

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

AVIS DE LA CNEDiM TS

26 février 2019

Faisant suite à l'examen du 12/02/2019, la CNEDiM TS a adopté l'avis le 26/02/2019.

CONCLUSIONS

ZEPHYR, système de valves endobronchiques

Demandeur : PulmonX INTERNATIONAL SARL (Suisse)

Fabricant : PulmonX CORPORATION (Etats-Unis)

Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. page 3)

Indication retenue :	Traitement de l'emphysème pulmonaire sévère (BPCO de stade III) ou très sévère (BPCO de stade IV), hétérogène ou homogène, du lobe supérieur et/ou inférieur, chez des patients très distendus (VR>175 %), avec une ventilation collatérale nulle à minimale, handicapés dans leur vie quotidienne (Score ≥2 au questionnaire modifié du Medical Research Council), sans comorbidités sévères et/ou instables, ayant bénéficié d'une réhabilitation respiratoire, et sous traitement médical optimal.
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : <ul style="list-style-type: none"> – l'intérêt thérapeutique du système de valves endobronchiques ZEPHYR – l'intérêt de santé publique au vu de l'impact des valves ZEPHYR sur la qualité de vie des patients eu égard à la gravité de l'emphysème sévère et très sévère
Comparateur retenu :	Traitement médical optimal seul, prenant en compte l'exhaustivité des traitements pharmacologiques disponibles, l'oxygénothérapie, la réhabilitation respiratoire, le sevrage tabagique et la ventilation non invasive.
Amélioration du SA :	ASA de niveau III
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	3 ans

Données analysées :	Par rapport à l'avis de la commission du 12/06/2018 concernant ZEPHYR, les données spécifiques suivantes ont été analysées L'étude LIBERATE est une étude contrôlée randomisée multicentrique internationale en ouvert, publiée en 2018, dont l'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité de la valve ZEPHYR en comparaison au traitement standard optimal seul, chez des patients avec emphysème hétérogène en l'absence de ventilation collatérale. Le critère de jugement principal était le taux de patients avec une amélioration de la VEMS $\geq 15\%$ à un an par rapport à l'inclusion.
Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Modalités de prescription et d'utilisation :	Compte tenu de la spécificité de la technique d'implantation et des complications objectivées par la méta-analyse de VAN AGTEREN <i>et al.</i> , les études cliniques TRANSFORM et LIBERATE ainsi que les études en vie réelle LIVE et STELVIO 2017 (pneumothorax et pneumonie), la Commission estime que la mise à disposition du système de valves endobronchiques ZEPHYR relève d'un encadrement, au sens de l'article L1151-1 du Code de la Santé Publique . Ainsi, le système de valves endobronchiques ZEPHYR est à réserver aux établissements disposant d'un plateau technique de pneumologie interventionnelle avec la présence sur site d'une équipe de chirurgie thoracique et de réanimation et ayant accès à des structures de réhabilitation respiratoire. La sélection des patients éligibles à l'intervention nécessite une concertation pluridisciplinaire comprenant au minimum un pneumologue interventionnel ayant une formation théorique et pratique par compagnonnage à la technique, un chirurgien thoracique et un radiologue. L'équipe doit être formée aux techniques bronchoscopiques interventionnelles. Pour traiter un patient, les études cliniques disponibles rendent compte de l'utilisation d'un nombre médian de 3 à 4 valves.
Conditions du renouvellement :	Lors du renouvellement d'inscription, la Commission réévaluera l'intérêt du dispositif ZEPHYR au vu des résultats d'une analyse intermédiaire à 2 ans d'une étude post-inscription de suivi exhaustif de tous les patients traités avec les valves endobronchiques ZEPHYR. Cette étude doit permettre d'évaluer la capacité d'exercice, la qualité de vie, la fonction respiratoire et les événements indésirables à 5 ans.
Population cible :	En l'absence de données épidémiologiques précises et sur avis d'expert, la population cible est estimée à 1 000 patients par an.

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

Les modèles et références proposés par le demandeur sont les suivants :

Types	Modèles	Références
Valve endobronchique ZEPHYR	4.0	EBV-TS-4.0
	4.0-LP	EBV-TS-4.0-LP
	5.5	EBV-TS-5.5
	5.5 LP	EBV-TS-5.5-LP
Cathéter porteur endobronchique	4.0	EDC-TS-4.0,
	4.0-J	EDC-TS-4.0-J
	5.5	EDC-TS-5.5
	5.5-DM	EDC-TS-5.5-DM
Système de chargement endobronchique	4.0	4.0 ELS
	5.0	5.5 ELS

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire. Une boîte contient :

- 1 double emballage stérile incluant la valve endobronchique ZEPHYR ainsi que le système de chargeur ELS associé,
- 1 cathéter de pose en emballage stérile.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

- Traitement de l'emphysème pulmonaire sévère (BPCO de stade III) ou très sévère (BPCO de stade IV), hétérogène ou homogène, du lobe supérieur et/ou inférieur, chez des patients très distendus ($VR > 175\%$), avec une ventilation collatérale nulle à minimale, handicapés dans leur vie quotidienne (Score ≥ 2 au questionnaire modifié du Medical Research Council), sans comorbidités sévères et/ou instables, ayant bénéficié d'une réhabilitation respiratoire, et sous traitement médical optimal.

01.4. COMPARETEUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué par le demandeur est le traitement médical optimal seul, prenant en compte l'exhaustivité des traitements pharmacologiques disponibles, l'oxygénothérapie, la réhabilitation respiratoire, le sevrage tabagique et la ventilation non invasive.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la deuxième demande d'inscription sur la LPPR des valves endobronchiques ZEPHYR.

