

**Spirales endobronchiques RePneu® dans le
traitement de l'emphysème pulmonaire**

Avis du CEDIT

Février 2016

Alexandre Barna

Emmanuel Charpentier

Björn Fahlgren

Clément Taron-Brocard et Pierre Mutuon (internes de santé publique)

Pr. Loïc Guillevin

Table des matières

1. Aspects techniques.....	5
Le dispositif RePneu®.....	5
2. Aspects médicaux.....	7
2.1. L'emphysème pulmonaire.....	7
2.2. Dispositif RePneu® - analyse des données disponibles	8
2.2.1. Etudes cliniques	8
2.2.2. Séries de cas.....	11
2.2.3. Avis d'experts	13
3. Aspects médico-économiques	13
4. Aspects organisationnels.....	14
5. Discussion	14
6. Recommandations du CEDIT	15

Résumé

Le CEDIT a été saisi par le Pr. Hervé Mal (hôpital Bichat) pour évaluer l'intérêt des spirales endobronchiques dans la prise en charge de l'emphysème pulmonaire grave.

Aspects techniques : Le dispositif médical implantable RePneu® est constitué de spirales stériles en nitinol (alliage nickel/titane) qui reprennent une forme non rectiligne prédéterminée une fois placées dans les bronches et rétractent les voies aériennes en visant à rétablir les forces de tension au sein du parenchyme pulmonaire.

Aspects médicaux : Le dispositif RePneu® est en cours d'évaluation par la HAS. Il a fait l'objet de plusieurs études, avec en particulier trois essais cliniques. Aucun n'a comparé les spirales aux autres dispositifs endobronchiques (valves, etc.) ou à la chirurgie. Les essais REVOLENS et RESET plaident pour une efficacité du dispositif, mais le bénéfice clinique est peu important et plusieurs effets secondaires ont été observés. La population cible estimée par l'industriel est de 11-14 par million d'habitant, soit une prévalence d'environ 700 à 900 patients en France.

Aspects médico-économiques : Le prix catalogue annoncé par le fabricant est de 1 350€ par spirale. Un patient bénéficie habituellement de deux procédures fibroscopiques (soit deux lobes traités) pour mettre en place environ 20-30 spirales au total. L'essai clinique REVOLENS réalisé en France comporte une analyse médico-économique concluant à un rapport coût-efficacité très élevé (environ 790 000 US\$ / QALY) à un an. Cette étude prévoit un suivi à 5 ans qui permettra de préciser les résultats cliniques et les résultats d'efficience.

Aspects organisationnels : l'acte doit être réalisé au bloc opératoire, sous anesthésie générale ou sous sédation plus légère. Il se pratique au décours d'une fibroscopie bronchique sous contrôle scopique et dure environ 30 minutes.

Recommandations du CEDIT :

En attendant l'avis de la HAS, et compte tenu de la faible pertinence clinique des données disponibles en termes d'efficacité dans la population étudiée et d'un rapport coût efficacité à un an jugé excessif, le CEDIT ne recommande pas l'utilisation de ce dispositif dans des centres de l'AP-HP.

Executive Summary

The CEDIT, a hospital based HTA agency of the Paris University hospital (AP-HP) assessed the value of endobronchial spirals in the treatment of severe pulmonary emphysema.

Technical aspects: The RePneu® implantable medical device consists of sterile nitinol (nickel titanium alloy) spirals that adopt a predetermined shape (other than straight) once in place in the bronchi, thus retracting the airways while aiming to restore the tensile forces within the pulmonary parenchyma.

Medical aspects: The RePneu® device is under evaluation at the French National Authority for Health (HAS). It has been evaluated in several studies and in particular through three clinical trials. No trial has compared the spirals with other endobronchial devices (valves, etc.) or with surgery. The REVOLENS and RESET trials provided evidence in favor of its efficacy but the clinical benefit is modest and several side-effects have been detected. The target population has been estimated by the manufacturer between 11 and 14 per million inhabitants, in other words a prevalence of about 700 to 900 patients in France.

Economic aspects: The manufacturer's indicated list price is 1350€ per spiral. A patient usually undergo two fibroscopic procedures (two lobes treated) to put in place about 20-30 spirals in total. The REVOLENS clinical trial conducted in France comprises a health economic analysis concluding on a very high cost efficacy ratio (about 790 000 US\$ / QALY) after one year. This trial will follow the patients for 5 years, allowing thus to better describe the clinical and economic evaluation results.

