

**AVIS SUR LES  
DISPOSITIFS  
MÉDICAUX****LEVEEN****Electrodes aiguilles de radiofréquence**

Modification des conditions d'inscription

**Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 21 septembre 2021**

Faisant suite à l'examen du 7 septembre 2021, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 21 septembre 2021.

**Demandeur** : BOSTON SCIENTIFIC SAS (France)**Fabricant** : BOSTON SCIENTIFIC CORPORATION (USA)Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).

## L'essentiel

<b>Indications retenues</b>	Traitement des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC) primitifs présentant des tumeurs broncho-pulmonaires de taille $\leq 3$ cm de stade IA en cas de non-éligibilité à la chirurgie et à la radiothérapie stéréotaxique.  Traitement des métastases broncho-pulmonaires de taille $\leq 3$ cm et en nombre limité ( $<5$ ) en cas de non-éligibilité à la chirurgie
<b>Service attendu (SA)</b>	<b>Suffisant</b>
<b>Comparateurs retenus</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Dans l'indication retenue relative au CBNPC primitif : absence de traitement</li><li>- Dans l'indication relative aux métastases broncho-pulmonaires : radiothérapie stéréotaxique</li></ul>
<b>Amélioration du Service attendu (ASA)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Dans l'indication retenue relative au CBNPC primitif : <b>ASA de niveau II</b> par rapport à l'absence de traitement</li><li>- Dans l'indication retenue relative aux métastases broncho-pulmonaires : <b>ASA de niveau IV</b> par rapport à la radiothérapie stéréotaxique</li></ul>
<b>Type d'inscription</b>	Nom de marque
<b>Durée d'inscription</b>	5 ans

<p><b>Données analysées</b></p>	<p><b>Cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC) primitifs et métastases broncho-pulmonaires</b></p> <p>Données non spécifiques : deux méta-analyses</p> <p>Données spécifiques : une étude monocentrique avec collecte rétrospective des données de faible niveau de preuve (79 patients, soit 129 tumeurs pulmonaires avec un suivi médian de 14 mois).</p> <p><b>Cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC) primitifs</b></p> <p>Données non spécifiques : treize évaluations technologiques, recommandations professionnelles et consensus d'experts et une méta-analyse</p> <p>Données spécifiques : une étude prospective multicentrique non comparative (42 patients inclus, 36 éligibles, 32 évaluables dont 27 pour le critère principal et suivis jusqu'à 3 ans).</p> <p><b>Métastases broncho-pulmonaires</b></p> <p>Données non spécifiques : cinq évaluations technologiques, recommandations professionnelles et consensus non spécifiques, une méta-analyse non spécifique, une étude non spécifique multicentrique, à collecte des données prospective et ayant inclus majoritairement des électrodes LEVEEN</p> <p>Données spécifiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Une étude multicentrique avec collecte rétrospective des données (53 patients inclus, soit 100 métastases, avec un suivi médian de 61 mois)</li> <li>- Deux études monocentriques avec collecte rétrospective des données à faible nombres de patients inclus (27 patients soit 66 métastases avec suivi médian de 21,3 mois et 29 patients soit 47 métastases, avec un suivi moyen de 50 mois).</li> </ul>
<p><b>Éléments conditionnant le Service attendu (SA)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Spécifications techniques</b></li> <li>– <b>Modalités de prescription et d'utilisation</b></li> </ul>	<p>Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.</p> <p>Celles mentionnées au <a href="#">chapitre 5.2</a>.</p>
<p><b>Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription</b></p>	<p>Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.</p>
<p><b>Population cible</b></p>	<p>La population susceptible d'être traitée par LEVEEN seraient au maximum de 1000 patients par an pour l'indication retenue relative au CBNPC</p>

et au maximum de 1600 patients par an dans l'indication retenue relative aux métastases bronchopulmonaires. À titre informatif, les données relatives aux séjours des patients traités pour cancers pulmonaires au titre de l'année 2020 sont à prendre en compte avec précaution compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID-19.

Avis 1 définitif

# Sommaire

---

<b>1. Objet de la demande</b>	<b>5</b>
1.1 Qualification de la demande	5
1.2 Modèles et références	5
1.3 Conditionnement	5
1.4 Revendications du demandeur	6
<b>2. Historique du remboursement</b>	<b>6</b>
<b>3. Caractéristiques du produit</b>	<b>7</b>
3.1 Marquage CE	7
3.2 Description	7
3.3 Fonctions assurées	7
3.4 Acte associé	8
<b>4. Service attendu (SA)</b>	<b>11</b>
4.1 Intérêt du produit	11
4.2 Intérêt de santé publique	30
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	31
<b>5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)</b>	<b>31</b>
5.1 Spécifications techniques minimales	31
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	31
<b>6. Amélioration du Service attendu (ASA)</b>	<b>31</b>
6.1 Comparateurs retenus	31
6.2 Niveaux d'ASA	31
<b>7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription</b>	<b>32</b>
<b>8. Durée d'inscription proposée</b>	<b>33</b>
<b>9. Population cible</b>	<b>33</b>
<b>Annexes</b>	<b>33</b>

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – septembre 2021

# 1. Objet de la demande

## 1.1 Qualification de la demande

Demande de modification des conditions 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).

La demande de modification d'inscription porte sur une extension des indications dans le traitement des tumeurs broncho-pulmonaires.

## 1.2 Modèles et références

Les références retenues sont les références de LEVEN déjà inscrites à la LPPR.

Tableau 1 : modèles et références faisant l'objet de la demande

Électrodes Aiguille	Références	Diamètre de l'électrode déployée (cm)	Longueur Canule (cm)
LEVEEN STANDARD	M001262170	5,0	25
	M001262160	5,0	15
	M001262310	4,0	25
	M001262130	4,0	15
	M001262150	3,5	25
	M001262030	3,5	15
	M001262020	3,5	12
	M001262050	3,0	15
	M001262040	3,0	12
LEVEEN COACCESS	M001262240	4,0	15
	M001262230	3,5	15
	M001262220	3,0	15
LEVEEN SUPERSLIM	M001262290	3,0	25
	M001262280	3,0	15
	M001262270	2,0	25
	M001262260	2,0	15

## 1.3 Conditionnement

Unitaire.

## 1.4 Revendications du demandeur

### 1.4.1 Indication(s) revendiquée(s)

La demande de modification des conditions d'inscription concerne les indications suivantes :

« *Traitement des tumeurs broncho-pulmonaires de taille  $\leq 3$  cm, primitives (stade IA) en cas de non-éligibilité à la chirurgie ou à la radiothérapie stéréotaxique, et secondaires, en cas de non-éligibilité à la chirurgie :*

- *Contre-indication à la chirurgie,*
- *Patients présentant plusieurs facteurs de comorbidité,*
- *Refus du patient »*

Contre-indications : Lésions pulmonaires situées à une distance inférieure à 1 cm du hile, des vaisseaux pulmonaires, des bronches principales, de l'œsophage ou de la trachée.

### 1.4.2 Comparateur revendiqué

« *Résection chirurgicale pulmonaire* »

### 1.4.3 ASA revendiquée

« *ASA revendiquée de niveau II (Amélioration importante)* »

## 2. Historique du remboursement

LEVEEN a été évalué pour la première fois par la Commission en date du 23/04/2019<sup>1</sup>. La Commission avait émis un avis favorable quant à son inscription dans le traitement de petites tumeurs du rein T1a ( $\leq 3$  cm) pour les situations où la chirurgie est à haut risque : contre-indication à la chirurgie ; patients présentant plusieurs facteurs de comorbidité ; certaines situations de cancer du rein héréditaire avec des tumeurs multiples de volume limité situations impératives (rein unique ou insuffisance rénale pré-existante) avec risque d'insuffisance rénale terminale après néphrectomie partielle. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté<sup>2</sup> du 19/02/2020 (Journal officiel du 21/02/2020) : SYSTÈME D'ABLATION PAR RADIOFRÉQUENCE DE TUMEUR REIN, ÉLECTRODE, BOSTON, LEVEEN, (code LPP 5356180).

Il s'agit de la première demande concernant le traitement des tumeurs broncho-pulmonaires.

<sup>1</sup> Avis de la Commission du 23/04/2019 relatif à LEVEEN, électrodes aiguilles de radiofréquence. HAS; 2019. <http://www.has-sante.fr>

<sup>2</sup> Arrêté du 19/02/2020 relatif à l'inscription de LEVEEN de la société BOSTON au chapitre 3.2 du titre 5 de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 21/02/2020. <http://www.legifrance.gouv.fr> [consulté le 07/09/2021]

## 3. Caractéristiques du produit

### 3.1 Marquage CE

Classe IIb, notification par BSI Group The Netherlands B.V. (n°2797), Pays-Bas.

### 3.2 Description

Les électrodes aiguilles pour ablation par radiofréquence (RFA) sont composées d'une aiguille isolée électriquement et d'une extrémité non isolée. L'électrode aiguille est reliée au générateur de radiofréquence RF 3000 par un câble.

Les électrodes aiguilles de la gamme LEVEEN ont une forme de parapluie afin de favoriser la pénétration de la lésion et stabiliser le positionnement de la sonde. Trois types d'électrodes aiguilles sont proposées. Il s'agit des mêmes électrodes que celles inscrites à la LPPR :

- Électrodes aiguilles LEVEEN STANDARD
- Électrodes aiguilles LEVEEN SUPERSLIM

Elles ont la particularité de présenter un petit diamètre externe (électrode non déployée). Par exemple, pour la forme de diamètre de l'électrode déployée 3 cm et de longueur 15 cm, les électrodes aiguilles de LEVEEN SUPERSLIM sont plus fines avec un diamètre externe de 1,47 mm (17G) versus un diamètre externe de 1,83 mm (15 G) pour les électrodes aiguilles LEVEEN STANDARD.

- Électrodes aiguilles LEVEEN COACCESS

Le système d'électrode aiguille LEVEEN COACCESS se compose d'un kit d'introduction (canule isolée avec un stylet de verrouillage) et d'une électrode (réseau avec poignée de déploiement intégrée). L'électrode est conçue pour une mise en place coaxiale dans la canule isolée. Le système coaxial peut être utilisé pour la cartographie pré-procédurale des lésions. L'ensemble d'introducteur et canule est compatible avec la plupart des dispositifs de biopsie pour tissus mous, permettant d'éviter une 2<sup>ème</sup> perforation pour le prélèvement de la biopsie.

Les électrodes aiguilles LEVEEN sont constituées de matériaux incompatibles avec les aimants d'imagerie par résonance magnétique (IRM) et ne doivent pas être utilisées dans une salle d'imagerie par résonance magnétique.

### 3.3 Fonctions assurées

La radiofréquence est une technique de thermo-ablation.

Le courant électrique délivré par l'électrode entraîne l'augmentation de température des tissus environnants au-delà de 50°C, les protéines se dénaturent jusqu'à l'ablation totale du tissu cible. La quantité d'énergie nécessaire pour atteindre une dissection totale et une coagulation dépend du volume de tissu à traiter et de l'effet de dissipation de la chaleur du réseau vasculaire local. Pour atteindre cette dissection du tissu, la puissance de sortie et la durée du traitement peuvent être contrôlées et réglées par le médecin. Les algorithmes applicables à chaque taille de réseau sont fournis uniquement en tant que guides de traitement. Le générateur RF 3000 utilise une mesure directe de réaction d'impédance provenant des tissus cibles pour surveiller la progression de l'ablation.

Pour la gamme LEVEEN, l'ablation débute à l'extrémité des baleines en progressant entre et en dehors des baleines. La géométrie de l'aiguille permet d'obtenir des zones d'ablation sphériques.

### 3.4 Acte associé

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

#### Libellés des actes proposés par la commission :

« Destruction de tumeur broncho-pulmonaire par radiofréquence par voie transcutanée avec guidage scanographique. »

Remarque : Les électrodes aiguilles LEVEEN étant incompatibles avec l'IRM, le guidage remnographique [IRM] » n'est pas réalisable. Le guidage radiologique n'est pas proposé par la commission (y compris en cas de disponibilité d'un CBCT 3D, aucune donnée n'étant disponible dans les études retenues).