Dans son avis du 12/06/2018, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant des valves endobronchiques ZEPHYR dans le traitement de l'emphysème pulmonaire sévère (BPCO de stade III) ou très sévère (BPCO de stade IV), hétérogène ou homogène, du lobe supérieur et/ou inférieur, chez des patients très distendus ($VR > 175\%$), avec une ventilation collatérale nulle à minimale, handicapés dans leur vie quotidienne

(Score ≥ 2 au questionnaire modifié du Medical Research Council), sans comorbidités sévères et/ou instables, ayant bénéficié d'une réhabilitation respiratoire, et sous traitement médical optimal.

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

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Valves endobronchiques

Classe IIb, notification par British Standards Institution (n°0086), Royaume-Uni

Cathéters porteurs endobronchiques

Classe IIa, notification par British Standards Institution (n°0086), Royaume-Uni

03.2. DESCRIPTION

Le système de valves endobronchiques est composé de :

- valves stériles en nitinol (alliage nickel-titane) à usage unique ;
- accessoires de pose :
 - système de chargement (il existe 2 modèles de chargeur),
 - cathéter de pose (il existe 4 modèles de cathéter permettant la mise en place des valves).

Il existe 4 modèles de valves: ZEPHYR 4.0, ZEPHYR 4.0 LP, ZEPHYR 5.5 et ZEPHYR 5.5-LP (nouvelle référence par rapport à la précédente évaluation par la commission). Les valves ZEPHYR 4.0, et ZEPHYR 4.0 LP ont été conçues pour être placées dans des bronches de 4 à 7 mm de diamètre. La valve ZEPHYR 5.5 et 5,5 LP dans une bronche de diamètre 5,5 à 8,5 mm. La valve ZEPHYR 4.0 LP et 5.5 LP correspond à un profil court, avec une zone de contact étanche raccourcie de 25%, s'adaptant mieux à certaines anatomies bronchiques.

La valve endobronchique est comprimée dans le chargeur et ensuite chargée sur le cathéter de pose. Le cathéter est inséré par le canal opérateur d'un bronchoscope souple adulte jusqu'à la zone à traiter. La valve est ensuite déployée dans la bronche cible. La manœuvre est répétée en fonction du nombre de valves à insérer.

Préalablement à la mise en place des valves endobronchiques ZEPHYR, une mesure de la ventilation collatérale dans les compartiments pulmonaires isolés doit être réalisée. Pour ce faire, il est possible d'effectuer notamment des scanners quantitatifs ou d'utiliser un système CHARTIS.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Le système ZEPHYR permet de réguler le flux d'air afin d'améliorer la fonction pulmonaire chez les patients présentant une hyperinflation associée à un emphysème sévère et/ou de réduire les fuites d'air. Les valves ZEPHYR implantables permettent d'occlure toutes les voies respiratoires conduisant à un lobe pulmonaire, et de ce fait de réduire le volume pulmonaire du lobe isolé.

03.4. ACTES ASSOCIES

IMPLANTATION DES VALVES

L'acte de pose des valves endobronchiques n'est pas référencé dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 55.50 applicable au 01/01/2019).

L'acte de pose des valves endobronchiques par endoscopie a été évalué par la HAS dans son avis du 26 septembre 2018. ¹

RETRAIT DES VALVES

Le retrait de la valve est réalisé lors d'une bronchoscopie, en utilisant une pince « dent de rat », de la même façon que lors d'une ablation d'un corps étranger. Le retrait ou réajustement de valves est nécessaire dans 10-15 % des cas pour les raisons suivantes :

- Pas d'efficacité démontrée lors du contrôle post-opératoire à 30-45 jours ;
- Perte d'efficacité soudaine ;
- Toux persistante ;
- Pneumonie ;
- Prise en charge d'un pneumothorax.

Le retrait peut être temporaire, par exemple pour traitement d'une pneumonie, ou définitif en cas de complications ou de manque d'efficacité.

Il existe 1 acte de bronchoscopie chez l'adulte référencé dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 52 applicable au 02/06/2018).

GEGE001	Ablation de corps étranger intratrachéal et/ou intrabronchique, par bronchoscopie au tube rigide	anesthésie
---------	--	------------

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 PRECEDEMENT EMIS PAR LA COMMISSION

La Commission s'est prononcée, **dans son avis du 12/06/2018** ², pour un service attendu suffisant pour le système de valves endobronchiques ZEPHYR, et une **ASA de niveau IV par rapport au traitement médical optimal seul**, prenant en compte l'exhaustivité des traitements pharmacologiques disponibles, l'oxygénothérapie, la réhabilitation respiratoire, le sevrage tabagique et la ventilation non invasive, sur la base des éléments suivants :

- Recommandation de pratique clinique et rapport d'évaluation technologique
 - Recommandations sur le diagnostic, la prise en charge et les mesures de prévention de la BPCO publiées par le *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) en mars 2017³.
 - Rapport d'évaluation technologique sur le traitement de l'emphysème par valves endobronchiques publié par le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) en décembre 2017⁴.
- Méta-analyse
 - Une méta-analyse de 2017 réalisée par Van Agteren et al. ⁵évaluant l'efficacité de la réduction du volume pulmonaire par bronchoscopie (valves endobronchiques, valves

¹https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-10/ac_2018_0040_techno-656_zephyr_cd_2018_09_26_vd.pdf

² Avis de la Commission du 22/11/2016 relatif à ZEPHYR, Système de de valves endobronchiques. HAS ; 2018. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2857374/en/zephyr

³ Rapport du *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. GOLD 2017

⁴ Rapport évaluation technologique du *National Institute for Health and Clinical Excellence*. Interventional procedure overview of endobronchial valve insertion to reduce lung volume in emphysema. NICE 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg600>

intra-bronchiques, spirales endobronchiques, réduction biologique du volume pulmonaire, AeriSeal, réduction de volume par infusion de vapeur intra-bronchique, stents pulmonaires) à court et long terme chez des patients avec BPCO sévère à très sévère. Concernant les valves endobronchiques, la revue systématique a inclus 5 études contrôlées randomisées (BeLieVeR HIFi 2015, IMPACT 2016, STELVIO 2015, VENT EU 2012 et VENT US 2010) dont 2 études en crossover, soit 703 patients au total.