Organizational aspects: the procedure has to be carried out in an operating department, under general anesthesia or lighter sedation. It is performed at the occasion of a bronchial fibroscopy under radiographic guidance and lasts roughly 30 minutes.

Recommendations of CEDIT : awaiting the assessment from the HAS, and taking into account the low level of clinical effectiveness in the studied population and a cost/efficacy ratio deemed excessive, the CEDIT does not recommend the use of this device in the AP-HP health care facilities.

Le CEDIT a été saisi par le Pr. Hervé Mal (hôpital Bichat) pour évaluer l'intérêt des spirales endobronchiques dans la prise en charge de l'emphysème pulmonaire grave.

Méthode de travail : pour cette évaluation, une rencontre avec l'entreprise PneumRx a eu lieu le 22 mai 2015. Une rencontre avec le Pr. Mal et le Dr. Marceau (Bichat) a eu lieu le 26 mai 2015. Une présentation en CEDIT plénier a eu lieu le 23 novembre 2015. Le secrétariat scientifique du CEDIT a effectué une revue de la littérature disponible jusqu'en janvier 2016 (afin d'attendre les résultats REVOLENS) et a fait appel à des experts du domaine.

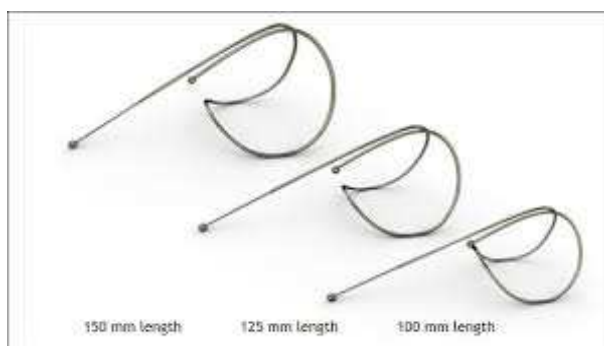
1. Aspects techniques

L'emphysème pulmonaire est une affection qui provoque une destruction du parenchyme pulmonaire et une distension thoracique. Dans les formes graves, une méthode thérapeutique appelée « réduction du volume pulmonaire » peut rétablir en partie la mécanique et l'efficacité respiratoire. Celle-ci peut être réalisée :

- par voie chirurgicale lors d'une thoracotomie ou d'une thoracoscopie (Cf. aspect médical)
- par voie mini-invasive lors d'une fibroscopie bronchique. Plusieurs méthodes ont été développées (Cf. aspect médical), l'une d'entre elles étant le système de spirales endobronchiques RePneu® du fabricant PneumRx®.

Le dispositif RePneu®

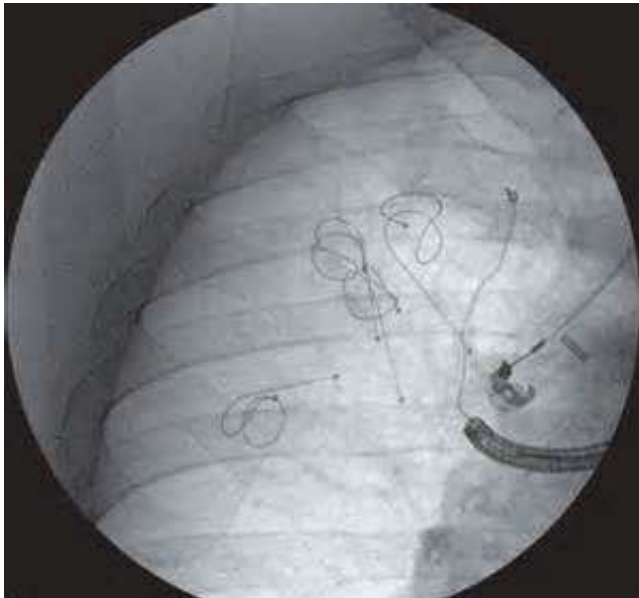
Le dispositif médical implantable RePneu® est constitué de spirales stériles en nitinol (alliage nickel/titane). Lors de l'implantation, elles sont contraintes en forme rectiligne, puis insérées dans les voies aériennes d'intérêt. Une fois en place, elles reprennent leur forme initiale en se repliant sur elles-mêmes et raccourcissent les voies aériennes en visant à rétablir les forces de tension au sein du parenchyme pulmonaire.