Tableau 2 : extrait de la CCAM version 67 applicable au 26/04/2021 [consulté le 07/09/2021]

Code	Libellé de l'acte
HLNM001	<p>Destruction de tumeur hépatique par radiofréquence, par voie transcutanée avec guidage échographique</p> <p>Indication : carcinome hépatocellulaire =&lt; à 5 cm et métastases =&lt; à 3 cm à l'exclusion de lésion proche du hile car risque de sténose</p> <p>Formation : spécifique à cet acte en plus de la formation initiale ; radiologue, gastroentérologue, chirurgien, après formation spécifique, peuvent faire cette intervention</p> <p>Environnement : spécifique ; équipe pluridisciplinaire pour décision et suivi des complications ; environnement spécifique chirurgical à proximité</p> <p>Anesthésie (ZZLP025)</p>
HLNK001	<p>Destruction de tumeur hépatique par radiofréquence, par voie transcutanée avec guidage scanographique</p> <p>Indication : carcinome hépatocellulaire =&lt; à 5 cm et métastases =&lt; à 3 cm lorsque la tumeur n'est pas repérée par échographie et est spontanément visible par scanographie à l'exclusion de lésion proche du hile car risque de sténose</p> <p>Formation : spécifique à cet acte en plus de la formation initiale ; radiologue, gastroentérologue, chirurgien, après formation spécifique, peuvent faire cette intervention</p> <p>Environnement : spécifique ; équipe pluridisciplinaire pour décision et suivi des complications ; environnement spécifique chirurgical à proximité</p> <p>Anesthésie</p>
HLNC003	<p>Destruction de tumeur hépatique avec courant de radiofréquence, par coelioscopie</p> <p>Indication : tumeur maligne du foie ; en complément d'une hépatectomie ou isolément sur lésion non résécable</p> <p>Formation : chirurgien formé à la chirurgie hépatobiliaire ; médecin ou chirurgien formé aux techniques de destruction par méthodes physiques</p> <p>Environnement : discussion des indications et de la réalisation en équipe multidisciplinaire</p> <p>Recueil prospectif de données : nécessaire</p> <p>Anesthésie (GELE001, ZZQA002, ZZQA003)</p>
HLNA007	<p>Destruction de tumeur hépatique avec courant de radiofréquence, par laparotomie</p>



	<p>Indication : tumeur maligne du foie ; en complément d'une hépatectomie ou isolément sur lésion non résécable</p> <p>Formation : chirurgien formé à la chirurgie hépatobiliaire ; médecin ou chirurgien formé aux techniques de destruction par méthodes physiques</p> <p>Environnement : discussion des indications et de la réalisation en équipe multidisciplinaire</p> <p>Recueil prospectif de données : nécessaire</p> <p>Anesthésie</p>
JANH798 [A]	<p>Destruction de tumeur rénale par radiofréquence, par voie transcutanée avec guidage scanographique</p> <p>Indication : conforme aux indications figurant dans l'avis relatif au dispositif médical émis par la commission de la Haute Autorité de santé mentionnée à l'article L.165 - 1 du code de la sécurité sociale ; la sélection des patients éligibles à l'intervention nécessite une concertation pluridisciplinaire comprenant au minimum un urologue et un radiologue, la participation complémentaire d'un oncologue médical et d'un anesthésiste pouvant être nécessaire afin de discuter l'ensemble de la stratégie thérapeutique</p> <p>Environnement : établissement disposant d'un plateau technique de radiologie interventionnelle équipé de matériel d'anesthésie et de réanimation permettant la prise en charge d'une complication et également la réalisation d'une intervention sous anesthésie générale</p> <p>Facturation : le tarif prend en compte le guidage scanographique. Le guidage scanographique inclut un complément échographique éventuel</p>

### Décision de mise en œuvre :

- Une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) préalable est nécessaire. L'équipe pluridisciplinaire associe au minimum un radiologue, un pneumo-oncologue ou un oncologue médical à orientation pneumologie, pour discuter de l'ensemble de la stratégie thérapeutique. Un chirurgien thoracique doit également être impliqué pour la décision d'inopérabilité. La discussion avec l'anesthésiste peut être réalisée en deuxième temps lorsque la décision de RFA a été validée en RCP.
- Le bilan récent d'imagerie préopératoire doit être mis en œuvre (idéalement 2 mois maximum avant intervention). Il doit préciser le nombre, la nature, la taille, la localisation de la (ou des) tumeur(s) pulmonaire(s) à traiter, l'éventuelle présence d'adénomégalias médiastinales. Le scanner thoracique est l'examen de référence. La voie d'abord est choisie en fonction du matériel utilisé (électrode droite ou déployable) et des structures à éviter ou à protéger.
- Une évaluation de la fonction respiratoire doit être réalisée pour tous les patients pour la discussion d'opérabilité fonctionnelle.
- Un bilan d'hémostase est aussi effectué.

Avant l'intervention, le patient est vu en consultation par le radiologue interventionnel pour lui expliquer le déroulement du geste, les complications éventuelles, le suivi post-opératoire et par l'anesthésiste. Une feuille d'information et de consentement lui est remise. Chez les patients insuffisants respiratoires une préparation spécifique est effectuée (bilan pneumologique, kinésithérapie respiratoire préopératoire).

### Plateau technique :

Les procédures d'ablation par radiofréquence se déroulent en salle de radiologie interventionnelle avec un plateau technique adapté (comportant un scanner et une table de vasculaire), et avec une équipe pluridisciplinaire dédiée. La salle de radiologie interventionnelle doit permettre d'accueillir le matériel radiologique, le matériel d'anesthésie et de réanimation, du matériel d'échographie, du matériel chirurgical ou endoscopique, des moyens de radioprotection et des réserves de matériel (dissection au CO2, matériel de drainage). La salle de radiologie interventionnelle doit également être équipée de matériel

d'anesthésie et de réanimation permettant la prise en charge d'une complication, notamment vasculaire, et également la réalisation d'une intervention sous anesthésie générale.

### Type d'anesthésie :

La thermo-ablation s'effectue sous anesthésie générale.

D'après les recommandations du NICE<sup>3</sup>, la procédure pourrait également être réalisée sous anesthésie locale avec sédation consciente (anesthésie péridurale thoracique), en fonction des antécédents ou de la morphologie du patient.

### Voie d'abord et guidage :

Le système est utilisé par voie transcutanée. La procédure est effectuée sous guidage scanographique par tomodensitométrie (TDM) qui est actuellement l'outil de choix pour le repérage et le contrôle per-procédural. Lorsque le guidage est gêné par les mouvements respiratoires des patients, le positionnement de l'électrode de radiofréquence est effectué sous apnée artificielle ou en utilisant la jet-ventilation à haute fréquence. En fin de geste, la TDM permet de détecter les complications immédiates avant le transfert du patient en salle de réveil.

### Mode opératoire :

Le traitement complet est réalisé au cours d'une même procédure. Le traitement se déroule dans le bloc opératoire de radiologie avec une équipe d'anesthésie : le patient a été au préalable préparé (toilette bétadinée, à jeun depuis plus de six heures), puis il est endormi et positionné de façon variable en fonction de la trajectoire choisie pour le matériel de radiofréquence (décubitus dorsal, latéral ou procubitus). La procédure d'ablation se déroule sous anesthésie générale, dans un bloc de radiologie équipé d'un scanner ou d'une table capteurs plans. L'asepsie, la surveillance, l'installation du patient et des champs opératoires suivent les mêmes standards qu'au bloc chirurgical.

L'intervention débute par un repérage de la lésion sur des images en coupes. La voie d'abord doit être soigneusement choisie. Le choix de l'électrode aiguille dépend de l'expérience des équipes, de la taille et de la position de la tumeur. La trajectoire du dispositif doit éviter les vaisseaux. Si la tumeur est située à proximité du médiastin, il est possible de la séparer des structures à risque qui pourraient être lésées par l'ablation en créant un pneumothorax par injection de monoxyde de carbone dans la plèvre par une seconde aiguille afin d'améliorer la séparation entre la zone de chauffage et l'organe à risque.

Il est possible de réaliser une biopsie pendant l'intervention de radiofréquence.

En moyenne, la durée du traitement dure 1h30 avec un temps effectif de traitement de 20 minutes. La durée augmente avec le nombre de tumeurs à traiter. Dans le cas des métastases, il est possible de traiter 5 métastases pendant la même intervention. Dans certains cas, il est aussi possible de traiter les deux poumons pendant la même intervention.

En fin de procédure, une dernière acquisition scanographique est réalisée afin d'évaluer des complications postopératoires immédiates et de rechercher la persistance d'un tissu tumoral vascularisé, ainsi que les éventuelles complications postopératoires immédiates. Le pneumothorax est la principale complication recherchée : elle peut nécessiter la pose d'un drain avant de réveiller le patient.

---

<sup>3</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Percutaneous radiofrequency ablation for primary and secondary lung cancers. 2010.

## Durée d'hospitalisation :

Dans la pratique actuelle française, le patient est hospitalisé en moyenne 3 à 4 nuits.<sup>4</sup>

## Suivi post-intervention :

– Bilan post-opératoire : Le patient est transféré ensuite en salle de soin post-interventionnel puis en service pour être surveillé comme lors de tout geste chirurgical : pouls, tension, température, douleur et saturation en oxygène. Le point de ponction ne nécessite pas de point de suture, seulement un pansement. Avant sa sortie, un nouveau cliché pulmonaire et/ou un scanner thoracique sans injection est réalisé pour vérifier l'absence de complications et notamment de pneumothorax. Si un pneumothorax a été drainé pendant l'intervention ce contrôle permet de s'assurer de l'efficacité du drainage et de retirer le drain. Le scanner à 24 ou 48h est intéressant pour évaluer la zone d'ablation qui doit englober la tumeur initiale avec des marges suffisantes (5 mm pour les métastases, 1 cm pour les carcinomes bronchiques). A sa sortie, le patient doit être informé des dates et des examens de contrôle nécessaires.

– Surveillance en imagerie à distance de l'ablation : La surveillance est la même que pour les traitements chirurgicaux.

Un bilan à distance est effectué à partir de 2 mois après la procédure et peut s'accompagner d'un contrôle de la fonction respiratoire si le patient est insuffisant respiratoire. Un scanner thorax abdomen pelvis +/- encéphale, en fonction de la tumeur primitive, évalue la réponse thérapeutique en analysant la zone d'ablation, recherche des complications et permet de vérifier l'absence d'évolution à distance. Le radiologue interventionnel voit le patient en consultation après le scanner pour l'informer de l'évolution et analyser les éventuels problèmes postopératoires. La surveillance clinique est aussi assurée par l'oncologue en charge du patient. Le bilan ultérieur est effectué à 6, 9 et 12 mois, puis tous les 6 mois pendant 5 ans. La zone d'ablation va se modifier lentement pour se stabiliser à partir de 6 à 9 mois, puis lentement diminuer de volume.

## 4. Service attendu (SA)

### 4.1 Intérêt du produit

#### 4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

##### 4.1.1.1 Rappel de l'avis précédemment émis par la commission

Dans son avis du 23/04/2021, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant dans l'indication suivante : Traitement de petites tumeurs du rein T1a ( $\leq 3$  cm) pour les situations où la chirurgie est à haut risque : contre-indication à la chirurgie ; patients présentant plusieurs facteurs de comorbidité ; certaines situations de cancer du rein héréditaire avec des tumeurs multiples de volume limité ; situations impératives (rein unique ou insuffisance rénale préexistante) avec risque

<sup>4</sup> Survival Outcomes of Treatment with Radiofrequency Ablation, Stereotactic Body Radiotherapy, or Sublobar Resection for Patients with Clinical Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer: A Single-Center Evaluation. J Vasc Interv Radiol. 2020;31(7):1044–51

d'insuffisance rénale terminale après néphrectomie partielle ; avec ASA de niveau II par rapport à l'absence de traitement dans les situations où la chirurgie est contre-indiquée, et ASA de niveau IV par rapport à la néphrectomie partielle dans les autres situations retenues, sur la base des éléments suivants :

- Données non spécifiques : 7 recommandations professionnelles, une méta-analyse, 4 études monocentriques ;
- Données spécifiques : 6 études monocentriques spécifiques aux électrodes aiguilles LEVEEN et une étude ayant utilisé des électrodes aiguilles LEVEEN et SOLOIST, portant sur un total de 365 patients (de 10 à 165 patients) avec un recul de 18 à 54,6 mois.