- Etudes contrôlées randomisées

- 3 études contrôlées randomisées incluses dans la méta-analyse de Van Agteren et al. 2017 : l'étude STELVIO publiée par Klooster et al.⁶ en 2015, l'étude BeLieVer HIFI publiée par Davey et al.⁷ en 2015 et l'étude IMPACT publiée par Valipour et al.⁸ en 2016.
- L'étude TRANSFORM européenne multicentrique contrôlée randomisée en ouvert, publiée par Kemp et al. en 2017⁹. L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité à 3 mois des valves endobronchiques chez des patients avec emphysème hétérogène en l'absence de ventilation collatérale (système CHARTIS). Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients avec valves ayant une augmentation de leur VEMS $\geq 12\%$ à 3 mois par comparaison au bras contrôle (traitement standard optimal)

- Etudes observationnelles

- L'étude STELVIO 2017, publiée par Klooster et al.¹⁰ en 2017, observationnelle menée à partir des patients inclus dans étude contrôlée randomisée STELVIO 2015. L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité à 1 an des patients traités par valves endobronchiques. Les critères de jugement évalués à 1 an étaient les paramètres de la fonction pulmonaire, le test de marche de 6 minutes et la qualité de vie évaluée au moyen du SGRQ (St George's Respiratory Questionnaire).
- L'étude allemande LIVE, publiée par Skowasch et al.¹¹ en 2016 observationnelle non comparative multicentrique. L'objectif était d'évaluer en conditions réelles d'utilisation l'efficacité et la sécurité des patients traités par valves endobronchiques. Le critère de jugement principal était la variation du VEMS à 2 ans en comparaison à la valeur à l'inclusion. La publication de 2016 porte sur une analyse intermédiaire réalisée à 6 mois.

Au total, les études cliniques comparatives disponibles rapportaient une différence significative en faveur des valves en termes d'évolution du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) :

- Différence moyenne standardisée à la fin du suivi de 0,48 [0,32 ; 0,64]_{95%} en faveur des valves dans la méta-analyse de Van Agteren et al.
- 55,4% des patients du groupe valves avec une évolution du VEMS à 3 mois $\geq 12\%$ versus 6,5% dans le groupe contrôle ($p < 0,001$) dans l'étude TRANSFORM.

⁵ van Agteren JE, Hnin K, Grosser D, Carson KV, Smith BJ, Bronchoscopic lung volume reduction procedures for chronic obstructive pulmonary disease, Cochrane Database Syst Rev 2017;2:CD01215

⁶ Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, van Rikxoort EM, Slebos DJ, Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation, N Engl J Med 2015;373(24):2325-35

⁷ Davey C, Zoumot Z, Jordan S, McNulty WH, Carr DH, Hind MD, *et al*, Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HIFI study): a randomised controlled trial, Lancet 2015;386(9998):1066-73

⁸ Valipour A, Slebos DJ, Herth F, Darwiche K, Wagner M, Ficker JH, *et al*, Endobronchial Valve Therapy in Patients with Homogeneous Emphysema, Results from the IMPACT Study, Am J Respir Crit Care Med 2016;194(9):1073-82

⁹ Kemp SV, Slebos DJ, Kirk A, Kornaszewska M, Carron K, Ek L, *et al*, A Multicenter Randomized Controlled Trial of ZEPHYR Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (TRANSFORM), Am J Respir Crit Care Med 2017;196(12):1535-43

¹⁰ Klooster K, Hartman JE, Ten Hacken NH, Slebos DJ, One-Year Follow-Up after Endobronchial Valve Treatment in Patients with Emphysema without Collateral Ventilation Treated in the STELVIO Trial, Respiration 2017;93(2):112-21

¹¹ Skowasch D, Fertl A, Schwick B, Schafer H, Hellmann A, Herth FJ, A Long-Term Follow-Up Investigation of Endobronchial Valves in Emphysema (the LIVE Study): Study Protocol and Six-Month Interim Analysis Results of a Prospective Five-Year Observational Study, Respiration 2016;92(2):118-26

Les critères de qualité de vie et d'exercice physique avaient tous été évalués en tant que critères secondaires. Une amélioration de la qualité de vie et du périmètre de marche dans le groupe traité par valves endobronchiques ont été observées:

- Différence moyenne à la fin du suivi de -7,29 unités [-11,12 ; -3,45]_{95%} pour le score SGRQ et de +38,18 mètres [8,68 ; 67,56]_{95%} pour le test de marche de 6 min, dans la méta-analyse de Van Agteren et al. ;
- Différence moyenne à 6 mois de -6,5 [-12,4 ; -0,6]_{95%} pour le score SGRQ et de +78,7 mètres [46,3 ; 111,0]_{95%} pour le test de marche de 6 min dans l'étude TRANSFORM.

Ces bénéfices avaient été mis en balance avec la survenue de près de 6 fois plus d'événements indésirables chez les patients implantés par comparaison aux groupes contrôles des études contrôlées disponibles (OR= 5,85 [2,16-15,84]_{95%}, méta-analyse Van Agteren et al.).

L'ensemble des études (comparatives et observationnelles) montrait que la pose de valves endobronchiques ZEPHYR était associée à de nombreux événements indésirables graves dont les principaux sont les suivants :

- Pneumothorax, entre 8% et 26% selon les études,
- Pneumonies, entre 6 et 9% selon les études.

Des cas de migration de valve étaient rapportés dans 3 à 9% des cas selon les études. Des cas de valves expectorées étaient également décrits dans 2 études (16% dans BeLieVeR HIFi et 5% dans STELVIO 2017).

Enfin, dans l'étude observationnelle STELVIO 2017, avec un suivi de 12 mois, 22% des patients avaient eu un retrait de valves pour complications à 1 an de suivi.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Deux nouvelles études ont été fournies : l'étude contrôlée randomisée LIBERATE ¹² et une méta-analyse non publiée de DA. Blanco ¹³. Cette dernière n'a pas été retenue en l'absence de protocole fourni par le demandeur.