Dispositif médical RePneu®

Habituellement, le traitement porte sur un seul lobe par poumon (soit deux lobes par patient, au cours de deux interventions distinctes). Une dizaine de spirales sont nécessaires pour traiter un lobe, soit environ 20 spirales par patient, parfois jusqu'à 30. Chaque spirale est conditionnée séparément dans son propre emballage de protection à usage unique. Les spirales (disponibles en trois longueurs : 150, 125 et 100 mm) sont présentées par boîtes de 5 unités de même taille. Le système de pose est stérilisé par l'oxyde d'éthylène et la spirale est stérilisée par faisceau d'électrons.

L'implantation est réalisée au bloc opératoire, sous anesthésie générale, en présence d'un anesthésiste et sous contrôle scopique. Ces spirales sont implantées grâce à un système de pose à usage unique, constitué d'un cathéter, d'un fil-guide, d'une cartouche et d'une pince. Ce système de pose permet d'implanter l'ensemble des spirales d'un lobe (c'est-à-dire d'une procédure donnée).



Les spirales sont insérées dans le cadre d'une fibroscopie bronchique. Le fil-guide est introduit dans l'arbre bronchique et repéré par contrôle radioscopique. Il sert à mettre en place le cathéter. Les spirales sont alors chargées et implantées dans l'arbre bronchique, à distance de la plèvre, où elles reprennent alors une forme non rectiligne prédéterminée.

2. Aspects médicaux

Ce paragraphe rappelle la prise en charge actuelle de l'emphysème pulmonaire, avant d'analyser les données disponibles pour le dispositif RePneu® et sa place dans la stratégie thérapeutique par rapport aux alternatives.

2.1. L'emphysème pulmonaire

L'emphysème pulmonaire est une maladie respiratoire chronique en rapport avec les stades avancés de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Le parenchyme pulmonaire apparaît alors profondément remanié, avec la disparition progressive des septa alvéolaires et la formation de larges bulles d'air non fonctionnelles, constituant des espaces morts. Il en résulte une perte d'élasticité et une rétention d'air dans le parenchyme pulmonaire y compris en fin d'expiration. Le thorax apparaît alors distendu, avec une altération importante de la mécanique ventilatoire, des anomalies du rapport ventilation/perfusion et *in fine* de l'hématose.

La prise en charge repose d'abord sur l'arrêt du tabac, l'arrêt de l'exposition respiratoire aux polluants, la mise à jour des vaccinations contre la grippe et le pneumocoque, le maintien d'une activité physique et l'éducation thérapeutique. Selon le stade de la maladie, des bronchodilatateurs inhalés de courte et longue durée d'action, des glucocorticoïdes inhalés, la réhabilitation respiratoire et l'oxygénothérapie de longue durée peuvent être graduellement indiqués.

Ces traitements sont d'efficacité modérée en cas de BPCO sévère, compliquée de lésions d'emphysème pulmonaire. L'objectif est alors de réduire le volume pulmonaire, pour contribuer à restaurer une mécanique ventilatoire adaptée. Des traitements radicaux doivent être envisagés, tels la chirurgie lors d'une thoracotomie ou d'une thoracoscopie (lobectomie totale ou greffe pulmonaire). L'efficacité semble importante, au prix d'une morbidité induite également importante, en lien notamment avec des fuites d'air et des complications infectieuses survenant par ailleurs chez des patients sans réserve ventilatoire.

Plusieurs techniques alternatives ont été proposées dans une approche mini-invasive utilisant de dispositifs médicaux implantables dans le cadre de fibroscopie bronchique :

- Les spirales endobronchiques, qui font l'objet du présent avis ;
- Les valves endobronchiques autorisant un flux d'air unidirectionnel vers le hile, en expiration, pour créer une atélectasie locale en aval et diminuer le volume pulmonaire. Le parenchyme en regard n'est alors plus fonctionnel du tout. Cette technique a néanmoins déçu, du fait de l'existence de ventilations collatérales, ce qui remet en cause le principe même de ces dispositifs. Récemment, une étude réalisée avec la valve Zephyr® (étude BeLieVeR-HiFi) a montré des résultats favorables [1]. Par ailleurs, les résultats de l'étude STELVIO, apparemment aussi favorables à la valve Zephyr®, du

moins chez les patients sélectionnés sur l'absence de ventilation collatérale et au prix d'un risque non négligeable de pneumothorax, ont été présentés au congrès de l'American Thoracic Society (ATS) en mai 2015. Une troisième étude (TRANSFORM) à laquelle participent les CHU de Nice et de Grenoble ainsi que l'hôpital Bichat, inclut actuellement des patients.