#### 4.1.1.2 *CBNPC primitifs et métastases pulmonaires*

##### 4.1.1.2.1. Données non spécifiques

Tableau 3 : données non spécifiques relatives à la fois aux CBNPC primitifs et aux métastases broncho-pulmonaires

Études	Résultats
Li G et al (2018) <sup>5</sup>	<p>Méta-analyse incluant 25 études (1989 patients) évaluant la RFA dans le traitement des cancers pulmonaires primitifs ou secondaires.</p> <p>Une recherche systématique a été conduite sur les bases de données PubMed, Embase, Web of Science et China national Knowledge Infrastructure jusqu'au 01/08/2017, avec les mots clés : « radiofrequency ablation » OU « RFA » ET « lung cancer ».</p> <p>Les études éligibles ont été incluses lorsqu'elles répondaient aux critères suivants : Article entier disponible langue chinoise ou anglaise, Diagnostic de cancer pulmonaire primitif ou secondaire, Traitement du cancer pulmonaire par RFA, Durée minimale de suivi : 6 mois, Cohorte de patients &gt; 30, Résultats cliniques disponibles en termes de succès de la technique, taux de récurrence, contrôle tumoral et morbidité.</p> <p>Les critères d'exclusion étaient les suivants : typologie d'articles (études de cas, éditoriaux, lettres, commentaires), doublons d'études présentant les mêmes cohortes de patients ou études non suffisamment documentées en termes d'efficacité et de sécurité de la RFA.</p> <p>La sélection des publications a été réalisée par 2 relecteurs indépendants ; un 3ème investigateur était sollicité en cas de désaccord.</p> <p>Un total de 25 études, incluant 1989 patients, a été analysé. Sur ces patients, 3025 tumeurs ont été détectées, dont 85 % (2567) de tumeurs métastatiques et 15% (458) cancers pulmonaires primitifs.</p> <p>Les résultats ne sont pas individualisés en cancers métastatiques et cancers primitifs.</p> <p>Le succès technique poolé évalué dans 7 études est de 96 % (93-100 % ; IC 95 %) des patients traités par RFA, malgré une hétérogénéité significative (<math>I^2 = 76\%</math>, <math>p &lt; 0,01</math>). Le taux de récurrence cumulé dans 6 études était de 35 % (12-59 % ; IC 95 %), avec une hétérogénéité significative (<math>I^2 = 62\%</math>, <math>p &lt; 0,01</math>). Le taux de progression de la tumeur a été évalué dans 7 études, donnant une estimation poolée de 26 % (20-32 % ; IC 95 %), avec une hétérogénéité significative (<math>I^2 = 62\%</math>, <math>p &lt; 0,01</math>).</p>

<sup>5</sup> Li G, Xue M, Chen W, Yi S. Efficacy and safety of radiofrequency ablation for lung cancers: A systematic review and meta-analysis. Eur J Radiol. 2018;100(December 2017):92–8

L'évaluation de l'incidence des complications a été réalisée à partir de 20 études (2279 patients) : l'estimation poolée des complications majeures était de 6 % (3-8 % ; IC 95 %) avec une hétérogénéité significative ( $I^2 = 85 \%$ ,  $p < 0,01$ ) et celle des complications mineures était de 27 % (14-41 % ; IC 95 %) également avec une hétérogénéité significative ( $I^2 = 97 \%$ ,  $p < 0,01$ ).

Yuan Z et al (2019)<sup>6</sup>

Méta-analyse incluant 53 études (3432 patients) évaluant la survie après radiofréquence jusqu'à 5 ans dans le traitement des cancers du poumon primitifs ou secondaires, de tout stade ou de tout type.

Cette méta-analyse a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la RFA et de l'ablation par micro-ondes, pour le traitement des cancers pulmonaires primitifs et des métastases secondaires, en termes de survie globale, survie sans progression, contrôle tumoral et taux d'ablation complète.

Elle a été réalisée selon la méthode Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metanalysis (PRISMA).

Les critères d'inclusion des études étaient : Études portant sur l'humain, prospectives ou rétrospectives, randomisées ou non, Cancers poumons primitifs ou secondaires, de tout stade ou de tout type, Description des résultats cliniques après RFA, en termes de survie jusqu'à 5 ans, Articles en langue anglaise.

Les critères d'exclusion étaient les suivants : typologie d'articles (études de cas, éditoriaux, lettres, commentaires), doublons de publications et thérapies autres que RFA.

La sélection des publications a été réalisée par 2 relecteurs indépendants et un consensus trouvé pour les sélections différentes.

Un total de 53 études répondait aux critères d'inclusion : les données de 3432 patients ont été analysées pour les deux groupes.

La survie globale médiane pour la RFA est de 30,9 mois en estimation poolée (26,4-35,5 mois ; IC 95 %) et de 25,6 mois (19,4-31,8 mois ; IC 95 %) pour le micro-ondes : la différence est significativement en faveur de la RFA ( $p < 0,05$ ).

Les résultats sont individualisés dans les analyses en sous-groupes en cancers métastatiques et cancers primitifs.

L'analyse par sous-groupes montre que pour les cancers primitifs, la médiane de survie globale estimée est de 28,4 mois (20,9-35,8 ; IC 95 % ;  $I^2=91,8 \%$ ) pour la RFA et dans le sous-groupe métastases pulmonaires, la survie globale après RFA est de 34,8 mois (27,6-42,1 mois ; IC 95 % ;  $I^2=57,9 \%$ ).

Pour la RFA, ont été rapportés des pneumothorax dans 34,3 % (25,9-43,1 % ; IC 95 %) des cas. Dont 12,3 % (6,8-19,7 % ; IC 95 %) ont nécessité une intervention, et des épanchements pleuraux pour 5,2 % des patients (2,5-8,5 % ; IC 95 %). Aucun décès. L'hétérogénéité significative était significative et les auteurs ont noté un biais de publication pour le groupe RFA.

#### 4.1.1.2.2. Données spécifiques

##### Étude monocentrique avec collecte rétrospective des données Streitparth T et al<sup>7</sup> (2018) (Allemagne)

Cette étude a pour objectif d'évaluer l'efficacité, de l'utilisation des aiguilles LEVEEN (+RF 3000) par voie transcutanée, sous guidage scanographique, chez les patients atteints de tumeurs pulmonaires

<sup>6</sup> Yuan Z, Wang Y, Zhang J, Zheng J, Li W. A Meta-Analysis of Clinical Outcomes After Radiofrequency Ablation and Microwave Ablation for Lung Cancer and Pulmonary Metastases. J Am Coll Radiol [Internet]. 2019;16(3):302–14

<sup>7</sup> Streitparth T, Schumacher D, Damm R, Friebe B, Mohnike K, Kosiek O, et al. Percutaneous radiofrequency ablation in the treatment of pulmonary malignancies: Efficacy, safety and predictive factors. Oncotarget. 2018;9(14):11722–33

non opérables, ou à haut risque chirurgical, non éligible à la chimiothérapie ou radiothérapie, ayant un diamètre axial maximal < 4 cm.

Les critères d'exclusion sont : Patient à haut risque pour la RFA, > 3 lésions par poumon, Score de performance ECOG > 2, Nombre de plaquettes < 100.109/L

Le critère principal est le contrôle local de la tumeur (non défini).

La période de recrutement n'est pas précisée. Un total de 79 patients, soit 129 tumeurs pulmonaires, a été traité par RFA. La durée médiane de suivi était de 14 mois (3-81 mois).

Les tumeurs pulmonaires avaient pour origine : **métastases d'un cancer colo-rectal (n=74)**, mélanome malin (n=13), carcinome rénal (n=13), cancer primitif des poumons (n=5) et autres (n=24).

Le diamètre médian des tumeurs était de 1,2 cm (0,5 à 3,0).

Le contrôle local de la tumeur a été atteint pour 85,3 % des tumeurs. En particulier, 34 lésions (26,4 %) étaient en rémission complète, 48 (37,2 %) en rémission partielle, 28 (21,7 %) en état stationnaire et 19 (14,7 %) pour lesquelles la maladie était évolutive.

La survie globale médiane après RFA est de 27 mois.

Dans le sous-groupe « métastases de cancer colorectal », la survie globale médiane était de 13 mois et le délai moyen jusqu'à la récurrence était de 8 mois.

La RFA a été réalisée avec succès pour 100 % des procédures, sans interruption prématurée.

Les auteurs indiquent que la taille initiale de la tumeur est un facteur prédictif du résultat.

#### 4.1.1.3 Cancer bronchique non à petites cellules primitif (CBNPC) primitif non opérable

##### 4.1.1.2.1. Données non spécifiques

Treize évaluations technologiques, recommandations professionnelles et consensus d'experts et une méta-analyse non spécifiques sont disponibles.

#### – Évaluations technologiques, recommandations professionnelles et consensus d'experts

Les données concernent les cancers non à petites cellules (excluant les cancers à petites cellules notamment). La majorité des évaluations et recommandations place la radiothérapie stéréotaxique comme le traitement de référence des CBNPC non opérables. Le traitement par radiofréquence est quant à lui suggéré dans les différentes recommandations existantes comme une option pour les tumeurs de petites tailles lorsque la radiothérapie stéréotaxique n'est pas réalisable.

Tableau 4 : Évaluation technologique, recommandations professionnelles et consensus d'experts relatifs au cancer bronchique non à petites cellules primitif (CBNPC) primitif non opérable

Organismes	Conclusions
NICE (2019) <sup>8</sup>	<p>Le NICE indique que chez les patients recommande chez les patients avec un CBNPC de stade I-IIA (T1a-T1b, N0, M0) pour lesquels la chirurgie est contre-indiquée ou refusée, la <b>radiothérapie stéréotaxique ablative</b> ou la <b>résection sublobaire</b> doit être proposée.</p> <p>Si la radiothérapie stéréotaxique ablative est contre-indiquée, la <b>radiothérapie hyperfractionnée</b> ou la <b>radiothérapie conventionnelle</b> peut être proposée.</p>

<sup>8</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lung cancer diagnosis and management. NICE guideline. 2019.



