- Le Sponsor est BARRX medical - Le critère de jugement est triple sans méthode décrite de gestion de consommation du risque alpha - Il n'est pas indiqué si les stratifications en sous-groupes ont été prévues a priori dans le protocole - Dans cette étude, l'incidence des cancers dans le bras contrôle est plus élevée que dans les études précédentes. - L'éradication de la métaplasie intestinale et la dysplasie sont des critères intermédiaires pour évaluer la survie globale - La durée de l'étude est limitée à un an (il existe un suivi en bras ouvert) - Le nombre de patients dans certains groupes est faible - Le comparateur est un placebo. - L'extrapolation à la pratique est difficilement prévisible étant donné le caractère expert des centres.

Référence	Ablation of Intestinal Metaplasia Containing Dysplasia (AIM Dysplasia Trial) A Multi-center, Randomized, Sham-Controlled Trial: Protocol Amendment to Extend Follow-up to 5 Years NTC00282672 Shaheen NJ, Overholt BF, Sampliner RE, Wolfsen HC, Wang KK, Fleischer DE, et al. Durability of radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. <i>Gastroenterology</i> [Internet]. 2011;141(2):460–8. Le protocole et le rapport d'étude ne sont pas fournis.
Type de l'étude	Etude de suivi, prospective, en ouvert de l'étude Shaheen NJ et al. 2009
Date et durée de l'étude	Début de l'étude : février 2006 Fin de collecte des données pour le critère principal : avril 2014
Objectif de l'étude	Evaluer les taux d'éradication à long terme, la durabilité de l'épithélium neosquameux, la progression de la maladie et la tolérance chez des patients traités par radiofréquence pour un œsophage de Barret dysplasique.
METHODE	
Critères de sélection	Les critères de sélections sont identiques à ceux de la phase initiale de l'étude. Critères d'inclusion : - Patients ayant entre 18 et 80 ans et présentant un EBO - Patients ayant une dysplasie non nodulaire inférieure à 8 cm Diagnostic confirmé par analyse histologique. Les patients ayant une éradication de la métaplasie intestinale à 2 ans pouvaient ensuite accéder à une extension d'étude à 5 ans.
Cadre et lieu de l'étude	Identiques à ceux de la phase initiale de l'étude. 19 centres aux Etats-Unis
Produits étudiés	Identiques à ceux de la phase initiale de l'étude. Systèmes HALO 360+ (ablation circonférentielle) ou HALO 90 (ablation focale) Les 4 séances ont lieu à l'inclusion, à 2, 4 et 9 mois. Des biopsies sont réalisées à 3, 6, 9 et 12 mois pour les patients avec une dysplasie de haut grade. Tous les patients ont reçu 40mg d'ésoméprazole deux fois par jour pendant toute la durée de l'étude ainsi que de l'extension d'étude.
Critère de jugement principal	Succès du traitement sur le long terme, défini comme - l'éradication de dysplasies (CE-D) ou - l'éradication de métaplasies intestinales (CE-IM) présentées séparément, et calculé de 2 façons différentes : • Taux de succès après 2 et 3 ans du traitement en considérant

	les patients qui ont atteint l'objectif d'éradication après une ablation par radiofréquence focale de rappel comme un succès Analyse de durabilité (Kaplan-Meier) en considérant les patients qui ont atteint l'objectif d'éradication après une ablation par radiofréquence focale de rappel comme un échec										
Critère(s) de jugement secondaire(s)	- Evolution de la maladie (de DBG à DHG ou adénocarcinome ainsi que de DHG à adénocarcinome) - Taux de survenance d'effets secondaires graves - Taux de sténoses										
Taille de l'échantillon	Les patients initialement randomisés dans le groupe contrôle pouvait bénéficier du traitement par radiofréquence après 12 mois (cross-over). Tous les patients étaient suivis pendant 2 ans après leur premier traitement par radiofréquence. Les patients présentant une éradication complète de la métaplasie intestinale pouvaient participer à une extension d'étude de 3 ans, pour un suivi total de 5 ans.										