- Les stents permettant d'aménager des fenêtres bronchiques et parenchymateuses (court-circuit d'air) et de diminuer la taille des zones emphysémateuses ;
- La vapeur *in situ* permettant de générer une réaction inflammatoire locale pour sténoser les voies aériennes d'intérêt.

Ces techniques sont toujours en cours de développement, à des phases différentes. Aucune n'est actuellement remboursée en France. Hormis les spirales et les valves, les autres techniques sont à des phases plus précoces de développement et sont exclues du champ de l'avis présent.

Le développement d'un gel biologique instillé dans les bronchioles, permettant d'affaïsser les zones traitées. Le développement de la technique est stoppé à cette heure, du fait des difficultés de la société.

2.2. Dispositif RePneu® - analyse des données disponibles

La recherche bibliographique réalisée dans PubMed en utilisant les mots clés « lung volume reduction », « coils » « emphysema » a permis de trouver 3 études comparatives et plusieurs séries de cas.

2.2.1. Etudes cliniques

L'étude clinique RESET [2] contrôlée, randomisée, ouverte, multicentrique, a comparé la sécurité, la faisabilité et l'efficacité des spirales endobronchiques (n=23) à la meilleure prise en charge médicale possible (n=24), chez des patients emphysémateux graves de plus de 35 ans, dans trois centres du Royaume Uni. Le critère de jugement principal était la différence sur le score respiratoire de Saint George (SGRQ) entre J0 et J90 (3 mois), évalué par des professionnels de santé en aveugle et analysé en intention de traitement.

A l'inclusion, la gravité des patients du groupe traitement était plus importante que celle du groupe contrôle, malgré une randomisation apparemment bien conduite.

Sur le plan de l'efficacité, le SGRQ a régressé de 8.11 points [-13.83 ; -2.39] dans le groupe traitement contre une progression de 0.25 [-5.58 ; 6.07], P-value=0.04 dans le groupe contrôle; le test de marche de 6 minutes (6MWT), le volume résiduel et le débit expiratoire de pointe (FEV1) ont également été améliorés dans le groupe spirales; la capacité pulmonaire totale et

l'échelle de dyspnée modifiée du Medical Research Council (mMRC) n'ont pas été significativement améliorés (voir tableau 1).

Six événements indésirables graves ont été rapportés dans la période de convalescence (J0-J30) dans le groupe traitement (2 pneumothorax, 2 exacerbations de BCPO et 2 infections respiratoires basses) contre 1 dans le groupe contrôle (1 exacerbation).

Tableau 1 Résultats étude RESET

	Spirales	Traitement habituel	p
Modification SGRQ	-8,11	+0,25	0,04
Capacité pulmonaire totale (L)	-0.24	-0.13	0.22
Volume résiduel (L)	-0.51	-0.20	0.03
Test de marche de 6 min (m)	51.15	-12.39	< 0.001
% de changement dans VEMS	14.19	3.57	0.03
Score de dyspnée mMRC	-0.24	-0.09	0.5

Cette étude suggère que l'implantation de spirales endobronchiques pourrait améliorer la qualité de vie des patients présentant un emphysème avancé associé à une hyperinflation pulmonaire. En revanche, deux pneumothorax ont été observés chez les 23 patients ayant bénéficié des spirales.

Les patients ayant reçu les spirales ont fait l'objet d'un suivi jusqu'à J360 (Zoumot, 2015). Ce suivi est détaillé dans le cadre du paragraphe 2.2.2.

L'étude REVOLENS [3], [4] contrôlée randomisée ouverte, réalisée dans 10 hôpitaux français et financée par le ministère de la Santé dans le cadre des projets STIC, a comparé, en France, l'efficacité des spirales endobronchiques à la prise en charge habituelle, chez des patients emphysémateux sévères. Le critère de jugement principal était l'amélioration d'au moins 54 m du score de marche de 6 minutes, mesuré 6 mois après l'inclusion, évalué par des professionnels de santé, en aveugle, en intention de traitement. Les critères de jugement secondaire étaient le test de marche de 6 min, la fonction pulmonaire (VEMS, CPT, VR...), la dyspnée (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale Score) et le questionnaire respiratoire de Saint-Georges évalués à 6 et 12 mois.