	La radiofréquence n'est pas mentionnée dans cette publication relative au cancer du poumon primitif.
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2018) <sup>9</sup>	La résection chirurgicale est l'option de référence pour le traitement du CBNPC. Chez les patients non opérables, la <b>radiothérapie stéréotaxique</b> est l'option recommandée. Il existe d'autres options qui sont la RFA et la cryothérapie.
Consensus d'experts en Chine /Association Médicale pour la prévention contre le cancer du poumon en Chine 2018 <sup>10</sup>	La RFA est indiquée pour le traitement du <b>CBNPC primitif de stade précoce lorsque : tumeur de taille ≤ 3 cm, sans ganglion lymphatique, ni à métastase à distance, chez des patients avec insuffisance cardiaque systémique ou pulmonaire, patients âgés ou refusant la chirurgie.</b>
European Society for Medical Oncology (ESMO) (2017) <sup>11</sup>	<b>Les patients ayant un CBNPC de stade I et présentant une forte contre-indication à la chirurgie et/ou à la radiothérapie stéréotaxique ablativ</b> peuvent être traités par radiofréquence. (V, C) (24).  Le niveau d'évidence relatif à la RFA provient de données observationnelles seulement. Les recommandations soulignent que peu de patients ont des contre-indications à la fois pour la chirurgie et pour la radiothérapie stéréotaxique ablativ.
American Society of Clinical Oncology (2017) <sup>12</sup>	Les options de traitements pour les patients ayant un CBNPC de stade précoce et à haut risque chirurgical sont <b>la résection limitée sublobaire, la radiothérapie stéréotaxique ablativ, la radiothérapie fractionnée</b> . Concernant la RFA, bien que le taux de rechute locale soit plus élevée que pour la radiothérapie stéréotaxique ablativ dans des études similaires, la survie globale à 2 ans approche 70% et est encourageante. Malgré des données publiées limitées, la <b>RFA peut être considérée comme une option de sauvetage chez des patients ayant un CBNPC de stade précoce T1a et sélectionnés.</b>
British Thoracic Society (2015) <sup>13</sup>	Les patients non éligibles à la chirurgie ayant des nodules pulmonaires ≤ 3 cm qui non sont pas éligibles à la chirurgie peuvent être traités par radiothérapie stéréotaxique ablativ ou par RFA si elle est techniquement réalisable ou par radiothérapie conventionnelle (grade C).
Institut National du Cancer (2015) <sup>14</sup>	Un chirurgien thoracique qualifié doit participer à la décision d'inopérabilité.  La référence pour les patients atteints de <b>CBNPC</b> aux stades cliniques I et II pour les tumeurs de petites taille N0 (Pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale) est la <b>radiothérapie stéréotaxique</b> .  Si la radiothérapie stéréotaxique n'est pas possible, <b>une radiothérapie externe seule ou associée à une chimiothérapie</b> (si preuve histo-cytologique de cancer) doit être discutée. En cas de contre-indication à toute radiothérapie, une chimiothérapie peut être proposée s'il existe une preuve histo-cytologique de cancer  Enfin la radiofréquence peut être une <b>option pour les tumeurs de moins de 3 cm.</b>
American College of Radiology (ACR) (2014) <sup>15</sup>	Le contrôle primaire observé avec la RFA indique que la RFA est une option raisonnable seulement pour les patients ayant un <b>CBNPC de stade précoce avec des lésions périphériques et qui ne sont pas candidats pour la radiothérapie stéréotaxique ablativ ou une résection sub-lobaire ou en échec à un traitement antérieur par radiothérapie stéréotaxique ablativ.</b>

<sup>9</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Non-Small Cell Lung Cancer. NCCN Clin Pract Guidel Oncol. 2018

<sup>10</sup> Liu BD, Ye X, Fan WJ, Li XG, Feng WJ, Lu Q, et al. Expert consensus on image-guided radiofrequency ablation of pulmonary tumors: 2018 edition. Thorac Cancer. 2018;9(9):1194–208

<sup>11</sup> Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol [Internet]. 2017;28(Supplement 4):iv1–21.

<sup>12</sup> Bogart JA, Wallen J. Management of patients with stage I lung cancer. J Oncol Pract. 2017;13(2):69–76

<sup>13</sup> Callister MEJ, Baldwin DR, Akram AR, Barnard S, Cane P, Draffan J, et al. British thoracic society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. Thorax. 2015;70:ii1–54.

<sup>14</sup> INCa. Cancer bronchique non à petites cellules - Référentiel national de RCP 2015.

<sup>15</sup> Videtic GMM, Chang JY, Chetty IJ, Ginsburg ME, Kestin LL, Kong FM, et al. ACR appropriateness Criteria® early-stage non-small-cell lung cancer. Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials. 2014;37(2):201–7

<p>American College of Chest Physicians (ACCP) (2013)<sup>16</sup></p>	<p>Les patients ayant un <b>CBNPC</b> doivent être pris en charge par une <b>équipe pluridisciplinaire</b>.</p> <p>Pour les patients ayant un cancer des poumons non à petites cellules de <b>stade I et contre-indiqués à la chirurgie, une radiothérapie stéréotaxique ablativité ou une résection sub-lobaire</b> sont les alternatives recommandées (grade 2C).</p> <p>La RFA constitue une <b>option</b> thérapeutique pour traiter les tumeurs <b>&lt; 3 cm</b> périphériques chez des patients inopérables.</p>
<p>American College of Chest Physicians (ACCP) and Society of Thoracic Surgeons (STS) (2012)<sup>17</sup></p>	<p>La RFA est une <b>option</b> chez les patients à <b>haut risque chirurgical ayant un CBNPC de stade I avec des lésions périphériques &lt; 3 cm</b> mais le contrôle réduit de la tumeur primaire limite son utilisation <b>aux patients qui ne sont pas candidats à la radiothérapie stéréotaxique ablativité (SBRT) ou à la résection sous-lobaire</b>.</p> <p>Lorsque la RFA est utilisée pour de tumeurs de plus de 3 cm, une combinaison avec la radiothérapie est suggérée, sans qu'il existe de consensus sur la séquence.</p> <p>La RFA n'est pas recommandée pour des lésions adjacentes aux structures bronchovasculaires majeures ou à l'œsophage.</p>
<p>Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE) (2012)<sup>18</sup></p>	<p>Le traitement de référence des <b>CBNPC</b> est la résection chirurgicale. Dans le cas de <b>CBNPC de stade IA et IB primitifs</b>, la RFA peut être utilisée pour les patients à haut risque chirurgical, en raison de comorbidités cardio-respiratoires ou d'une fonction respiratoire insuffisante et pour les situations où le diamètre maximal de la tumeur n'excède pas <b>3,5 cm</b>.</p>
<p>NICE (2010)<sup>19</sup></p>	<p>Le NICE considère que la RFA par voie percutanée peut être utilisée chez des patients ayant un cancer bronchopulmonaire de stade précoce ou un faible nombre de métastases pulmonaires et qui ne sont pas éligibles à la chirurgie ou qui refusent la chirurgie.</p> <p>Le NICE indique que la procédure est en général réalisée sous <b>anesthésie générale</b> mais qu'elle peut être réalisée sous anesthésie locale avec sédation locale.</p> <p>Le NICE indique que le guidage est réalisé normalement par <b>scanographie</b>.</p> <p>Le NICE recommande que la sélection des patients soit être réalisée par une <b>équipe multidisciplinaire</b>, incluant un chirurgien thoracique, un oncologue et un radiologiste. La procédure doit être uniquement réalisée par un radiologiste pratiquant régulièrement des procédures interventionnelles guidées par imagerie.</p> <p>Le NICE encourage la mise en place de futures études incluant une description claire de la lésion et de sa taille, et rapportant la survie à long terme.</p>
<p>Institut National du Cancer (2010)<sup>20</sup></p>	<p>La prise en charge de référence des cancers de CBNPC stade I repose sur la chirurgie parfois associée à un traitement adjuvant.</p> <p>Seuls les cas de contre-indications chirurgicales liées au terrain ou à un refus du malade peuvent justifier une prise en charge non chirurgicale.</p> <p><b>La radiothérapie en conditions stéréotaxiques</b> est recommandée et permet un meilleur taux de contrôle de la maladie et une meilleure survie globale en comparaison à une radiothérapie conformationnelle.</p> <p>Pour les plus petites tumeurs, la radiofréquence semble permettre un taux de contrôle tumoral comparable à celui obtenu par radiothérapie conformationnelle. Il n'existe aucune donnée comparative avec la radiothérapie stéréotaxique.</p> <p>Une chimiothérapie concomitante pourra être discutée. Dans le cas particulier où la tumeur se présente sous une forme endobronchique superficielle exclusive, un traitement par curiethérapie est une alternative possible à la radiothérapie externe.</p>

<sup>16</sup> Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143(5 SUPPL):e278S-e313S

<sup>17</sup> Donington J, Ferguson M, Mazzone P, Handy J, Schuchert M, Fernando H, et al. American College of Chest Physicians and Society of Thoracic Surgeons Consensus Statement for Evaluation and Management for High-Risk Patients with Stage I Non-small Cell Lung Cancer. Chest. 2012;142(6):1620–35.

<sup>18</sup> Pereira PL, Salvatore M. Standards of practice: Guidelines for thermal ablation of primary and secondary lung tumors. Cardio-vasc Intervent Radiol. 2012;35(2):247–54.

<sup>19</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Percutaneous radiofrequency ablation for primary and secondary lung cancers. 2010.

<sup>20</sup> INCa. Cancer du poumon Prise en charge thérapeutique du cancer du poumon non à petites cellules. Septembre 2010.



## – Méta-analyse non spécifique relative Bi N et al (2016)<sup>21</sup> relative au CBNPC

Une revue systématique et une méta-analyse ont été réalisées afin de comparer la radiothérapie stéréotaxique (SBRT) à la RFA chez les patients ayant une CBNPC de stade I.

Une recherche documentaire systématique pour les essais publiés de 2001 à 2012 a été réalisée sur les bases de données Cochrane Library, Medline et Embase, avec les mots-clés suivants : ablation par radiofréquence, ablation thermique, radiothérapie stéréotaxique, radiothérapie ablative stéréotaxique, cancer poumons non à petites cellules et CBNPC. Les critères d'inclusion des études étaient : Diagnostic de CBNPC de stade I, cliniquement non-opérable, Description de résultats cliniques après traitement, incluant le contrôle tumoral et la survie globale à 1, 2, 3 et 5 ans. Étaient exclues les études dans lesquelles la RFA était immédiatement suivie d'une résection ou d'une radiothérapie, les cohortes incluant moins de 5 patients, les études de cas, les données non publiées, les revues et les publications dans une autre langue que l'anglais. En cas de doublon, seules les données les plus complètes étaient retenues.

Le critère principal de cette méta-analyse est le taux de contrôle tumoral local (LCR) à 3 ans. Sa définition était variable selon les études. Les critères secondaires sont la survie globale et les événements indésirables. Une analyse de régression a été menée en tenant compte des proportions de stade IA et d'âge de chaque étude.

Cette revue systématique a inclus 13 études (328 patients) relatives à la RFA, pour le traitement des cancers CBNPC de stade I non opérables, et 31 études relatives à la SBRT (2767 patients) ont été incluses. Il n'y avait pas d'ECR comparant directement RFA et SBRT. Les études étaient des études observationnelles mono-bras ou des sous-groupes d'études comparatives.

Le taux de contrôle local de la tumeur à 1, 2, 3 et 5 ans de la RFA est significativement inférieur à celui de la SBRT ( $P < 0,001$ ). Le contrôle tumoral à 1, 2, 3 et 5 ans après RFA était respectivement de 77 % (70-85 % ; IC 95 %), 48 % (37-58 % ; IC 95 %), 55 % (47-62 % ; IC 95 %) et 42 % (30-54 % ; IC 95 %). Pour la SBRT le contrôle tumoral était de for SBRT à 1, 2, 3 et 5 ans : 97% (96%-98%), 92% (91%-94%), 88% (86%-90%), and 86% (85%-88%) ( $P < 0,001$ ). Ces différences restent significatives après correction par l'âge et le pourcentage de stade I ( $P < 0,001$  à 1, 2, et 3 ans ;  $P < 0,04$  at 5 ans). Il n'y avait pas de différence concernant la survie globale.

**Tableau 5 : Résultats de la méta-analyse de Bi N et al. (2016)**

SBRT				RFA				
Temps	Nombre d'études	LCR	IC 95%	Nombre d'études	LCR	IC 95%	p	p corrigé*
1 an	20	0,97	0,96-0,98	5	0,77	0,70-0,85	<0,001	<0,001
2 ans	22	0,92	0,91-0,94	4	0,48	0,37-0,58	<0,001	<0,001
3 ans	21	0,88	0,86-0,90	6	0,55	0,47-0,62	<0,001	<0,001
5ans	6	0,86	0,85-0,88	4	0,42	0,30-0,54	<0,001	0,04

\*corrigé par l'âge et le pourcentage de stade I.

La complication la plus fréquente pour la RFA est le pneumothorax : 31 % (19-43 % ; IC 95 %). Les pneumothorax nécessitant une intervention (grade  $\geq 3$ ) se sont produits chez 13 % des patients (0-27

<sup>21</sup> Bi N, Shedden K, Zheng X, Kong FMS. Comparison of the Effectiveness of Radiofrequency Ablation With Stereotactic Body Radiation Therapy in Inoperable Stage I Non-Small Cell Lung Cancer: A Systemic Review and Pooled Analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys [Internet]. 2016;95(5):1378–90.