Méthode de randomisation	Non applicable										
Méthode d'analyse des résultats	<u>Logiciels utilisés</u> : SAS (v. 9, SAS institute, Cary, NC) <u>Tests utilisés</u> : Tests exacte de Fischer, Student t test et régression logistique <u>Significativité</u> : $p \leq 0,05$										
RESULTATS											
Nombre de sujets analysés	Après 12 mois, 84 patients de la première étude et 35 patients du cross-over (119 patients au total) ont été traités par radiofréquence (58 dysplasies de bas grade, et 61 dysplasies de haut grade). Treize (13) patients ont quitté la cohorte avant les deux ans. A deux ans, 106 patients (52 DBG, et 54 DHG) ont complété la première étude. 6 patients sur les 106 n'étaient pas éligibles à l'extension de l'étude (éradication incomplète). Sur les 100 patients éligibles à l'extension d'étude, 56 patients ont achevé un suivi de 3 ans (32 DBG et 24 DHG).										
Durée du suivi	Une évaluation endoscopique et histologique a été effectuée à 12 mois. Suivi moyen de 3 ans après initiation du traitement										
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Variable</th><th>Dysplasie de haut grade</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age (ans)</td><td>65,5 ± 9,1</td></tr> <tr> <td>Sexe masculin (%)</td><td>81</td></tr> <tr> <td>Indice de masse corporelle</td><td>29,9±5,7</td></tr> <tr> <td>Longueur de la muqueuse de Barrett (cm)</td><td>4,5±2,3</td></tr> </tbody> </table>	Variable	Dysplasie de haut grade	Age (ans)	65,5 ± 9,1	Sexe masculin (%)	81	Indice de masse corporelle	29,9±5,7	Longueur de la muqueuse de Barrett (cm)	4,5±2,3
Variable	Dysplasie de haut grade										
Age (ans)	65,5 ± 9,1										
Sexe masculin (%)	81										
Indice de masse corporelle	29,9±5,7										
Longueur de la muqueuse de Barrett (cm)	4,5±2,3										

Résultats inhérents au critère de jugement principal	- Le taux de succès à 2 et 3 ans dans la dysplasie de haut grade était :			
	cohorte entière		sous-groupe HGD	
	CE-D	CE-IM	CE-D	CE-IM
	2 ans	101/106 (95%)	99/106 (93%)	50/54 (93%) 48/54 (89%)
	3 ans	55/56 (98%)	51/56 (91%)	23/24 (96%) NR
CE-D : éradication complète de la dysplasie CE-IM : éradication complète de la métaplasie intestinale - Selon l'analyse de durabilité (Kaplan-Meier) dans la dysplasie de haut grade: • Plus de 85% des patients ont gardé leur statut d'éradication de la dysplasie après au moins 3 ans du traitement • Plus de 75% des patients ont gardé leur statut d'éradication de la métaplasie intestinale après au moins 3 ans du traitement				
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	A 3 ans, 1 patient atteint de dysplasie de haut grade sur 24 a progressé d'une dysplasie de haut grade vers l'adénocarcinome œsophagien.			
Effets indésirables	Pas d'évènements indésirables autres que ceux décrits au cours de la première période de l'étude			
Discussion	Il n'est pas indiqué si cette phase de suivi a été prévue a priori dans le protocole. Les critères principaux sont multiples et calculés de deux façons différentes.			

Référence	Van Vilsteren FG <i>et al.</i> Stepwise radical endoscopic resection versus radiofrequency ablation for Barrett's oesophagus with high-grade dysplasia or early cancer: A multicenter randomized trial. Gut 2011 ; 60(6) : 765-73. NTR1337
Type de l'étude	Etude multicentrique, contrôlée, randomisée comparant la technique de Résection endoscopique étendue « <i>piece-meal</i> » (« <i>stepwise radical endoscopic resection</i> » [SRER]) à l'association Résection endoscopique ciblée/ radiofréquence (ER/RF) dans la prise en charge des lésions de dysplasie de haut grade (DHG) ou des cancers superficiels sur muqueuse de Barrett.