Cent patients avec emphysème grave ont été randomisés et inclus dans un groupe spirales (n=50) ou prise en charge standard (n=50). En ITT, 16 patients (36%) dans le groupe spirales contre 8 patients (18%) dans le groupe pris en charge classique ($p < 0,05$) ont vu une amélioration d'au moins 54 m du score de marche de 6 minutes.

Les critères secondaires sont tous améliorés dans le groupe spirale ($p < 0.05$) excepté pour le test de marche de 6 min à 12 mois.

Les événements indésirables apparus dans le groupe spirale sont des cas de pneumonie ($n=9$), de pneumothorax ($n=3$), d'hémoptysies ($n=1$), de douleurs thoraciques ($n=2$), de cause cardiovasculaire non précisée ($n=1$), de cause diverse ($n=8$) et inconnue ($n=1$). Pour tous ces événements, il n'y a pas de différence significative avec le groupe témoin. Il y a eu 4 décès dans le groupe spirales contre 3 dans le groupe témoin.

L'étude Revolens prévoit un suivi à 5 ans qui permettra de préciser les résultats cliniques et les résultats d'efficience.

Tableau 2 Résultats étude REVOLENS à 6 mois

	Spirales	Traitement habituel	p
Test de marche de 6 minutes > 54 m à 6 mois N (%)	18 (36)	9 (18)	0.03
Augmentation du test de marche de 6 minutes (en mètre) à 6 mois	18	-3	0.06
Variation relative du VEMS (%)	9	-3	0.001
Variation relative de la capacité pulmonaire totale (%)	15	5	0.01
Variation relative du volume résiduel (%)	-9	-2	0.009
Modified Medical Research Council Dyspnea Scale Score	-0.5	-0.1	0.01
SGRQ	-11.1	2.3	<0.001

Tableau 3 Résultats étude REVOLENS à 12 mois

	Spirales	Traitement habituel	p
Augmentation du test de marche de 6 minutes (en mètres)	-2	-23	0.12
Variation relative du VEMS (%)	8	-3	0.002
Variation relative de la capacité pulmonaire totale (%)	14	4	0.02
Variation relative du volume résiduel (%)	-9	-2	0.003
Modified Medical Research Council Dyspnea Scale Score	-0.5	-0.1	0.02

SGRQ	-9.1	1.5	<0.001
------	------	-----	--------

Une troisième étude clinique, RENEW [5], contrôlée, randomisée, ouverte et multicentrique de phase III, non encore publiée, compare l'efficacité des spirales endobronchiques à la meilleure prise en charge médicale possible, chez 315 patients emphysémateux graves de plus de 35 ans, dans 29 centres principalement aux Etats-Unis (deux centres français : Nice et Reims). Le critère de jugement principal était la différence de modification moyenne du test de marche de 6 minutes entre J0 et M12 entre les deux groupes, évalué par des professionnels de santé en aveugle et en intention de traitement. L'entreprise avait annoncé mi-décembre des résultats positifs, avec une distance parcourue supérieure dans le groupe spirales. Les données seront présentées au congrès de l'American Thoracic Society (ATS) en mai 2016 à San Francisco, puis soumises pour publication.

2.2.2. Séries de cas

Une série de cas a été publiée par Herth et al. [6] L'objectif principal était d'évaluer la sécurité et la faisabilité de la technique chez des patients de plus de 35 ans présentant un emphysème pulmonaire sévère, homogène ou hétérogène. Entre janvier 2008 et mars 2009, 11 patients ont été implantés, au cours de 21 procédures au total, sous anesthésie générale (4,9 coils par procédure). Les patients ont été suivis entre 7 et 11 mois, et 33 effets indésirables ont été rapportés, dont 19 considérés comme imputables à la procédure ou aux dispositifs implantés. Aucun de ces 33 évènements n'a été considéré comme étant sévère et aucun pneumothorax n'a été rapporté. L'étude n'était pas dimensionnée pour démontrer une efficacité de la technique, mais des améliorations cliniques ont été observées chez les patients présentant un emphysème hétérogène.