– Etude LIBERATE Criner *et al.* (2018)

LIBERATE est une étude contrôlée randomisée multicentrique internationale en ouvert, publiée en 2018, dont l'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité de la valve ZEPHYR en comparaison au traitement standard optimal, chez des patients avec emphysème hétérogène en l'absence de ventilation collatérale (évaluée par le système CHARTIS). Le critère de jugement principal était le taux de patients avec une amélioration de la VEMS \geq 15% à un an par rapport à l'inclusion.

Sur les 909 patients pré-sélectionnés, 719 ont été exclus, dont 65 pour cause de ventilation collatérale.

Au total, 190 patients ont été randomisés, 128 dans le groupe de patients traités par valves ZEPHYR (groupe ZEPHYR) et 62 dans le groupe de patients traités par un traitement standard optimal (groupe contrôle).

Ces patients étaient âgés en moyenne de 64 \pm 7 ans dont 44% d'hommes dans le groupe ZEPHYR *versus* 62 \pm 7 dont 53% d'hommes dans le groupe contrôle. Le score moyen du test de marche de 6 minutes à l'inclusion était de 311 \pm 81m dans le groupe ZEPHYR *versus* 302 \pm 79m dans le groupe contrôle. Le score moyen du questionnaire SGRQ à l'inclusion était de 55 \pm 14 dans le groupe ZEPHYR *versus* 53 \pm 14,1 dans le groupe contrôle. Un score GOLD de niveau III et IV était retrouvé pour respectivement 42% et 58% des patients du groupe ZEPHYR contre 26% et 74% dans le groupe contrôle (p=0,004). Le nombre médian de

¹² Criner GJ, Sue R, Wright S, Dransfield M, Rivas-Perez H, Wiese T, *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Nov 1;198(9):1151-1164. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (LIBERATE), *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Nov 1;198(9):1151-1164.

¹³ DA Blanco, Endobronchial valves compared to standard of care for severe emphysema, meta-analysis report, Septembre 2018

valves posées par patient était de 4 [2 à 8], avec 65% des interventions sous anesthésie générale et 35% sous sédation consciente.

Les caractéristiques des patients à ne différaient pas entre les deux groupes sauf pour le score GOLD qui était comparativement plus grave dans le groupe contrôle par rapport au groupe ZEPHYR.

Les résultats du critère de jugement principal rapportaient un taux de patients avec une amélioration du VEMS $\geq 15\%$ à 12 mois par rapport à l'inclusion supérieur dans le groupe ZEPHYR par rapport au groupe contrôle (cf. tableau ci-dessous).

Critère de jugement principal	Groupe ZEPHYR N=128	Groupe contrôle N=62	Δ Groupe [IC95%]	Test
% de patients avec amélioration du VEMS $\geq 15\%$ à 12 mois par rapport à l'inclusion	47,7 %	16,8 %	31,0% [18,0% ; 43,9%] _{95%}	p<0,001

Les tests d'interaction et les analyses de covariance n'ont pas montré que des covariables comme le score GOLD (qui différait à l'inclusion entre les deux groupes), avaient pu influencer le résultat sur ce critère.

Les principaux résultats sur les critères secondaires sont rapportés dans les tableaux ci-dessous :

Critères de jugement secondaires à 12 mois	Groupe ZEPHYR N=128	Groupe contrôle N=62	Δ Groupe [IC95%]	Test
Fonction pulmonaire				
Δ VEMS (%)	17,2 \pm 27,9%	-0,80 \pm 26,9 %	+17,9 [9,84 ; 29,1] _{95%}	p<0,001
Qualité de vie				
Δ SGRQ (points) <i>Evolution depuis l'inclusion</i>	-7,5 \pm 15,7	-0,5 \pm 15,5	-7,05 [-11,84 ; -2,227] _{95%}	p=0,004
Exercice physique				
Δ Test de marche de 6-min (mètres) <i>Evolution depuis l'inclusion</i>	13,0 \pm 81,5	-26,3 \pm 81,5	+39,3 [14,6 ; 64,0] _{95%}	p=0,002

A 12 mois de suivi, 54 patients avaient eu une ré-intervention, liée pour 11 patients à un ajustement de valve prévu au protocole, pour 28 patients au retrait/remplacement de valve suite à un événement indésirable (dont une migration de valve), pour 12 patients à une investigation clinique et pour 3 patients au retrait des valves à la demande du patient (en l'absence de bénéfice ressenti).

Le détail des résultats est repris dans le résumé tabulé en Annexe I.

Cette étude contrôlée randomisée est de bonne qualité méthodologique (méthode de randomisation et calculs du nombre de sujets nécessaires décrites, attrition rapportée). Elle rend compte à 12 mois d'une augmentation significative du %VEMS depuis l'inclusion dans le groupe ZEPHYR par rapport au groupe contrôle. La différence sur le score de GOLD à l'inclusion ne semblait pas avoir eu d'influence sur ce critère. L'inflation du risque alpha liée aux analyses multiples sur les critères de jugement secondaire a été prise en compte. La

réalisation de l'étude en ouvert constitue la principale limite à l'interprétation des résultats de cette étude.

04.1.1.1. EFFETS INDESIRABLES

4.1.1.1.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Le tableau ci-dessous répertorie les principales données de sécurité de l'étude LIBERATE.