Date et durée de l'étude	Avril 2006 à avril 2008
Objectif de l'étude	Comparer en termes de sécurité la technique de Résection endoscopique étendue ou mucosectomie séquentielle radicale totale (« <i>stepwise radical endoscopic resection</i> » ou SRER) à l'association Résection endoscopique ciblée/ radiofréquence (ER/RF) dans la prise en charge des lésions de dysplasie de haut grade (DHG) ou des cancers superficiels sur muqueuse de Barrett.
METHODE	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : - Patients ayant entre 18 et 85 ans et présentant un œsophage de Barrett. - Longueur de l'œsophage de Barrett ≤ 5 cm. - Patients présentant une dysplasie de haut grade et/ou un adénocarcinome lors de deux endoscopies séparées. - Aucun signe d'invasion profonde de la sous-muqueuse, d'invasion ganglionnaire ou de métastase à distance. - Pas de traitement endoscopique préalable de l'œsophage de Barrett autre que la résection endoscopique prévue dans le protocole de traitement. - D'après examen histologique suivant la séance Résection endoscopique préalable à la radiofréquence, les échantillons avec une faible profondeur de résection, sans invasion profonde de la sous-muqueuse (score ST1sm2), sans invasion lymphatique ou vasculaire ni cancer indifférencié (stades G3-G4) sont retenus. - Consentement écrit du patient. Diagnostic : Confirmation par analyse histologique.
Cadre et lieu de l'étude	3 centres spécialisés et hautement expérimenté en SRER et ER/RF (1 en Allemagne, 2 aux Pays-Bas)
Produits étudiés	Système HALO 360 et HALO 90 Ablation circonférentielle : $2 \times 12 \text{ J/cm}^2$ Ablation focale : $2 \times 15 \text{ J/cm}^2$ Dans les deux groupes, les techniques de mucosectomie utilisées étaient la technique ER-cap et la mucosectomie par le système multibandes (MBM). L'utilisation de la technique simple à lacet était également

	autorisée.
Critère de jugement principal	Taux de sténose œsophagienne symptomatique.
Critères de jugement secondaires	• Eradication complète des dysplasies (appelées également néoplasies). • Eradication complète des métaplasies intestinales. • Taux de complications autres que les sténoses œsophagiennes. • Nombre de séances nécessaires à l'éradication complète d'une néoplasie ou d'une métaplasie intestinale (comprenant le traitement d'échappement et le traitement des complications). • Persistance de l'éradication complète des dysplasies au dernier examen de suivi. • Persistance de l'éradication complète des métaplasies intestinales au dernier examen de suivi. • Nécessité d'un traitement additionnel pour le traitement des dysplasies récurrentes durant le suivi.
Taille de l'échantillon	Ce calcul s'est basé sur l'hypothèse que la résection endoscopique étendue aurait plus de sténoses œsophagiennes (52%) en comparaison à la technique de radiofréquence (4%). Ainsi, 22 patients bras sont nécessaires (population totale de 44 patients), en prenant en compte un taux de perdu de vue de 10% ($\alpha=0.05$, $\beta=0.10$).
Méthode de randomisation	Randomisation (1 : 1) des patients au sein de chaque centre générée par ordinateur.
Méthode d'analyse des résultats	<u>Logiciels utilisés</u> : SPSS (v. 16.02), nQuery Adviser (v. 7) <u>Tests utilisés</u> : Tests de Fischer et de Mann-Whitney U pour comparer les groupes. <u>Significativité</u> : $p \leq 0,05$
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	Cinquante-cinq (55) patients étaient éligibles. Quarante-sept (47) patients avec un œsophage de Barrett court (longueur ≤ 5 cm) ont été inclus dans l'étude dont 25 patients ont été randomisés dans le groupe traité par résection endoscopique étendue et 22 dans le groupe traité par l'association résection endoscopique ciblée/radiofréquence.
Durée du suivi	Le suivi a été réalisé par endoscopie régulière avec biopsies à 6, 12 mois puis annuelles. Le suivi médian était de 22 mois pour le groupe résection endoscopique ciblée et radiofréquence et de 25 mois pour le groupe Résection endoscopique étendue.