Une autre série a été publiée par Slebos et al. [7] L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité, la sécurité et la faisabilité de la technique chez des patients de plus de 35 ans présentant un emphysème pulmonaire sévère, uniquement hétérogène. Entre avril 2009 et mars 2010, 16 patients ont été implantés, au cours de 28 procédures au total, sous anesthésie générale. En moyenne, 9.3 coils ont été implantés lors de chaque procédure. Quatorze patients ont été suivis jusqu'à six mois. Au décours immédiat de la procédure, un pneumothorax a été rapporté, ainsi que douze hémoptysies et quatre douleurs thoraciques. Quatorze exacerbations de BPCO ont été enregistrées au cours des six mois de suivi. Aucun décès n'a été enregistré au cours du suivi. Entre T0 et M6, le SGRQ a progressé de -14.9 ± 12.1 points, P-value < 0.001 et le 6MWT a augmenté de $+84.4 \pm 73.4$ m P-value < 0.001. Les résultats spirométriques ont été également améliorés. Selon le critère de jugement, une dizaine de patients ont répondu au traitement (évolution supérieure à la différence minimale cliniquement pertinente).

Une troisième série a été publiée par Kontogianni et al. [8] L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité, la sécurité et la faisabilité de la technique chez des patients de plus de 35 ans présentant un emphysème pulmonaire sévère hétérogène et non éligibles à la pose de valves (présence d'une ventilation collatérale en lien avec des scissures pulmonaires incomplètes). Entre septembre 2011 et mars 2013, 26 patients ayant un emphysème ont été implantés, tous unilatéralement, au cours de 26 procédures au total, sous anesthésie générale. Vingt-deux patients ont été suivis jusqu'à J180. Quatorze patients ont présenté des complications, dont au total 6 hémorragies de faible abondance, 7 exacerbations de BPCO et 2 pneumothorax. Entre J0 et J180, le FEV1 a augmenté de 0.04 ± 0.12 litres, et son augmentation a dépassé la MCID pour 9 patients sur 21 et le 6MWT a augmenté de 32 ± 60 m. Les bénéfices observés de la technique étaient maximales à J90, avant de décroître.

Une dernière série a été publiée par Deslee et al. [9] L'objectif principal était de caractériser l'efficacité, la sécurité et la faisabilité de la technique chez des patients de plus de 35 ans présentant un emphysème pulmonaire sévère. Entre décembre 2009 et octobre 2011, 60 patients ont été implantés, au cours de 115 procédures au total sous anesthésie générale avec 10 coils par procédure en médiane, et suivis jusqu'à 12 mois. Sur le plan de la sécurité, 7 exacerbations de BPCO, 6 pneumonies, 4 pneumothorax et 1 hémoptysie ont été rapportés entre J0 et J30. Aucun décès n'a été rapporté. Concernant l'efficacité, entre J0 et J360, le SGRQ a évolué de -11.1 ± 13.3 points, $P\text{-value} < 0.001$. Les autres critères, notamment de qualité de vie et spirométriques ont également évolué favorablement.

Une première étude de cohorte a été publiée par Klooster et al. [10] L'objectif principal était de caractériser l'efficacité et la sécurité de la technique chez les patients de plus de 35 ans présentant un emphysème pulmonaire sévère homogène. Entre novembre 2011 et juillet 2012, 10 patients ont été inclus au cours de 20 procédures, avec en médiane 11 coils implantés par procédure, et suivis jusqu'à 6 mois. Un certain nombre d'effets indésirables ont été observés : 1 pneumothorax et 2 exacerbations de BPCO (aucun décès, aucune pneumopathie). Entre J0 et M6, le test de marche de 6 minutes était significativement amélioré: 350 VS 289m, $P\text{-value} = 0.005$, avec environ 70% de patients répondeurs.

Une deuxième étude de cohorte a été publiée par Hartman et al. [11] L'objectif principal était d'actualiser les résultats du suivi des patients inclus dans les deux séries de cas précédentes (Chest 2012 et Thorax 2014), pour caractériser l'efficacité et la sécurité de la technique à moyen terme, jusqu'à 3 ans après l'implantation. Sur les 38 patients inclus, 22 ont été suivis à 3 ans. Sur le plan de la sécurité, 6 décès, 2 pneumothorax, 19 pneumonies, 36 exacerbations de BPCO et 1 hémoptysie ont eu lieu entre J0 et A3. Sur le plan de l'efficacité, à 1 an de suivi, les patients étaient toujours améliorés sur les critères cliniques (mMRC, 6MWT, SGRQ), sans amélioration franche des EFR ; à plus long-terme, le bénéfice avait tendance à décroître et

aucun gain moyen n'a été mis en évidence entre l'état à 3 ans et l'inclusion, sauf pour la mMRC (-0.5 (-3 à +1), P-value=0.04).