% ; IC 95 %). Pour la SBRT, la pneumonie radique (grade  $\geq 3$ ) était rapportée chez 2 % (1-4 % ; IC 95 %) des patients et la fracture des côtes pour 2 % (1-3 % ; IC 95 %).

Etant donné qu'un tiers des patients inopérables avec un CBNPC devraient décéder d'une autre cause aux vues de leurs comorbidités, les auteurs suggèrent que le LCR est un critère cliniquement plus pertinent que la survie globale. Une des limites de cette méta-analyse est le faible nombre d'études relatives à la RFA. De plus, ces études étaient de petites séries de cas avec des suivis relativement courts. Les auteurs concluent que de nouvelles études avec un plus grand nombre de patients doivent être menées afin de valider ses résultats.

#### – Études non retenues

- La revue de De Baere et al (2017)<sup>22</sup> n'a pas été retenue car il ne s'agit ni d'une revue systématique, ni d'une recommandation d'une société professionnelle reconnue.
- L'étude monocentrique avec collecte rétrospective des données Hiraki T et al (2011)<sup>23</sup> incluse dans la méta-analyse de Bi et al. (2016) ci-dessus n'a pas été retenue.
- L'étude bicentrique avec collecte rétrospective des données Palussière J et al (2015)<sup>24</sup> n'a pas été retenue car les résultats présentés pour l'ablation thermique ne sont pas différenciés entre RFA par LEVEEN (82 patients) et microondes (5 patients).
- Compte tenu de son caractère monocentrique avec collecte rétrospective des données et non spécifique, l'étude Iguchi T et al (2020)<sup>25</sup> n'a pas été retenue

### Données spécifiques

Une étude spécifique des CBNPC primitifs de stade IA non opérables est disponible.

#### → **Étude prospective multicentrique non comparative Palussière J et al (2018)<sup>26, 27</sup> dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) primitif de stade IA, non opérable (annexe 1)**

Cette étude prospective, multicentrique (6 centres en France) de phase II menée dans le cadre d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) a pour objectif d'évaluer prospectivement l'efficacité et la sécurité des aiguilles **LEVEEN par guidage scanographique**, utilisées pour le traitement par RFA des patients présentant un **cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) primitif de stade IA, non opérable**.

Les critères d'inclusion sont CBNPC avec des **tumeurs d'un diamètre  $\leq 3$  cm et de stade IA confirmé par biopsie**, patient éligible à une procédure de RFA (décision multidisciplinaire), score de performance ECOG compris entre 0 à 2 (*Eastern Cooperative Oncology Group*). La tumeur ne pouvait pas être située à  $< 1$  cm du hile.

<sup>22</sup> de Baere T, Tselikas L, Gravel G, Deschamps F. Lung ablation: Best practice/results/response assessment/role alongside other ablative therapies. Clin Radiol. 2017;72(8):657–64.

<sup>23</sup> Hiraki T, Gobara H, Mimura H, Matsui Y, Toyooka SSK. Percutaneous radiofrequency ablation of clinical stage I non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg [Internet]. 2011;142(1):24–30.

<sup>24</sup> Palussière J, Lagarde P, Aupérin A, Deschamps F, Chomy F, de Baere T. Percutaneous Lung Thermal Ablation of Non-surgical Clinical N0 Non-small Cell Lung Cancer: Results of Eight Years' Experience in 87 Patients from Two Centers. Cardiovasc Intervent Radiol. 2015;38(1):160–6.

<sup>25</sup> Survival Outcomes of Treatment with Radiofrequency Ablation, Stereotactic Body Radiotherapy, or Sublobar Resection for Patients with Clinical Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer: A Single-Center Evaluation. J Vasc Interv Radiol. 2020;31(7):1044–51

<sup>26</sup> Palussière J, Chomy F, Savina M, Deschamps F, Gaubert JY, Renault A, et al. Radiofrequency ablation of stage IA non-small cell lung cancer in patients ineligible for surgery: Results of a prospective multicenter phase II trial. J Cardiothorac Surg. 2018;13(1):1–9

<sup>27</sup> ClinicalTrials.gov Identifier NCT01841060 enregistrée en Novembre 2008

Le critère principal est le **contrôle local de la tumeur à un an de suivi**. Les critères secondaires sont la survie globale à 1 et 3 ans de suivi, le contrôle local de la tumeur à 3 ans, la fonction respiratoire et la qualité de vie.

Le nombre de patients nécessaire a été calculé afin d'observer un taux de contrôle tumoral à un an statistiquement supérieur à 65 % et avec l'hypothèse qu'il atteindra 85 % dans le bras expérimental RF (erreur de type 1 = 5 et puissance = 85%). En prenant en compte les patients perdus de vue ou décédés avant 1 an, au moins 40 patients devaient être inclus.

Parmi les 42 patients inclus, le nombre de patients éligibles est de 36, dont 32 patients sont évaluables. Les patients ont été suivis jusqu'à 3 ans.

Le contrôle tumoral à 1 an, critère principal, a été observé pour 27 des patients éligibles, soit un taux de 84,38 % [67,21-95,72 ; IC 95 %]. Sur les 5 patients diagnostiqués avec une progression tumorale, une biopsie a été réalisée pour confirmer le non-succès du contrôle local, en raison d'une absence de cohérence concernant l'interprétation des images entre le PET-SCAN et le CT (n=1) et une deuxième RFA a été effectuée (n=2). Une étude de sensibilité a été réalisée en incluant tous les patients éligibles : le contrôle tumoral à 1 an était de 86,11 % [70,50-95,33 ; IC 95 %] et à 3 ans était de 77,78 % [60,85-89,88 ; IC 95 %].

**Tableau 6 : Résultats de l'étude Palussière et al. (2018)**

	1 an	3 ans
Contrôle tumoral	84,38 % [67,21-95,72 ; IC 95 %]	81,25 % [54,35-95,95 ; IC 95 %]
Survie sans progression	71,76 % [42,25-88,00 ; IC 95 %]	25,00 % [12,12-42,20 ; IC 95 %]
Survie globale	91,67 % [77,53-98,25 ; IC 95 %]	58,33 % [40,76-74,49 ; IC 95 %]

La durée d'hospitalisation était de 3 jours en médiane et de 4 jours en moyenne et allait de 2 à 19 jours.

Les auteurs concluent qu'une étude prospective comparant la RFA aux autres techniques comme la radiothérapie stéréotaxique ablative est nécessaire.

**Au total, les évaluations technologiques et les recommandations professionnelles indiquent que la RFA est une option pour le traitement des CBNPC de stade précoce chez des patients non éligibles à la chirurgie, présentant des petites tumeurs dont la taille est inférieure à 3 cm, et qui ne peuvent pas bénéficier de la radiothérapie stéréotaxique.**

La méta-analyse non spécifique de Bi et al (2019) suggère que le taux de contrôle local de la tumeur par la RFA est significativement inférieur à celui obtenu avec la radiothérapie stéréotaxique ( $P < 0,001$ ) sans différence significative en termes de survie globale. Toutefois, cette méta-analyse est de faible niveau de preuve compte tenu des études disponibles (études incluses non randomisées, tests d'hétérogénéité non discutés...).

Dans cette indication, l'étude spécifique prospective multicentrique non comparative de Palussière J et al (2018) a montré un taux de contrôle tumoral à 1 an, de 84,38 % [67,21-95,72 ; IC 95 %] chez 27 des patients éligibles avec des tumeurs d'un diamètre  $\leq 3$  cm.

Aucune étude spécifique robuste comparant LEVEEN à d'autres techniques, en particulier avec la radiothérapie stéréotaxique, n'est disponible.

Toutes les procédures de RFA dans les données soumises ont été réalisées par voie transcutanée avec guidage scanographique.

**Tableau 7 : Tableau de synthèse des données relatives au CBPNC primitif retenues**

	Indications / Place dans la stratégie thérapeutique	Technique	Résultats
Données non spécifiques			
Évaluations technologiques Recommandations professionnelles Consensus d'expert	Chez les patients à haut risque chirurgical ayant un CBNPC de stade I avec des lésions périphériques de moins de 3 cm et qui ne sont pas candidats à la radiothérapie stéréotaxique ablative (SBRT) ou à la résection sous-lobaire ou en échec à un traitement antérieur par radiothérapie stéréotaxique ablative	Équipe multidisciplinaire  Un chirurgien thoracique qualifié doit participer à la décision d'inopérabilité  Voie transcutanée sous guidage scannographique	
Méta-analyse Bi et al 2016	CBPNC primitif de stade I non opérables		Contrôle tumoral à 1 an = 77 % (70-85 % ; IC 95 %)  Contrôle tumoral à 5 ans = 42 % (30-54 % ; IC 95 %).
Données spécifiques			
Étude prospective multicentrique Palusière PHRC	CBNPC primitif de, non opérable, avec des tumeurs d'un diamètre ≤ 3 cm et de stade IA	Équipe multidisciplinaire  LEVEEN  Voie transcutanée avec guidage scannographique	Contrôle tumoral à 1 an = 84,38 % [67,21-95,72 ; IC 95 %].  Contrôle tumoral à 3 ans : 81,25 % [54,35-95,95 ; IC 95 %].

#### 4.1.1.4 Métastases broncho pulmonaires

##### 4.1.1.3.1. Données non spécifiques

Cinq évaluations technologiques, recommandations professionnelles et consensus non spécifiques, une méta-analyse non spécifique, une étude non spécifique multicentrique, prospective (ayant inclus majoritairement des électrodes LEVEEN) sont disponibles.

##### → Évaluation technologique et recommandations professionnelles

Recommandations	Indications
NICE (2020) <sup>28</sup>	D'après l'évaluation technologique du NICE, la RFA est une alternative pour le traitement des métastases pulmonaires d'un cancer colo-rectal.

<sup>28</sup> National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Managing metastatic colorectal cancer - NICE Pathways. 2020;(December):1–16.

Thésaurus TNCD 2019 <sup>29</sup>	<p>Le traitement de référence des métastases pulmonaires d'origine colorectale reste la chirurgie d'exérèse. La chirurgie est recommandée si l'exérèse complète est possible. Les options alternatives sont la radiofréquence percutanée, la radiothérapie stéréotaxique ou les micro-ondes.</p> <p>La réalisation d'une technique de destruction focalisée plutôt qu'une autre ne peut être recommandée même si la technique la plus utilisée est la radiofréquence en France.</p> <p>Les meilleurs résultats carcinologiques sont obtenus lorsque les métastases sont petites (&lt;3cm), en nombre limité (&lt;5) et à distance des structures vasculaires et biliaires.</p>
Consensus d'experts en Chine /Association Médicale pour la prévention contre le cancer du poumon en Chine 2018 <sup>8</sup>	<p>La RFA est une alternative pour le traitement des métastases pulmonaires lorsque : lésion primitive contrôlée, ≤ 3 métastases pulmonaires unilatérales, ≤ 5 métastases pulmonaires bilatérales et/ou un diamètre maximal de tumeur ≤ 3 cm.</p>
European Society for Medical Oncology (ESMO) (2016) <sup>30</sup>	<p>Chez les patients ayant des métastases pulmonaires secondaires à un cancer colorectal, la RFA est une alternative thérapeutique, dans le cas où la chirurgie ne peut être réalisée, par suite de comorbidités du patient ou d'une extension du parenchyme à réséquer ou pour d'autres motifs (grade IV, B).</p> <p>La radiothérapie stéréotaxique ablative est une alternative pour les patients ne pouvant avoir de chirurgie ou d'autres méthodes ablatives.</p> <p>La RFA peut être associée à la chirurgie, dans l'objectif d'éradiquer tous les sites métastatiques visibles (II, B)</p>
Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE) (2012) <sup>16</sup>	<p>Pour les métastases pulmonaires secondaires, la RFA a été majoritairement réalisée chez des patients présentant des métastases secondaires à un cancer colorectal, pulmonaire, rénal ou lié à un mélanome, un carcinome hépatocellulaire ou un sarcome. Le nombre maximal de métastases n'est pas clairement défini. La plupart des centres se limite au traitement de maximum 5 métastases pulmonaires. Les coagulopathies non traitées sont des contre-indications à la RFA. Les patients avec un score ECOG &gt;2 ou une espérance de vie limitée à un an ne sont pas de bons candidats à la RFA.</p>

➔ **Revue systématique Lyons NJ et al. (2015)<sup>31</sup> incluant 8 études (906 patients) évaluant l'efficacité de la radiofréquence pour le traitement des métastases pulmonaires secondaires au cancer colorectal.**

Une recherche systématique a été conduite selon la méthode PRISMA, sur les bases de données PubMed, Embase, Google Scholar et Cochrane Library, avec les termes MeSH : « colorectal », « colorectal cancer », « CRC », « pulmonary metastases », « lung metastases », « ablation », « radiofrequency », « outcome » et « survival », jusqu'au 28/02/2015.