Etude LIBERATE Suivi 12 mois (N=190)	Période : J0 à J45		Période : J45- 12M	
	Groupe ZEPHYR N=128	Groupe CONTROLE N=62	Groupe ZEPHYR N=122	Groupe CONTROLE N=62
Pneumothorax	34 (26,6%)	0 (0%)*	8 (6,6%)	0 (0%)
Exacerbation de BPCO	10 (7,8%)	3 (4,8%)	28 (23,0%)	19 (30,6%)
Pneumonie	1 (0,8%)	0 (0%)	7 (5,7%)	5 (8,1%)
Insuffisance respiratoire	2 (1,6%)	0 (0%)	1 (0,8%)	2 (3,2%)
Décès	4 (3,1%)	0 (0%)	1 (0,8%)	1 (1,6%)

*(p<0,05)

Le taux de sujet avec au moins un événement indésirable (EI) grave respiratoire était significativement plus élevé pendant les 45 premiers jours (35,2% vs 4,8% ; p<0,001) dans le groupe ZEPHYR par rapport au groupe contrôle, en particulier sur le taux de pneumothorax (26,6% vs 0% ; p<0,05). Entre le 46^e jour et un an, le taux de sujets avec au moins un EI grave respiratoire ne différait plus entre les groupes avec respectivement des taux de 33,6% et 30,6 % dans le groupe ZEPHYR et dans le groupe contrôle.

Durant la période de J0 à J45, il y a eu 4 (3,1%) décès dans le groupe ZEPHYR (liés à 3 pneumothorax et une insuffisance respiratoire) et aucun dans le groupe contrôle. A plus long terme (de 46 jours à 12 mois), 1 (0,8%) décès est survenu dans le groupe ZEPHYR et 1 (1,6%) dans le groupe contrôle.

Etude LIBERATE suivi 12 mois (N=190)	Groupe ZEPHYR (N=128)
	Période J0 à M12
DM expectoré	2 (2%)
Migration de DM	3 (2%)
Retrait/remplacement de valve suite à un EI	28 interventions

Sur les 501 valves implantées chez 128 patients, 2 valves ont été expectorées chez 2 (2%) patients et 3 valves chez 3 (3%) patients ont migré durant le suivi de 12 mois.

4.1.1.1.2. MATERIOVIGILANCE

Le demandeur fournit des données de matériovigilance sur la période de 2012 à 2018. Au niveau mondial, le nombre d'événements rapportés cumulés depuis 2012 par rapport au nombre d'unités vendues est de 1,43% (823 pour 57 389 unités vendues). Au niveau européen, ce taux est de 1,53% (703 pour 46 012 unités vendues).

Les principaux types d'événements rapportés étaient respectivement dans le monde et en Europe les suivant :

- 149 et 119 pneumothorax,
- 118 et 111 exacerbations de la BPCO,
- 103 et 96 décès,
- 61 et 55 migrations/expectorations,
- 51 et 37 problèmes de chargement.
- 41 et 39 pneumonies.

04.1.1.2. DONNEES MANQUANTES

Des données permettant d'évaluer la capacité d'exercice, la qualité de vie, les fonctions respiratoires et les événements indésirables des patients implantés avec les valves endobronchiques ZEPHYR à 5 ans restent manquantes.

Au total, par rapport à la précédente évaluation, une nouvelle étude randomisée (LIBERATE) spécifique du dispositif ZEPHYR a été analysée. Les résultats de cette étude montrent que l'efficacité des valves ZEPHYR observée à 3 et 6 mois lors de la précédente évaluation se maintient à 1 an en termes d'évolution du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), de qualité de vie sur le score SGRQ et d'exercice physique sur le test de marche de 6 min.

Ces bénéfices sont à mettre en balance avec la survenue d'environ 6 fois plus d'événements indésirables respiratoires graves (pneumothorax principalement) chez les patients implantés avec les valves ZEPHYR par rapport aux patients avec un traitement médical optimal seul. Les résultats de l'étude LIBERATE à 1 an confirme les résultats de sécurité avec la valve ZEPHYR observés à 3 et 6 mois, lors de la précédente évaluation par la Commission.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge du patient ayant une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) s'articule autour d'un traitement systématique associant l'arrêt du tabac, la prévention d'une exposition respiratoire aux polluants, la vaccination antigrippale et antipneumococcique ainsi que l'éducation thérapeutique et de la mise en place d'autres traitements en fonction de la symptomatologie du patient¹⁴.

Les principaux traitements sont les bronchodilatateurs. Les β -2 agonistes et anticholinergiques de courte durée sont pris à la demande en première intention en cas de dyspnée ou de limitation d'exercice¹⁴.

En cas de persistance des symptômes malgré l'utilisation pluriquotidienne des bronchodilatateurs de courte durée d'action, un traitement symptomatique continu par les bronchodilatateurs de longue durée d'action est nécessaire. Ce traitement de fond est indiqué pour des patients à partir du stade II (modéré ; $50\% \leq \text{VEMS} < 80\%$)¹⁴.

L'association de bronchodilatateurs de longue durée et de glucocorticostéroïdes inhalés n'est recommandée que pour des patients au stade III (sévère) ayant un VEMS $< 50\%$, en cas d'antécédents d'exacerbations fréquentes et de symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu¹⁴.

L'oxygénothérapie de longue durée (≥ 15 heures par jour) pourra être proposée aux patients en hypoxémie sévère (stade IV) avec une $\text{PaO}_2 < 55$ mmHg ou une PaO_2 entre 56 et 59 mmHg si des signes d'hypoxie tissulaire sont associés¹⁵.

Une ventilation mécanique à domicile peut être initiée chez les patients ayant une forme sévère de la maladie, en situation d'échec d'une oxygénothérapie de longue durée, avec une hypercapnie diurne > 55 mmHg et une instabilité clinique attestée par des hospitalisations pour exacerbation¹⁶.

Les techniques chirurgicales de traitement de l'emphysème sont restreintes à des indications limitées¹⁷. La chirurgie de réduction de volume pulmonaire s'adresse plus particulièrement aux patients ayant un phénotype prédominant d'emphysème avec hyperinflation sévère¹⁸. La

¹⁴ Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins – Broncho-pneumopathie chronique obstructive. Saint-Denis La Plaine. 2014.

¹⁵ Haute Autorité de Santé. Evaluation des dispositifs médicaux et des prestations associées pour l'oxygénothérapie à domicile. Saint-Denis La Plaine. 2012.