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes		Résection endoscopique étendue (n=25)	Résection endoscopique ciblée/Radio-fréquence (n=22)	p
	Hommes : Femmes	21 : 4	19 : 3	1,00
	Âge moyen (ans)	68	69	0,97
	Longueur médiane de muqueuse de Barrett (cm)	C2, M4 (IQR C1-3; M2-5)	C2, M4 (IQR C1-3; M2-5)	C 0,99 M 0,89
	Lésion visible avant le traitement	17/25	18/22	0,33
	Type de lésion avant le traitement	0-IIa: 9 IIa-c: 4/0-IIc: 1 IIa+I: 2/0els: 1	0-IIa: 6 0-IIa-c: 9 0-IIa+I: 3	NA.
	ER intermédiaire avant la randomisation	10	12	0,39
	ER après randomisation	15	6	0,04
	Mauvais diagnostic histologique des biopsies ou des échantillons de ER	13 adénocarcinomes précoces 12 dysplasies de haut grade	15 adénocarcinomes précoces 7 dysplasies de haut grade	0,37
Résultats inhérents au critère de jugement principal	L'incidence des sténoses œsophagiennes symptomatiques était significativement supérieure dans le groupe traité par résection endoscopique étendue par rapport au groupe traité par l'association résection endoscopique ciblée/radiofréquence : 22 patients sur 25 (88%) contre 3 patients sur 21 (14%) respectivement ; p < 0,001.			
		Résection endoscopique étendue N (n=25)	Résection endoscopique ciblée/Radio-fréquence N (n=21)	p
	Sténoses œsophagiennes	22 (88%)	3 (14%)	p < 0,001

		Résection endoscopique étendue N (n=25)	Résection endoscopique ciblée/Radio-fréquence N (n=21)	p
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Eradication complète des néoplasies CR-N	25/25 (100%)	21/22 (96%)	0,47
	Eradication complète d'une métaplasie intestinale CR-IM	23/25 (92%)	21/22 (96%)	1
	Nombre médian de séances nécessaires	2 (IQR 1-3)	3 (IQR 3-4)	0,07
	Néoplasie récurrente	1 (4%)	0	1
	Parmi les patients suivis, après un suivi médian de 24 mois, 1 patient sur les 25 patients du groupe traité par Résection endoscopique étendue a eu une récurrence de cancer précoce, exigeant une résection endoscopique (4%). Aucun patient du groupe traité par l'association Résection endoscopique ciblée/radiofréquence n'a présenté de récurrence de néoplasie.			
Effets indésirables	Dans le bras Résection endoscopique étendue : - 1 complication sévère est apparue (perforation pendant la résection endoscopique). - 5 saignements modérés. - 1 saignement modéré dans les 24 heures après l'intervention. Dans le bras Résection endoscopique ciblée/ radiofréquence : - Un décès non relié à l'intervention - 2 saignements modérés d'apparition immédiate après la résection endoscopique. - 1 déchirure de la muqueuse superficielle pendant l'ablation par radiofréquence. - 1 saignement modéré dans les 2 semaines après l'intervention. - 1 décès non relié à l'intervention.			
Discussion	Sponsor BARRX L'échantillon est de petite taille et de faible effectif. La validité externe de l'étude est faible du fait de centres experts hautement expérimentés dans ces techniques. Le protocole NTR 1337 http://www.trial-register.nl/ ne correspond pas en particulier concernant le critère principal.			

Référence	Etude EURO II Phoa KN, Pouw RE, Bisschops R, Pech O, Ragunath K, Weusten BL a M, et al. Multimodality endoscopic eradication for neoplastic Barrett oesophagus: results of an European multicentre study (EURO-II). Gut [Internet]. 2016;65:555–62.
Type de l'étude	Etude multicentrique, prospective, non comparative (13 centres de soin tertiaires européens)
Date et durée de l'étude	Le recrutement des patients s'est fait entre septembre 2007 et Février 2010.