Les études incluses ont évalué l'efficacité du traitement, à l'aide des critères de : survie sans maladie, taux de progression tumorale, survie globale. Ont été exclues les études non disponibles en langue anglaise, les études portant sur l'animal, les études de cas, les résumés de conférences et les doublons.

La sélection des publications a été réalisée par 2 relecteurs indépendants et un consensus trouvé pour les sélections différentes. En cas de désaccord persistant, un auteur senior était consulté pour décision finale.

Sur 156 articles identifiés lors de la recherche initiale, 8 d'entre eux ont été retenus, représentant 906 patients traités par RFA. Toutes les études étaient observationnelles, soit rétrospectives ou prospectives

<sup>29</sup> Thésaurus national de cancérologie digestive, Chap 4 sur le cancer colorectal métastatique (mars 2020)  
<https://www.snfge.org/content/4-cancer-colorectal-metastatique>

<sup>30</sup> Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2016;27(8):1386–422.

<sup>31</sup> Lyons NJR, Pathak S, Daniels IR, Spiers A, Smart NJ. Percutaneous management of pulmonary metastases arising from colorectal cancer; A systematic review. Eur J Surg Oncol [Internet]. 2015;41(11):1447–55.

Les dispositifs utilisés étaient des aiguilles LEVEEN (Boston Scientific), COOLTIP (Covidien), RITA (AngioDynamics).

Il y avait des variations dans les techniques d'anesthésies utilisées (sédation consciente ou anesthésie générale), certaines études limitaient la taille de la tumeur ainsi que le nombre de métastases par poumon.

La survie globale à 1, 3 et 5 ans variait respectivement entre 84-95 %, 35-72 % et 20-54 %. La survie sans maladie après RFA variait entre 20 % et 70 %. La progression tumorale était comprise entre 9-21 % : elle est fonction de la durée de suivi (18-37,5 mois).

La mortalité est < 1 % (hémorragie secondaire à une infection retardée). Le taux de complications majeures variait entre 0 % et 8 %. La mise en place d'un drain a été nécessaire dans 23 % des cas (14-33 %). Le taux de complications mineures (épanchement pleural ou pneumothorax) était compris entre 7 % et 33 %.

### ➔ *Étude non spécifique multicentrique, prospective De Baère et al (2015)*<sup>32</sup>

Cette étude prospective, bicentrique menée dans le cadre d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) a pour objectif d'évaluer l'efficacité de la RFA dans le cancer métastatique des poumons (France).

La radiofréquence est réalisée **sous guidage scanographique** avec les électrodes **LEVEEN COACCESS** (BOSTON SCIENTIFIC) pour **97 % patients inclus** et COOLTIP (COVIDIEN) pour 3 % des patients. Les patients consécutifs traités par RFA, pour **cancer métastatique des poumons** était inclus selon les critères d'inclusion suivants : **Patient à haut risque chirurgical** (insuffisance respiratoire ou comorbidités, ou refus de la chirurgie), et recommandation de la **réunion de concertation pluridisciplinaire** en faveur de la RFA.

Le critère de jugement principal n'est pas défini. 566 patients consécutifs ont été inclus, soit 1037 métastases pulmonaires. Chaque patient a été suivi sur une durée de 12 mois. À l'issue de cette période, les patients étaient ensuite suivis à la discrétion des médecins. La durée médiane de suivi était de 35,5 mois (20-53 mois).

La localisation de la tumeur primaire est majoritairement **le colon : n=191 (34 %) et le rectum : n=102 (18 %)**. Le nombre de métastases est unique pour 53%, puis 2 pour 25%. La localisation est unilatérale dans 75% des cas. Le diamètre moyen est de 17,4 mm ± 9,3 (médiane à 15 mm 4-70).

Chez les 566 patients ont été inclus, 642 sessions de RFA ont été réalisées avec une sessions unique pour 490 patients. 176 patients sont décédés. Au moment de l'analyse, 390 patients étaient en vie incluant 235 patients suivis plus de 2 ans.

La survie globale médiane était de 62 mois.

Dans le sous-groupe « cancer primitif colo-rectal », des métastases pulmonaires de diamètre > 2 cm (HR = 2,10 ; p = 0,0027) et un nombre de métastases ≥ 3 (HR = 1,86 ; p = 0,011) impactaient significativement la survie globale.

Une récurrence tumorale locale au niveau de la zone traitée par RFA a été identifiée chez 82 patients. La taille de la tumeur était prédictive d'une récurrence locale (p<0,0001).

**Tableau 8 : résultats de l'étude de Baère et al (2015)**

	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans
--	------	-------	-------	-------	-------

<sup>32</sup> De Baère T, Aupérin A, Deschamps F, Chevallier P, Gaubert Y, Boige V, et al. Radiofrequency ablation is a valid treatment option for lung metastases: Experience in 566 patients with 1037 metastases. Ann Oncol. 2015;26(5):987–91.



Taux de survie globale	92,4 % ± 1,2	79,4 % ± 1,9	67,7 % ± 2,4	58,9 % ± 2,8	51,5 % ± 3,3
Taux de survie globale après première récidive pulmonaire	—	89,8 % ± 2,9	82,0 % ± 4,1	—	—
Taux de récidive locale par patient	10,4 % ± 1,3	15,5 % ± 1,7	17,5 % ± 1,9	18,1 % ± 1,9	—
Taux de récidive locale par tumeur	5,9 % ± 0,8	8,5 % ± 1,0	10,2 % ± 1,1	11,0 % ± 1,2	—

Les auteurs indiquent plusieurs limites à leur étude : l'absence de biopsie de confirmation en routine, l'inclusion de cancer primitif d'origines différentes, ainsi que la non prise en compte des chimiothérapies administrées avant ou après la RFA ayant pu avoir un impact sur la survie sans progression ou sur la survie globale.

### → Études non retenues

- Étant donné leur caractère rétrospectif monocentrique et non spécifique, les études Petre EN et al (2013)<sup>33</sup>, Garetto I et al (2014)<sup>34</sup> n'ont pas été retenues.
- Étant donné que l'étude multicentrique avec collecte rétrospective des données Fonck M et al (2018)<sup>35</sup> porte sur plusieurs techniques (RFA LEVEEN et COOLTIP 96,9%, micro-ondes 2,2% et cryoablation 0,9%) et que les résultats propres à LEVEEN n'étant pas individualisés, elle n'a pas été retenue.

## Données spécifiques

La demande repose sur 1 étude multicentrique avec collecte rétrospective des données et deux études monocentriques avec collecte rétrospective des données publiées.

### → L'étude multicentrique avec collecte rétrospective des données **Gonnet A et al (2019)**<sup>36</sup> (France)

Cette étude a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité des aiguilles électrodes **LEVEEN** par voie transcutanée, **sous guidage scanographique**, dans le traitement des métastases pulmonaires secondaires à un **carcinome rénal**.

53 patients consécutifs ont été inclus, soit 100 métastases pulmonaires, et suivis en médiane 61 mois (34-90). Leurs caractéristiques sont présentées dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 9 : Caractéristiques des patients de l'étude Gonnet et al (2019)**

Caractéristiques		%
Stade tumeur (T) pour le carcinome rénal primitif	T1-T2	36 %
	T3-T4	47 %
	inconnu	17 %

<sup>33</sup> Petre EN, Jia X, Thornton RH, Sofocleous CT, Alago W, Kemeny NE, *et al.* Treatment of pulmonary colorectal metastases by radiofrequency ablation. Clin Colorectal Cancer [Internet]. 2013;12(1):37–44

<sup>34</sup> Garetto I, Busso M, Sardo D, Filippini C, Solitro F, Grogardi ML, *et al.* Radiofrequency ablation of thoracic tumours: Lessons learned with ablation of 100 lesions. Radiol Medica. 2014;119(1):33–40

<sup>35</sup> Fonck M, Perez JT, Catena V, Becouarn Y, Cany L, Brudieux E, *et al.* Pulmonary Thermal Ablation Enables Long Chemotherapy-Free Survival in Metastatic Colorectal Cancer Patients. Cardiovasc Intervent Radiol. 2018;41(11):1727–34

<sup>36</sup> Gonnet A, Salabert L, Roubaud G, Catena V, Brouste V, Buy X, *et al.* Renal cell carcinoma lung metastases treated by radiofrequency ablation integrated with systemic treatments: Over 10 years of experience. BMC Cancer. 2019;19(1):1–8.

Taille tumeur (mm)	< 10	32 %
	entre 10 et 20	43 %
	entre 20 et 30	15 %
	≥ 30	9 %
Nombre métastases	1	47 %
	2	21 %
	3	17 %
	entre 4 et 6	15 %

Le taux d'efficacité locale (définie comme l'absence de récurrence locale) est de 91 % par lésion et 83 % par patient. Une seule RFA a été nécessaire pour 77 % des patients. Neuf (9) récurrences locales se sont produites chez 9 patients, dont 7 ont été contrôlées à 98 % après une nouvelle ablation. Les 2 autres récurrences n'ont pas pu être traitées par RFA, en raison d'une progression de la maladie en dehors des poumons. La survie médiane sans progression pulmonaire était de 27,1 mois [10,1-34,4 ; IC 95 %]. La durée médiane d'hospitalisation était de 3 jours.

**Tableau 10 : Survies observées dans l'étude Gonnet et al (2019)**

	1 an	3 ans	5 ans
Survie sans récurrence locale (LRFS)	93,8 % [82,0-97,9 ; IC 95 %]	82,8 % [66,0-91,6 ; IC 95 %].	—
Survie globale (OS)	94,0 % [82,6-98,0 ; IC 95 %]	74,5 % [58,5-85,1 ; IC 95 %]	9,9 mois [6,0-16,4 ; IC 95 %]
Survie sans maladie (DFS)	40,3 % [27,0-53,3 ; IC 95 %]	18,0 % [8,6-30,1 ; IC 95 %]	
Survie sans progression pulmonaire (PPFS)	58,9 % [44,1-70,9 ; IC 95 %]	35,2 % [21,6-49,1 ; IC 95 %].	