¹⁶ Haute Autorité de Santé. Ventilation mécanique à domicile. Saint-Denis La Plaine. 2012.

¹⁷ Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary, Eur Respir J 2017;49(3)

¹⁸ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management, and Prevention. Update 2017. Disponible sur <http://goldcopd.org>. Consulté le 29/09/2016)

transplantation pulmonaire est indiquée pour les stades les plus sévères de la BPCO très sévère¹⁸.

Au vu des données disponibles, la Commission estime que le système de valves endobronchiques ZEPHYR a un intérêt dans la prise en charge de l'emphysème pulmonaire sévère (BPCO de stade III) ou très sévère (BPCO de stade IV), hétérogène ou homogène, du lobe supérieur et/ou inférieur, chez des patients très distendus (VR>175 %), avec une ventilation collatérale nulle à minimale, handicapés dans leur vie quotidienne (Score ≥ 2 au questionnaire modifié du Medical Research Council), sans comorbidités sévères et/ou instables, ayant bénéficié d'une réhabilitation respiratoire, et sous traitement médical optimal.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, les données fournies montrent l'intérêt du système de valves endobronchiques ZEPHYR chez une population de patients avec emphysème pulmonaire sévère (BPCO de stade III) ou très sévère (BPCO de stade IV), hétérogène ou homogène, du lobe supérieur et/ou inférieur, chez des patients très distendus (VR>175 %), avec une ventilation collatérale nulle à minimale, handicapés dans leur vie quotidienne (Score ≥ 2 au questionnaire modifié du Medical Research Council), sans comorbidités sévères et/ou instables, ayant bénéficié d'une réhabilitation respiratoire, et sous traitement médical optimal.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

La BPCO est la première cause d'insuffisance respiratoire chronique grave en France. Elle entraîne l'incapacité permanente pour les poumons d'assurer des échanges gazeux normaux et d'oxygéner de façon satisfaisante les tissus et les cellules de l'organisme. L'insuffisance respiratoire chronique grave met en jeu le pronostic vital du patient. La perte d'autonomie liée à l'insuffisance respiratoire chronique est à l'origine d'une altération de la qualité de vie.

La BPCO est une affection grave engageant le pronostic vital.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

La BPCO est la première cause d'insuffisance respiratoire chronique grave en France. Entre 5% et 10% de la population de plus de 45 ans serait atteinte de BPCO¹⁹ soit 1,5 à 3 millions d'adultes de plus de 45 ans²⁰. Les formes sévères (stades III et IV de la BPCO) représenteraient 10 à 15% des BPCO soit **150 000 et 450 000 patients**²¹.

Les stades les plus sévères de la BPCO sont pris en charge par l'Assurance Maladie en affection de longue durée (ALD 14). Cette ALD regroupe d'autres affections comme l'asthme grave et des insuffisances respiratoires chroniques d'autres causes. Sur la base des chiffres disponibles auprès de l'Assurance Maladie (cf. tableau III <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2016.php>) et après extrapolation à tous les régimes de l'Assurance Maladie, de l'ordre **314 200 patients** auraient été pris en charge en 2016 au titre de l'ALD, en dehors des cas d'asthmes graves.

¹⁹ Fuhrman C, Delmas MC; pour le groupe épidémiologie et recherche clinique de la SPLF. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease in France. Rev Mal Respir. 2010;27:160-8.

²⁰ Calcul effectué sur la base de 29,7 millions d'habitants de plus de 45 ans en France (INSEE, chiffres au 1er janvier 2018, France métropolitaine et DOM-TOM)

²¹ Direction Générale de la Santé. Etude épidémiologique sur la BPCO. Rapport final. Novembre 2007.

04.2.3. IMPACT

Les valves endobronchiques répondent à un besoin partiellement couvert par les spirales endobronchiques. Ces dernières peuvent être implantées chez des patients avec ventilation collatérale.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de l'impact des valves ZEPHYR sur la qualité de vie des patients eu égard à la gravité de l'emphysème sévère et très sévère, celles-ci ont un intérêt de santé publique.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu du dispositif ZEPHYR 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 : Traitement de l'emphysème pulmonaire sévère (BPCO de stade III) ou très sévère (BPCO de stade IV), hétérogène ou homogène, du lobe supérieur et/ou inférieur, chez des patients très distendus (VR>175 %), avec une ventilation collatérale nulle à minimale, handicapés dans leur vie quotidienne (Score ≥ 2 au questionnaire modifié du Medical Research Council), sans comorbidités sévères et/ou instables, ayant bénéficié d'une réhabilitation respiratoire, et sous traitement médical optimal.

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

Compte tenu de la spécificité de la technique d'implantation et des complications objectivées par la méta-analyse de VAN AGTEREN *et al.*, les études cliniques TRANSFORM et LIBERATE ainsi que les études en vie réelle LIVE et STELVIO 2017 (pneumothorax et pneumonie), la Commission estime que la mise à disposition du système de valves endobronchiques ZEPHYR relève d'un **encadrement, au sens de l'article L1151-1 du Code de la Santé Publique**. Ainsi, le système de valves endobronchiques ZEPHYR est à réserver aux établissements disposant d'un plateau technique de pneumologie interventionnelle avec la présence sur site d'une équipe de chirurgie thoracique et de réanimation et ayant accès à des structures de réhabilitation respiratoire. La sélection des patients éligibles à l'intervention nécessite une concertation pluridisciplinaire comprenant au minimum un pneumologue interventionnel ayant une formation théorique et pratique par compagnonnage à la technique, un chirurgien thoracique et un radiologue. L'équipe doit être formée aux techniques bronchoscopiques interventionnelles.

Pour traiter un patient, les études cliniques disponibles rendent compte de l'utilisation d'un nombre médian de 3 à 4 valves.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Au regard de la stratégie thérapeutique de l'emphysème pulmonaire sévère et très sévère et des études cliniques comparatives fournies, le compareur retenu est le traitement médical optimal seul, prenant en compte l'exhaustivité des traitements pharmacologiques disponibles, l'oxygénothérapie, la réhabilitation respiratoire, le sevrage tabagique et la ventilation non invasive.