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité de la procédure de résection endoscopique ciblée + ablation par radiofréquence chez les patients souffrant de DHG ou d'adénocarcinome dans un cadre multicentrique, et évaluer les effets à long terme.
METHODE	
Critères de sélection	Les patients étaient éligibles à cette étude s'ils répondaient aux critères suivants : • Agés de 18 à 85 ans • Longueur de l'œsophage de Barrett entre 2 cm et 12cm • Confirmation histologique de la dysplasie de haut grade ou d'adénocarcinome à 2 reprises <6 mois avant le début de l'étude • Absence de maladie métastatique ou de cancer invasif • Absence de sténoses contre-indiquant toute exploration endoscopique • Absence de lésions nodulaire ou de cancer après l'étape de résection endoscopique
Cadre et lieu de l'étude	13 centres européens spécialisés dans le traitement endoscopique des œsophages de Barrett.
Produits étudiés	Système HALO 360 et HALO 90 Les techniques d'endoscopie étaient : - Technique <i>ER-cap</i> - <i>Mucosectomy multiband</i> - <i>Euroligator</i> Tous les patients recevaient un traitement médicamenteux.
Critère de jugement principal	• Eradication complète des néoplasies (CE-néo) : basée sur le résultat de biopsies prises à la fin du traitement • Eradication complète des métaplasies intestinales (CE-IM) : basée sur le résultat de biopsies prises à la fin du traitement
Critères de jugement secondaires	• Durée de CE-néo et CE-IM durant le suivi • Effets secondaires stratifiés : ○ Selon leurs délais d'apparition : pendant la procédure, précoce (0-48h) et retardé (>48h) ○ Selon leur sévérité en : léger, modéré, sévère et fatal

Taille de l'échantillon	ND																																		
Méthode de randomisation	NA																																		
Méthode d'analyse des résultats	<u>Logiciels utilisés</u> : IBM SPSS (v. 20.0, statistical software package, SPSS, Chicago, USA) <u>Tests utilisés</u> : Calcul de moyenne (pour les distributions normale) et de médiane (pour les distributions variables), analyse de survie Kaplan-Meier																																		
RESULTATS																																			
Nombre de sujets analysés	132 patients dont 13 n'ont pas eu de résection endoscopique (traités seulement par radiofréquence)																																		
Durée du suivi	Suivi médian de 27 mois après la fin du traitement																																		
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	132 patients ont été inclus au total dans l'étude. Leurs caractéristiques à l'inclusion sont présentées dans le tableau ci-dessous : Tableau des caractéristiques des patients à l'inclusion <table border="1"> <thead> <tr> <th>Critère</th><th>Valeur</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nombre total de patients inclus</td><td>132</td></tr> <tr> <td>Ratio Homme : Femme</td><td>107 :25</td></tr> <tr> <td>Age moyen – N ± écart-type</td><td>65 ± 14</td></tr> <tr> <td>Longueur moyenne de l'œsophage de Barrett – Classification de Prague</td><td>C3M6</td></tr> <tr> <td>Nombre traité par résection endoscopique avant l'ablation par radiofréquence</td><td>119</td></tr> <tr> <td colspan="2"> Pire état histologique de l'œsophage de Barrett post résection endoscopique ciblée (nb. de patients) Pour les patients concernés (N=119) </td></tr> <tr> <td>Métaplasie intestinale (pas de dysplasie)</td><td>3</td></tr> <tr> <td>Dysplasie de bas grade</td><td>7</td></tr> <tr> <td>Dysplasie de haut grade</td><td>31</td></tr> <tr> <td>Cancer superficiel intramuqueux plans</td><td>76</td></tr> <tr> <td>Cancer sous muqueux</td><td>2</td></tr> <tr> <td colspan="2"> Pire état histologique de l'œsophage de Barrett pre-ablation par radiofréquence (nb. de patients) Pour tous patients inclus (N=132) </td></tr> <tr> <td>Métaplasie intestinale (pas de dysplasie)</td><td>51</td></tr> <tr> <td></td><td></td></tr> <tr> <td>Dysplasie de bas grade</td><td>45</td></tr> <tr> <td>Dysplasie de haut grade</td><td>36</td></tr> </tbody> </table> Le nombre d'interventions médian par patient a été de 4 