## ➔ Études monocentriques avec collecte rétrospective des données

**Tableau 11 : Études monocentriques avec collecte rétrospective des données spécifiques à LEVEEN relatives aux métastases broncho-pulmonaires**

Étude monocentrique	Méthodes	Résultats
avec collecte rétrospective des données		
Palussière J et al (2012) <sup>37</sup>	L'objectif est d'évaluer la faisabilité et l'efficacité de la RFA en une seule procédure, avec des aiguilles LEVEEN COACCESS (+Générateur RF3000), pour le traitement de métastases pulmonaires bilatérales qu'elle qu'en soit l'origine, dont le nombre ≤ 5, le diamètre maximal ≤	<p>27 patients (66 métastases) ont été inclus.</p> <p>La durée médiane de suivi était de 21,3 mois.</p> <p>Les métastases étaient principalement issues d'un cancer primitif colorectal (15 patients) et avaient une taille moyenne de 14 mm (4-43)</p> <p>Le critère principal relatif aux complications sera développé dans le paragraphe relatif aux EI.</p> <p>La durée médiane d'hospitalisation était de 3 jours.</p>

<sup>37</sup> Palussière J, Gómez F, Cannella M, Ferron S, Descat E, Fonck M, *et al.* Single-session radiofrequency ablation of bilateral lung metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012;35(4):852–9



	<p>4 cm et situées à au moins 1 cm du hile.</p> <p>Par voie transcutanée, sous guidage scanographique.</p> <p>Le critère principal est l'évaluation des complications aiguës et post-opératoires.</p>	<p>La survie médiane était de 26 mois (19-33 ; IC 95 %), sans donnée manquante.</p> <p>Quatre (4) récidives ont été observées chez 4 patients au site d'ablation : toutes ces tumeurs avaient un diamètre &gt; 3 cm.</p> <p>Le délai médian pour progression tumorale était de 9,5 mois (4,2-23,5 ; IC 95 %).</p>
<p>Palussière J et al (2011)<sup>38</sup></p>	<p>L'objectif est d'évaluer l'efficacité et la sécurité des aiguilles LEVEEN pour le traitement par RFA de métastases ayant pour origine un sarcome des poumons.</p> <p>Toutes les procédures de RFA ont été réalisées par guidage scanographique, sous anesthésie générale, à l'aide d'aiguilles LEVEEN et LEVEEN COACCESS. Le générateur utilisé n'était pas précisé.</p> <p>Critères d'inclusion : Métastases de sarcome des poumons, nombre ≤ 5, diamètre maximal ≤ 4 cm et situées à au moins 1 cm du hile,</p>	<p>29 patients (47 métastases) ont été inclus.</p> <p>La durée moyenne de suivi était de 50 mois (28-72 ; IC 95 %).</p> <p>La taille médiane des métastases était de 9 mm (4-40).</p> <p>Les taux de survie à 1 et 3 ans étaient respectivement de 92,2 % (0,73-0,98 ; IC 95 %) et 65,2 % (0,42-0,81 ; IC 95 %).</p> <p>La survie médiane sans progression était de 7 mois (3,5-10 ; IC 95 %).</p> <p>Cinq (5) cas de récidive ont été observés, à l'issue d'une période de suivi médiane de 50 mois. Pour 4 d'entre elles, les tumeurs mesuraient &gt; 2 cm.</p>

**Au total, les évaluations technologiques et les recommandations professionnelles indiquent que la RFA peut être une option pour le traitement des métastases broncho-pulmonaires chez les patients non éligibles à la chirurgie. Trois d'entre elles sont relatives à des métastases d'un cancer d'origine colorectale et deux sont relatives à des origines diverses dans des situations oligométastatiques (cancer primitif d'origine colorectal, pulmonaire, rénal ou lié à un mélanome, un carcinome hépatocellulaire ou un sarcome). Deux recommandations restreignent l'utilisation chez des patients non éligibles à la chirurgie, présentant des petites tumeurs dont la taille est inférieure à 3 cm et ayant au maximum 5 métastases.**

**La méta-analyse non spécifique Lyons et al. (2015) a montré une survie globale à 5 ans comprise entre 20-54 %. L'étude non spécifique prospective multicentrique non comparative de De Baere et al (2015), ayant utilisé 97% d'électrodes aiguilles LEVEEN pour des métastases d'origines diverses et majoritairement colorectales, a montré une survie globale à ans de 51,5 % ± 3,3.**

**Concernant les données spécifiques, l'étude avec collecte rétrospective des données Gonnet et al. (2019) a décrit une survie globale à 5 ans de 61,8 % [44,0-75,3 ; IC 95 %] chez 53 patients (100 métastases). Dans cette étude, toutes les métastases traitées par LEVEEN étaient d'origine rénale.**

**Les résultats des autres études disponibles, monocentriques avec collecte rétrospective des données et portant sur un très faible nombre de patients, sont difficilement interprétables. Aucune étude spécifique robuste comparant LEVEEN à d'autres techniques, en particulier la radiothérapie stéréotaxique, n'est disponible.**

<sup>38</sup> Palussière J, Italiano A, Descat E, Ferron S, Cornélis F, Avril A, *et al.* Sarcoma lung metastases treated with percutaneous radiofrequency ablation: Results from 29 patients. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(13):3771–7

**Toutes les procédures de RFA dans les données soumises ont été réalisées par voie transcutanée avec guidage scanographique.**

**Tableau 12 : tableau de synthèse des données relatives aux métastases broncho-pulmonaires**

	Indications	Technique	Résultats
Données non spécifiques			
Évaluations technologiques	Option pour le traitement des métastases broncho-pulmonaires chez des patients non éligibles à la chirurgie, présentant des petites tumeurs dont la taille est inférieure à 3 cm, ayant au maximum 5 métastases.		
Recommandations professionnelles			
Consensus d'expert			
Méta-analyse Lyons et al. (2015)		COOLTIP RITA LEVEEN  Sédation consciente et anesthésie générale	Survie globale à 5 ans = 20-54 %.
Étude multicentrique avec collecte prospective des données	Cancer métastatique des poumons	LEVEEN (97 %) COOLTIP (3 %)	Récidive locale à 4 ans = 11,0 % $\pm$ 1,2 Survie globale à 5 ans = 51,5 % $\pm$ 3,3 Survie sans progression à 4 ans = 13,1 %.
De Baere et al. (2015)	Patient à haut risque chirurgical : (insuffisance respiratoire ou comorbidités) ou refus de la chirurgie  Origine colorectale majoritaire	Voie transcutanée avec guidage scanographique	
Données spécifiques			
Étude multicentrique avec collecte rétrospective des données	Métastases pulmonaires  Origine rénale	LEVEEN  Voie transcutanée, sous guidage scanographique	53 patients (100 métastases)  Survie sans récidive à 3 ans = 82,8 % [66,0-91,6 ; IC 95 %]. Survie globale à 5 ans = 61,8 % [44,0-75,3 ; IC 95 %].
Étude monocentrique avec collecte rétrospective des données	Métastases : nombre $\leq$ 5, diamètre maximal $\leq$ 4 cm et situées à au moins 1 cm du hile  Origine diverses	LEVEEN COACCESS  Voie transcutanée avec guidage scanographique	27 patients (66 métastases)  Survie médiane = 26 mois (19-33 ; IC 95 %) Délai médian pour progression tumorale = 9,5 mois (4,2-23,5 ; IC 95 %).
Palussière 2012			
Étude monocentrique avec collecte rétrospective des données	Métastases de sarcome des poumons  Métastases : nombre $\leq$ 5 pour une seule session, diamètre maximal $\leq$ 4 cm et situées à au moins 1 cm du hile	LEVEEN et LEVEEN COACCESS  Voie transcutanée avec guidage scanographique	29 patients (47 métastases)  Taux de survie à 3 ans = 65,2 % (0,42-0,81 ; IC 95 %) Survie médiane sans progression = 7 mois (3,5-10 ; IC 95 %)
Palussière 2011			

#### 4.1.1.5 Événements indésirables

### Événements indésirables des essais cliniques

Les principales complications per et postopératoires des études retenues sont rapportées dans le tableau ci-après :

Études	Événements indésirables
CBNPC primitif de stade IA, non opérable	
Étude prospective multicentrique non comparative Palussière J et al (2018)	<p>26 pneumothorax (83,87%) (dont 17 ont nécessité un drainage)</p> <p>4 épanchements pleuraux (dont 1 modéré et 3 mineurs)</p> <p>2 hémorragies alvéolaires</p> <p>1 hémothorax ont été observé radiologiquement.</p> <p>Deux (2) événements indésirables (4,7 %) graves sur 42 patients inclus au total :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Embolie pulmonaire guérie sans séquelle et non imputable à la RFA (n=1) (grade 4)</li> <li>– Insuffisance pulmonaire aiguë imputable à la RFA, ayant conduit au décès du patient à la suite d'une décompensation respiratoire (n=1) (score ECOG de 2 et insuffisance respiratoire avec une VEMS de 800 mL) (grade 5).</li> </ul> <p>Trois (3) événements indésirables mineurs (7,4%) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Dyspnée sans séquelle (n=2) non imputable à la RFA</li> <li>– Dyspnée guérie avec séquelle (n=2) imputable à la RFA</li> <li>– Fracture de la côte consolidée (n=1) imputable à la RFA</li> </ul>
Métastases	
Étude non spécifique multicentrique, prospective De Baère et al (2015)	<p>Deux décès se sont produits dans les 30 jours post-opératoires, en raison d'une décompensation de la fonction cardio-respiratoire et d'un accident vasculaire cérébral.</p> <p>Un pneumothorax a été rapporté pour 67 % des procédures : aucun traitement n'a été nécessaire dans 28 % des cas. Lorsqu'un traitement a été réalisé, un drainage thoracique a été mis en place (58%) ou une simple aspiration était suffisante (14 %).</p> <p>Par ailleurs, un hémothorax lié à la ponction de l'artère intercostale (n=2) traité par embolisation et des brûlures cutanées mineures (n=4) ont été signalés.</p>
Étude multicentrique avec collecte rétrospective des données Gonnet A et al (2019)	<p>Le pneumothorax était la complication la plus fréquente pour laquelle un tiers (n=13) n'a nécessité aucun traitement et deux tiers (n=26) ont fait l'objet d'un drainage, qui a pu être retiré après 1 ou 2 jours, en l'absence de récurrence. Trois (3) événements indésirables de stade 3-4 (classification Common Terminology Criteria for Adverse Events) ont été rapportés : pneumothorax ayant nécessité une hospitalisation pendant 8 jours, douleur et hernie diaphragmatique. Aucun décès lié à la procédure de RFA n'a été signalé.</p>
Étude monocentrique avec collecte rétrospective des données Streitparth T et al (2018)	<p>Les complications les plus fréquentes observées dans cette étude sont : pneumothorax (n=19) et épanchement pleural (n=2), dont 5 ont nécessité un drainage.</p> <p>Un cas de brûlure cutanée et un abcès de la cavité pulmonaire traité par antibiothérapie ont également été rapportés.</p>

	Aucune complication de stades IV et V n'a été rapportée, selon la classification « Common terminology criteria for adverse events ».
Étude monocentrique avec collecte rétrospective des données Palussière J et al (2012)	La complication la plus fréquente était le pneumothorax (n=18/27), traité par un drainage thoracique chez 12 patients. Un patient a été réadmis à l'hôpital, en raison d'une infection pulmonaire retardée, qui a nécessité 10 jours d'hospitalisation.
Étude monocentrique avec collecte rétrospective des données Palussière J et al (2011)	Les événements indésirables rapportés durant le séjour d'ablation étaient : pneumothorax (68,7 %), dont plus de la moitié a nécessité un drainage, douleur transitoire causée par une pleurésie lors du traitement des nodules périphériques (n=3), hémorragie alvéolaire sublobaire sans hémoptysie (n=1) et pneumothorax chronique à la suite d'une fistule pleurale (n=1).

## Matérovigilance

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent au cours des 5 dernières années (2016-2020), 193 événements de matériovigilance dans le monde, incluant 52 événements en Europe, dont 35 en France. Les événements les plus fréquemment rencontrés sont des difficultés de déploiement de l'aiguille, des « roll-off » insuffisants de l'électrode, des déformations de l'aiguille ou une baleine pliée, des décès, de la fièvre, des pneumothorax, et des brûlures.

D'après le demandeur, sur les 5 dernières années, le cumul des événements rapportés au cumul des unités vendues est de 0,35% pour LEVEEN et LEVEEN SUPERSLIM et 0,70 % pour LEVEEN COACCESS au niveau mondial.

### 4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

#### 4.1.2.1 Cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC) primitifs

Le cancer primitif du poumon est classé en deux types principaux : le cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBNPC ou « *non-small-cell lung cancer* /NSCLC »), qui est le type le plus commun, et le cancer du poumon à petite cellule (« *small-cell lung cancer* /SCLC »), dont l'incidence est moindre mais d'évolution plus rapide.<sup>6</sup> Les données relatives à la RFA ne sont disponibles que pour les CBNPC primitifs et les métastases broncho-pulmonaires.

Le choix du traitement dépend du type de la taille, de la position et du stade de la tumeur, ainsi que de l'état de santé général du patient.