06.2. NIVEAU D'ASA

Les données comparatives disponibles rapportent une amélioration de la fonction respiratoire évalué par le VEMS, de la qualité de vie évalué par le score SGRQ et de la capacité d'exercice évalué par le test de marche de 6 minutes, chez les patients traités avec les valves ZEPHYR par rapport aux patients traités par traitement médical optimal seul. La commission considère que cette amélioration est cliniquement pertinente.

Ces bénéfices sont à mettre en balance avec la survenue de près de 6 fois plus d'événements indésirables, chez les patients traités par les valves ZEPHYR par rapport aux groupes contrôles. Il s'agit principalement de pneumothorax et de pneumonies.

Les résultats disponibles à 1 an confirment ce profil d'efficacité et de sécurité avec les valves ZEPHYR par rapport aux patients traités par traitement médical seul.

La Commission s'est prononcée pour une amélioration modérée du service attendu (ASA III) par rapport au traitement médical optimal seul, prenant en compte l'exhaustivité des traitements pharmacologiques disponibles, l'oxygénothérapie, la réhabilitation respiratoire, le sevrage tabagique et la ventilation non invasive.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Lors du renouvellement d'inscription, la Commission réévaluera l'intérêt du dispositif ZEPHYR au vu des résultats d'une analyse intermédiaire à 2 ans d'une étude post-inscription de suivi exhaustif de tous les patients traités avec les valves endobronchiques ZEPHYR. Cette étude doit permettre d'évaluer la capacité d'exercice, la qualité de vie, la fonction respiratoire et les événements indésirables à 5 ans.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

3 ans

08 POPULATION CIBLE

Les stades les plus sévères de la BPCO sont pris en charge par l'Assurance Maladie en affection de longue durée (ALD 14). Sur la base des chiffres disponibles auprès de l'Assurance Maladie²² et après extrapolation à tous les régimes de l'Assurance Maladie, de l'ordre de 314 200 patients auraient été pris en charge en 2016 au titre de l'ALD (hors asthmes graves).

D'après les données des études disponibles (BelieVerHIFI, TRANSFORM, STELVIO, LIVE, IMPACT) on peut estimer qu'un patient sur deux ne sera pas éligible à la technique du fait de la présence d'une ventilation collatérale ou d'une comorbidité sévère.

²² <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2016.php>

La proportion de patient dits « très distendus » (VR>175%) et handicapés dans leur vie quotidienne (Score ≥ 2 au questionnaire modifié du Medical Research Council) est en revanche difficilement quantifiable.

La population de patients pouvant être concernée par l'implantation de valves endobronchiques, est atteinte sévèrement par la maladie et de ce fait les patients ont des caractéristiques cliniques proches des patients candidats à la greffe.

D'après les chiffres du rapport de l'Agence de Biomédecine sur la « Greffe cardio-pulmonaire et pulmonaire »²³, en 2017, en France :

- 113 patients avec indication emphysème-BPCO ont été greffés,
- 136 patients nouveaux avec indication emphysème-BPCO étaient en attente de greffe.

Au total, en l'absence de données épidémiologiques précises et sur avis d'expert, la population cible est estimée à 1 000 patients par an.

²³ Rapport Agence de Biomédecine. « Greffe cardio-pulmonaire et pulmonaire », chiffres 2017. Rapport 2017. <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan20167/donnees/organes/04-coeur-poumon/pdf/pcp.pdf>

ANNEXE I : étude randomisée contrôlée

Référence	ETUDE LIBERATE Criner GJ, Sue R, Wright S, Dransfield M, Rivas-Perez H, Wiese T, Am J Respir Crit Care Med. 2018 Nov 1;198(9):1151-1164. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (LIBERATE), Am J Respir Crit Care Med. 2018 Nov 1;198(9):1151-1164.
Type de l'étude	Etude multicentrique internationale, contrôlée, randomisée, comparative, en ouvert.
Date et durée de l'étude	Octobre 2013 – Septembre 2016
Objectif de l'étude	Evaluation de l'efficacité et de la sécurité des valves endobronchiques ZEPHYR en comparaison au traitement standard, chez des patients souffrant d'emphysème sévère à 45 jours, puis 3, 6 12 et 24 mois.
METHODE	
Critères de sélection	<u>Critères d'inclusion</u> <ul style="list-style-type: none"> - Sujets anciens fumeurs, - Emphysème sévère, hétérogène et un lobe cible avec des scissures inter-lobaires intactes à la TDM thoracique, - Age entre 40 et 75 ans, - VEMS entre 15% et 45%, - VR \geq175%, - Hyperinflation avec CPT > 100%, - DLCO \geq 20%, - Capacité à l'effort diminuée avec une distance parcourue au test de marche de 6 min (6MWD) entre 100m et 500m. - Absence de ventilation collatérale entre le lobe cible et les lobes adjacents (évaluée avec le système CHARTIS)
Cadre et lieu de l'étude	24 sites : 18 aux Etats-Unis, 3 au Royaume-Unis, 1 au Pays-Bas, 2 au Brésil.
Produits étudiés	Groupe ZEPHYR : Valves endobronchiques ZEPHYR implantées durant la même intervention, avec pour objectif d'obtenir une occlusion complète du lobe <i>versus</i> Groupe contrôle : Traitement médical standard
Critère de jugement principal	Taux de patients avec une amélioration de la VEMS \geq 15% à 12 mois par rapport à l'inclusion.
Critères de jugement secondaires	Différences entre le groupe ZEPHYR et le groupe contrôle en amélioration absolue à 1 an des VEMS, SGRQ et 6 MWD.
Méthode de calcul de la taille de l'échantillon	Hypothèses de calcul : <ul style="list-style-type: none"> - Taux attendu à 1 an d'environ 35% de patients avec amélioration de 15% sur la VEMS dans le groupe ZEPHYR contre 10 % au plus dans le groupe contrôle à 1 an - Risque $\alpha=0.05$; puissance 90%, - Randomisation de 2 :1, - Taux de perdus de vue / données incomplètes attendu : 20%. - Taille de l'échantillon calculé : 190 sujets
Méthode de randomisation	Randomisation (2 :1) au traitement par ZEPHYR vs traitement médical standard, pendant la bronchoscopie après confirmation de la ventilation collatérale négative (avec le système CHARTIS). Blocs permutés stratifiés, générés séparément pour chaque centre investigateur (avec un maximum de 25 inclusions par centre)
Méthode d'analyse des résultats	Comparaison de valeur absolue et relative par rapport à la valeur basale par test ANOVA ou ANCOVA pour les données de distribution homogène sinon test Wilcoxon Rank-Sum. Test de Chi 2 bilatéral ou Fisher pour les variables qualitatives. Comparaison des taux d'événements indésirables par régression de Poisson. Contrôle de l'inflation du risque α par la méthode de Hocheberg pour les analyses sur les critères secondaires
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	190 patients : 128 dans le groupe ZEPHYR et 62 dans le groupe contrôle.
Durée du suivi	12 mois