Une dernière étude de cohorte a été publiée par Zoumot et al. [12] L'objectif principal était d'actualiser les résultats du suivi des patients inclus dans l'essai clinique RESET (Cf. paragraphe 2.2.1.), pour caractériser l'efficacité et la sécurité de la technique à moyen terme, jusqu'à un an après l'implantation. Chez les 45 patients inclus (après la fin de l'essai clinique, les patients du bras contrôle ont également bénéficié de la technique), 37 ont été suivis à un an. En termes d'efficacité, le SGRQ a progressé en moyenne de -6.1 ± 14.0 points par rapport à l'état de base, P-value = 0.01. Les autres critères restaient également améliorés à un an, avec toutefois une diminution du bénéfice clinique au fil du temps. Quatorze effets indésirables graves ont eu lieu dans les 30 jours suivant le traitement (1 pneumonie, 4 exacerbations de BPCO, 5 pneumothorax, 3 infections respiratoires basses et 1 douleur thoracique), et 12 entre J31 et J360.

2.2.3. Avis d'experts

La technologie présenterait un intérêt important, notamment en offrant une alternative à la chirurgie de réduction de volume pulmonaire, associée à une importante morbi-mortalité.

Les patients susceptibles de bénéficier d'une amélioration fonctionnelle grâce aux spirales endobronchiques ne seraient par ailleurs pas les mêmes que les patients relevant d'une indication par valve endobronchique.

3. Aspects médico-économiques

Le prix catalogue annoncé par le fabricant est de 1 350€ par spirale. Un patient bénéficie habituellement de deux procédures (soit deux lobes traités) pour environ 20-30 spirales au total. L'essai clinique REVOLENS comporte une analyse médico-économique. Il s'agit d'une étude coût-utilité évaluant le coût par année de vie gagnée ajustée sur la qualité de vie et prenant en compte les ressources hospitalières et non hospitalières. Le coût moyen par patient au bout d'un an de suivi est de 53 821US\$ dans le bras spirales contre 5 912 US\$ ($p < 0.001$). Le rapport coût utilité incrémental est de 782 598 US\$/QALY. L'étude Revolens prévoit un suivi à 5 ans qui permettra de préciser les résultats cliniques et les résultats d'efficience

Pour comparaison, la société Pulmonx facture une valve Zephyr® environ 1 750 euros et il faut en mettre trois à cinq par patients, soit un coût moyen d'environ 8 500 euros par patient.

4. Aspects organisationnels

L'indication de réduction du volume pulmonaire par voie bronchoscopique est posée sur des critères relevant de la pratique clinique quotidienne : examen clinique, épreuves fonctionnelles respiratoires et scannographie thoracique.

L'acte peut être réalisé sous anesthésie générale ou sous sédation plus légère. En France, il n'est réalisé que sous anesthésie générale. Il nécessite donc un créneau de bloc opératoire, la présence d'un anesthésiste, et la disponibilité d'un appareil de radioscopie.

L'acte est considéré comme relativement simple, avec une courbe d'apprentissage décrite comme rapide. Il existe par ailleurs un diplôme interuniversitaire de pneumologie interventionnelle. La formation des nouveaux centres pourrait être assurée par l'industriel et les centres déjà expérimentés.

L'acte dure entre 30 minutes et une heure et permet de traiter un lobe d'un poumon. Dans la plupart des cas, il est prévu de traiter un lobe du poumon controlatéral, habituellement un mois après.

L'industriel estime la population cible à environ 11-14 / millions d'habitants dans le monde.

L'expérience clinique mondiale commence à être importante, avec plusieurs milliers de patients déjà implantés, notamment en Allemagne et en Suisse, sans que ceux-ci aient donné lieu à des publications de grande ampleur.

5. Discussion

Les spirales endobronchiques sont une technique mini-invasive de réduction du volume pulmonaire dont la place (en termes de population cible pouvant bénéficier le plus du traitement et en termes de stratégie par rapport aux alternatives) reste encore à définir. Il n'existe aucune publication comparant les différentes techniques entre elles, ou à l'alternative chirurgicale.

Les alternatives aux spirales endobronchiques ne sont pas satisfaisantes en l'état :

- La chirurgie est réservée aux patients les plus sévères, du fait d'une importante morbi-mortalité ;
- Les valves ont fait l'objet d'une attente importante mais ont en partie déçu, du fait de l'existence de temps en temps de ventilations collatérales entre les lobes, qui les prive alors d'effet. D'après les experts, les patients ayant une indication pour l'implantation des spirales ne sont pas identiques à ceux ayant une indication pour les valves. Spirales et valves ne sont donc pas des alternatives superposables car s'adressant à des patients parfois différents.