sessions réparties comme suit : - Une séance de résection endoscopique ciblée - Suivi, après au moins 6 semaines, d'une séance d'ablation par	Critère	Valeur	Nombre total de patients inclus	132	Ratio Homme : Femme	107 :25	Age moyen – N ± écart-type	65 ± 14	Longueur moyenne de l'œsophage de Barrett – Classification de Prague	C3M6	Nombre traité par résection endoscopique avant l'ablation par radiofréquence	119	Pire état histologique de l'œsophage de Barrett post résection endoscopique ciblée (nb. de patients) Pour les patients concernés (N=119)		Métaplasie intestinale (pas de dysplasie)	3	Dysplasie de bas grade	7	Dysplasie de haut grade	31	Cancer superficiel intramuqueux plans	76	Cancer sous muqueux	2	Pire état histologique de l'œsophage de Barrett pre-ablation par radiofréquence (nb. de patients) Pour tous patients inclus (N=132)		Métaplasie intestinale (pas de dysplasie)	51			Dysplasie de bas grade	45	Dysplasie de haut grade	36
Critère	Valeur																																		
Nombre total de patients inclus	132																																		
Ratio Homme : Femme	107 :25																																		
Age moyen – N ± écart-type	65 ± 14																																		
Longueur moyenne de l'œsophage de Barrett – Classification de Prague	C3M6																																		
Nombre traité par résection endoscopique avant l'ablation par radiofréquence	119																																		
Pire état histologique de l'œsophage de Barrett post résection endoscopique ciblée (nb. de patients) Pour les patients concernés (N=119)																																			
Métaplasie intestinale (pas de dysplasie)	3																																		
Dysplasie de bas grade	7																																		
Dysplasie de haut grade	31																																		
Cancer superficiel intramuqueux plans	76																																		
Cancer sous muqueux	2																																		
Pire état histologique de l'œsophage de Barrett pre-ablation par radiofréquence (nb. de patients) Pour tous patients inclus (N=132)																																			
Métaplasie intestinale (pas de dysplasie)	51																																		
Dysplasie de bas grade	45																																		
Dysplasie de haut grade	36																																		

	radiofréquence circonférentielle - Suivi, après un délai de 12 semaines entre chaque intervention, de deux séances d'ablation par radiofréquence focale
Résultats inhérents au critère de jugement principal	- Le traitement a été arrêté chez 8 patients sur 132 (6%) (tumeur non œsophagienne détectée chez 3 patients, arrêt de consentement pour 3 patients, perte de vue pour 2 patients) - A la fin du traitement (30 semaines en médiane) - les taux d'éradication complète des néoplasies à la fin du traitement étaient : 121/132 (92%) des patients (en ITT) et 121/124 (98%) des patients en Per Protocol. - les taux d'éradication complète des métaplasies intestinales à la fin du traitement étaient : 115/132 (87%) des patients en ITT et 115/124 (93%) des patients en Per Protocol.
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	L'analyse de durabilité Kaplan Meier montre qu'après 27 mois de suivi médian - les taux d'éradication complète des néoplasies à la fin du traitement étaient : 116/121 (96%) des patients en Per Protocol soit 4% de récurrence - les taux d'éradication complète des métaplasies intestinales à la fin du traitement étaient : 106/115 (92%) des patients en Per Protocol soit 8% de récurrence
Effets indésirables	26 patients (20%) ont eu des effets secondaires dont 11 lacérations superficielles de la muqueuse durant l'intervention, et 8 sténoses œsophagiennes (6%).
Discussion	L'étude ayant été réalisée dans des centres de haute expertise, les résultats sont difficilement extrapolables à la pratique courante générale et la validité externe de l'étude est difficilement interprétable. Le petit nombre de patients par centre implique un potentiel biais de sélection, et rend la validité interne de l'étude difficilement interprétable également.