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Variab	Groupe ZEPHYR (N=128)	Groupe contrôle (N=62)	p	
	Sexe	56 Hommes (43,8%) / 72 Femmes (56,3%)	33 Hommes (53,2%) / 11 Femmes (46,8%)	NS	
	Age (années)	64,0±6.85	62,5±7,12	NS	
	IMC (kg/m ²)	24,67±3.9	24,32±4,38	NS	
	Antécédents tabagiques (paquets années)	50,78±26.88	48,59±28,48	NS	
	Paramètres cliniques				
	Sévérité de la BPCO selon GOLD	Stade III: 54 (42,2%) Stade IV: 74 (57,8%)	Stade III: 16 (25,8%) Stade IV: 46 (74,2%)	0,037	
	VEMS (l)	0,76 ± 0,25	0,75±0,22	NS	
	VEMS (% valeur prédite)	28,0±7,45	26,2±6,28	NS	
	VR (% valeur prédite)	224,5±42,45	224,6±38,86	NS	
	CPT (% valeur prédite)	133,5±21,17	130,2±12,44	NS	
	6MWT (m)	311±81	302±79	NS	
	SGRQ (points)	55,15±14,08	53,10±14,14	NS	
	mMRC (points)	2,4±0,97	2,2±0,83	NS	
	Index BODE (points)	5,34±1,52	5,32±1,56	NS	
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Critère d'évaluation	Group e ZEPHYR (N=128)	Groupe contrôle (N=62)	Différence entre groupes EBV - Contrôle (IC 95%)	p
	% de patients avec amélioration du VEMS ≥15% à 12 mois par rapport à l'inclusion	47,7%	16,8%	31,0% (18,0%, 43,9%)	<0,001
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Critères de jugement secondaires à 12 mois	Groupe ZEPHYR (N=65)	Groupe contrôle (N=32)	Δ Groupe [IC95%]	Test
	Fonction pulmonaire				
	Δ VEMS (%)	17,2± 27,9%	-0,90±26,9 %	+17,9 [9,84 ;29,1] _{95%}	p<0,001
	Qualité de vie				
	Δ SGRQ (points)	-7,5±15,7	-0,5±15,5	-7,05 [-11,84 ; -2,227] _{95%}	p=0,004
	Exercice physique				
	Δ Test de marche de 6-min (mètres)	13,0±81,5	-26,3±81,5	+39,3 [14,6 ; 64,0] _{95%}	p=0,002
	Evolution depuis l'inclusion				
	Les améliorations des VEMS, 6MWD et SGRQ étaient constatées à partir de 45 jours post-procédure et ont persisté pendant le suivi de 12 mois.				

Événements indésirables

Etude LIBERATE suivi 12 mois, (N=190)	Période : J0 à J45		Période : J45 à 12M	
	Groupe ZEPHYR (N=128)	Groupe contrôle (N=62)	Groupe ZEPHYR (N=122)	Groupe contrôle (N=62)
Pneumothorax	34 (26,6%)*	0 (0%)*	8 (6,6%)	0 (0%)
Exacerbation de BPCO	10 (7,8%)	3 (4,8%)	28 (23,0%)	19 (30,6%)
Pneumonie	1 (0,8%)	0 (0%)	7 (5,7%)	5 (8,1%)
Insuffisance respiratoire	2 (1,6%)	0 (0%)	1 (0,8%)	2 (3,2%)
Décès	4 (3,1%)	0 (0%)	1 (0,8%)	1 (1,6%)

Plus de patients du groupe ZEPHYR avaient eu des événements indésirables sévères respiratoires les 45 premiers jours comparativement au groupe contrôle, (35,2% vs 4,8% ; p<0,001). A plus long terme (de 46 jours à 12 mois), la survenue des événements indésirables sévères respiratoires était comparable entre les groupes (33,6% vs 30,6% ; NS).

Etude LIBERATE suivi 12 mois, (N=190)	Groupe ZEPHYR (N=128)
	Période J0 à M12
DM expectoré	2 (2%)
Migration de DM	3 (2%)
Retrait/remplacement de valve suite à un EI	28 interventions

Sur les 501 valves implantées chez 128 patients, 2 valves ont été expectorées chez 2 (2%) patients et 3 valves chez 3 (3%) patients ont migré durant le suivi de 12 mois.

Mortalité :

Durant la période de J0 à J45, il y a eu 4 (3,1%) décès dans le groupe ZEPHYR (liés à 3 pneumothorax et une insuffisance respiratoire) et aucun dans le groupe contrôle. A plus long terme (de 46 jours à 12 mois), 1 (0,8%) décès est survenu dans le groupe ZEPHYR et 1 (1,6%) dans le groupe contrôle.