Les données médicales disponibles pour les spirales montrent une supériorité par rapport à la prise en charge habituelle de ces patients mais la pertinence clinique de ce gain ne semble pas importante dans la population étudiée (le gain n'a été que de 0,06 QALY lors du suivi à 1 an dans l'étude Revolens). Un suivi plus prolongé de ces patients serait nécessaire afin de vérifier le maintien du bénéfice au plus long terme. Par ailleurs, il est possible que l'état de gravité des patients à qui cette technique a été proposée (les deux groupes ont perdu une moyenne de 20 mètres entre 6 et 12 mois au test de marche) ait contribué à la modestie des résultats observés.

L'analyse économique réalisée dans le cadre de l'étude Revolens retrouve un rapport coût-efficacité défavorable, en tout cas au regard des seuils utilisés en Angleterre par le NICE (entre 20 000 et 30 000 £ par QALY), voire aux Etats-Unis (environ 100 000 \$ par QALY). Ce rapport défavorable à un an est généré par le coût important du dispositif, qui intervient en totalité au début, mais aussi par la faiblesse de son efficacité par rapport à la prise en charge habituelle de ces patients (Cf. supra). Une baisse du prix d'acquisition du dispositif, associée à un éventuel maintien de l'efficacité à plus long terme (meilleure définition de la population cible) pourrait faire baisser le rapport coût-efficacité de ce dispositif. L'étude Revolens prévoit un suivi à 5 ans qui permettra de préciser les résultats cliniques et les résultats d'efficience

Le dossier RePneu® est en cours d'évaluation par la HAS.

6. Recommandations du CEDIT

En attendant l'avis de la HAS, et compte tenu de la faible pertinence clinique des données disponibles en termes d'efficacité dans la population étudiée et d'un rapport coût-efficacité à un an jugé excessif, le CEDIT ne recommande pas l'utilisation de ce dispositif dans des centres de l'AP-HP.

Bibliographie

1. Davey C, Zoumot Z et al. Bronchoscopic lung volume reduction. *Lancet*, 2015
2. Shah PL, Zoumot Z et al. Endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (RESET): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2013 May;1(3):233-40
3. Deslee G, Barbe C et al. Cost-effectiveness of lung volume reduction coil treatment in emphysema. STIC REVOLENS. *Rev Mal Respir*. 2012 Nov;29(9):1157-64
4. Deslée G, Mal H. et al. Lung Volume Reduction Coil Treatment vs Usual Care in Patients With Severe Emphysema: The REVOLENS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Jan 12;315(2):175-184
5. Non encore publiée
6. Herth FJ, Eberhard R et al. Bronchoscopic lung volume reduction with a dedicated coil: a clinical pilot study. *Ther Adv Respir Dis*. 2010 Aug;4(4):225-31.
7. Slebos DJ, Klooster K et al. Bronchoscopic lung volume reduction coil treatment of patients with severe heterogeneous emphysema. *Chest*. 2012 Sep;142(3):574-82.
8. Kontogianni K, Gerovasili V et al. Effectiveness of endobronchial coil treatment for lung volume reduction in patients with severe heterogeneous emphysema and bilateral incomplete fissures: a six-month follow-up. *Respiration*. 2014;88(1):52-60
9. Deslee G, Klooster K et al. Lung volume reduction coil treatment for patients with severe emphysema: a European multicentre trial. *Thorax*. 2014 Nov;69(11):980-6
10. Klooster K, Ten Hacken NH et al. Lung volume reduction coil treatment in chronic obstructive pulmonary disease patients with homogeneous emphysema: a prospective feasibility trial. *Respiration*. 2014;88(2):116-25.
11. Hartman JE, Klooster K et al. Long-term follow-up after bronchoscopic lung volume reduction treatment with coils in patients with severe emphysema. *Respirology*. 2015 Feb;20(2):319-26
12. Zoumot Z, Kemp SV, et al. (2015) Endobronchial Coils for Severe Emphysema Are Effective Up to 12 Months following Treatment: Medium Term and Cross-Over Results from a Randomised Controlled Trial. *PLoS ONE* 10(4): e0122656. doi:10.1371/journal.pone.0122656