La stratégie thérapeutique est définie en accord avec le patient et en lien avec le médecin traitant sur la base de l'avis rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).<sup>39</sup>

La chirurgie constitue le traitement de référence des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC) localisés pour les patients opérables. La technique chirurgicale sera discutée selon le volume de la tumeur, sa topographie, ses éventuelles extensions locorégionales ainsi que l'état général du patient incluant sa fonction respiratoire, cardiaque et ses éventuelles comorbidités. La résection sublobaire limitée est une option lorsque la lobectomie n'est pas possible.

La radiothérapie stéréotaxique ablative (SBRT ou radiothérapie stéréotaxique corporelle) est le traitement en première intention des CBNPC de stade I non opérables lorsque le patient n'est pas éligible à la chirurgie. La radiothérapie conventionnelle est une option.

<sup>39</sup> [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/guide\\_k\\_bronchopulmonaires\\_finalweb\\_091013.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/guide_k_bronchopulmonaires_finalweb_091013.pdf)

[consulté la 07/09/2021]

Enfin, la radiofréquence (RFA) peut être utilisée comme une option alternative à la radiothérapie stéréotaxique ablatrice pour le traitement des tumeurs pulmonaires de tailles < 3 cm cas de contre-indication à la chirurgie.<sup>12</sup> La RFA permet de pouvoir réaliser si besoin lors du même temps opératoire la biopsie de la tumeur traitée.

Une surveillance active sans traitement n'est pas recommandée.<sup>10, 13</sup>

#### 4.1.2.2 Métastases broncho-pulmonaires

La métastasectomie chirurgicale représente le traitement ablatif local de choix.

Plusieurs options sont possibles dans le traitement des métastases pulmonaires lorsque le patient n'est pas opérable :

- La radiothérapie stéréotaxique ablatrice (SBRT)
- La radiofréquence (RFA)

Un contrôle local de la tumeur primitive et l'absence de métastases extra-pulmonaires (à l'exception des métastases hépatiques résécables en cas de cancer colorectal) constituent des prérequis indispensables pour le recours à un procédé ablatif local.

D'après les recommandations professionnelles, la RFA doit être utilisée dans les cas  $\leq 5$  métastases pulmonaires et/ou un diamètre maximal de tumeur  $\leq 3$  cm.<sup>8, 16, 27</sup>

**Au vu des données, la Commission estime que LEVEEN a une place dans la stratégie thérapeutique des tumeurs de petites tailles ( $\leq 3$  cm) liées au cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBNPC) primitif de stade A1 et aux métastases broncho-pulmonaires.**

**La radiofréquence est positionnée :**

- soit lorsque le patient est non éligible à la chirurgie ainsi qu'à la chirurgie stéréotaxique, dans le traitement d'un cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBNPC) primitif de stade A1 présentant des tumeurs de petites tailles ( $\leq 3$  cm) ;
- soit lorsque le patient est non éligible à la chirurgie dans le traitement des métastases broncho-pulmonaires de petites tailles ( $\leq 3$  cm) et en nombre limité ( $<5$ ).

**Aucune donnée ne permet de positionner cette technique dans les situations pour lesquelles la chirurgie est recommandée, ni pour les autres types de cancers broncho-pulmonaires primitifs.**

#### Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à LEVEEN :

- dans le traitement des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC) primitifs présentant des tumeurs broncho-pulmonaires de taille  $\leq 3$  cm de stade IA en cas de non-éligibilité à la chirurgie et à la radiothérapie stéréotaxique ;
- dans le traitement des métastases broncho-pulmonaires de taille  $\leq 3$  cm et en nombre limité ( $<5$ ) en cas de non-éligibilité à la chirurgie.

## 4.2 Intérêt de santé publique

### 4.2.1 Gravité de la pathologie

Tous stades confondus, la survie globale des patients atteints de cancers du poumon à 5 ans est estimée à environ 14 %. Pour les cancers diagnostiqués à un stade localisé, alors le plus souvent accessibles à un traitement chirurgical, la survie à 5 ans peut atteindre 50 %. Mais du fait d'une maladie longtemps asymptomatique, la majorité des patients atteints de cancer du poumon présentent d'emblée une maladie à un stade localement avancé ou métastatique, ce qui grève la survie.<sup>18</sup>

**Les tumeurs broncho-pulmonaires dont les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC) primitifs ou les tumeurs métastatiques sont des affections graves engageant le pronostic vital.**

### 4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

Le cancer du poumon est le 2ème cancer le plus fréquent chez l'homme parmi les tumeurs solides et le 3ème chez la femme avec 46 363 nouveaux cas de cancer du poumon estimés en France métropolitaine en 2018, dont 67 % chez l'homme. L'âge médian au diagnostic est de 67 ans avec une grande majorité des diagnostics (70 à 80 %) réalisés à des stades localement avancés ou métastatiques. Avec 33 000 décès estimés en 2018, le cancer bronchique est également classé au 1er rang des décès par cancer chez l'homme et au 2ème rang chez la femme.<sup>40, 41</sup> Son principal facteur de risque est le tabac.

Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) représentent les formes histologiques les plus fréquentes des cancers bronchiques (environ 85 % des cas)<sup>42, 12</sup>

Les stades I et II des CPNPC représentent 15 à 30 % des diagnostic.<sup>43</sup>

Environ 20 à 30% des patients ayant une tumeur potentiellement résécable ne peuvent pas bénéficier de la chirurgie à cause de comorbidités médicales dont la principale est une insuffisance pulmonaire.<sup>13</sup>

### 4.2.3 Impact

Dans ce contexte, les électrodes aiguilles LEVEEN répondent à un besoin thérapeutique faiblement couvert lorsque la chirurgie n'est pas envisageable et permettraient d'élargir l'arsenal disponible.

#### Conclusion sur l'intérêt de santé publique

**Compte tenu du caractère de gravité du cancer du poumon, et du besoin faiblement couvert lorsque le patient n'est pas éligible à la chirurgie, LEVEEN a un intérêt de santé publique dans les indications retenues :**

- **Traitement des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC) primitifs présentant des tumeurs broncho-pulmonaires de taille  $\leq 3$  cm de stade IA en cas de non-éligibilité à la chirurgie et à la radiothérapie stéréotaxique.**
- **Traitement des métastases broncho-pulmonaires de taille  $\leq 3$  cm et en nombre limité ( $<5$ ) en cas de non-éligibilité à la chirurgie**

<sup>40</sup> Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Rapport. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 161 p.

<sup>41</sup> HAS - Guide du parcours du soin – Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique – Cancers broncho-pulmonaire – 2013

<sup>42</sup> Les traitements des cancers du poumon, collection Guides patients Cancer info, INCa, novembre 2017

<sup>43</sup> INCa. Cancer du poumon Prise en charge thérapeutique du cancer du poumon non à petites cellules. 2010



### 4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

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 des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC) primitifs présentant des tumeurs broncho-pulmonaires de taille  $\leq 3$  cm de stade IA en cas de non-éligibilité à la chirurgie et à la radiothérapie stéréotaxique.
- Traitement des métastases broncho-pulmonaires de taille  $\leq 3$  cm et en nombre limité ( $<5$ ) en cas de non-éligibilité à la chirurgie.

## 5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

### 5.1 Spécifications techniques minimales

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

### 5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

La sélection des patients relevant d'un traitement par radiofréquence avec LEVEEN doit être effectuée par une équipe spécialisée dans la prise en charge des patients atteints de petites tumeurs bronchopulmonaires lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Un chirurgien thoracique expérimenté doit participer à la décision d'inopérabilité.

Le praticien qui réalise l'acte doit maîtriser la technique d'ablation par radiofréquence.

L'acte est réalisé par une équipe pluridisciplinaire compétente dans un centre de radiologie interventionnelle avec un plateau technique adapté comportant un scanner et une table de vasculaire, indispensable pour prendre en charge toute complication hémorragique.

## 6. Amélioration du Service attendu (ASA)

### 6.1 Comparateurs retenus

- Dans l'indication relative au CBNPC primitif : absence de traitement
- Dans l'indication relative aux métastases broncho-pulmonaires : radiothérapie stéréotaxique

### 6.2 Niveaux d'ASA

Les situations concernées, lorsque le patient atteint d'un cancer bronchopulmonaire (non à petites cellules) primitif ou métastatique n'est pas éligible à la chirurgie, sont à la fois rares et graves. Le besoin est peu couvert ; il existe en effet peu d'alternatives thérapeutiques. La commission souligne

les limites des études disponibles dont les résultats suggèrent toutefois l'intérêt carcinologique de LEVEEN avec un faible impact en termes de complications sur la fonction pulmonaire.

- ➔ **Dans le traitement des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC) primitifs** présentant des tumeurs broncho-pulmonaires de taille  $\leq 3$  cm de stade IA en cas de non-éligibilité à la chirurgie et à la radiothérapie stéréotaxique, la radiofréquence offre une alternative supplémentaire dans la stratégie thérapeutique du cancer du poumon. Il n'existe pas de données spécifiques robustes permettant la comparaison de LEVEEN avec d'autres techniques de dernière ligne comme la radiothérapie conventionnelle associée ou non à la chimiothérapie, la lobectomie partielle ou avec la cryothérapie. La commission note que la mise à disposition de LEVEEN apportant une nouvelle alternative thérapeutique, LEVEEN devrait améliorer les conditions de prise en charge des patients non éligibles à la chirurgie et à la radiothérapie stéréotaxique atteints de cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC) primitifs.
- ➔ **Dans les traitements des métastases broncho-pulmonaires** de taille  $\leq 3$  cm et en nombre limité ( $<5$ ) en cas de non-éligibilité à la chirurgie, la radiofréquence peut être utilisée sur la même ligne de traitement que la radiothérapie stéréotaxique. Dans ces situations concernant des patients fragiles, aucune étude comparative ne permet de déterminer l'intérêt spécifique de LEVEEN par rapport à la radiothérapie stéréotaxique. Toutefois, la commission estime que LEVEEN apporte la possibilité de réaliser une biopsie pendant l'intervention de radiofréquence. En effet, une biopsie au cours de l'intervention peut être nécessaire afin d'identifier d'éventuelles mutations apparues sur la tumeur à traiter dans le cadre d'une évolution lente et limitée de la maladie et donc d'identifier des cibles thérapeutiques ultérieures.<sup>44</sup> La commission souligne également que les traitements itératifs par radiofréquence sont possibles sans limite de dose.

**La Commission s'est prononcée pour une amélioration importante du service attendu (ASA II) de LEVEEN par rapport à l'absence de traitement dans le traitement des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC) primitifs présentant des tumeurs broncho-pulmonaires de taille  $\leq 3$  cm de stade IA en cas de non-éligibilité à la chirurgie et à la radiothérapie stéréotaxique.**

**La Commission s'est prononcée pour une amélioration mineure du service attendu (ASA IV) de LEVEEN par rapport à la radiothérapie stéréotaxique dans le traitement des métastases broncho-pulmonaires de taille  $\leq 3$  cm et en nombre limité ( $<5$ ) en cas de non-éligibilité à la chirurgie.**

## 7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

<sup>44</sup> Une biopsie de métastase peut être indiquée lorsque le cancer primitif n'est pas connu ou retrouvé ; lorsque l'antécédent de cancer primitif est très ancien ; lorsqu'il existe plusieurs antécédents de cancers différents ; et lorsque la recherche d'une cible thérapeutique spécifique ne peut être faite sur la lésion primitive. Dans de rares cas d'oligométastases, même si la nature de la tumeur initiale est connue, une biopsie peut être demandée afin d'identifier d'éventuelles mutations apparues sur la tumeur à traiter dans le cadre d'une évolution lente et limitée de la maladie.



## 8. Durée d'inscription proposée

5 ans

## 9. Population cible

La population cible représente le nombre de patients susceptibles de bénéficier d'un traitement par radiofréquence pour les patients présentant cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC) primitifs présentant des tumeurs broncho-pulmonaires de taille  $\leq 3$  cm de stade IA non-éligibles à la chirurgie et à la radiothérapie stéréotaxique ; ainsi que pour les patients présentant des métastases broncho-pulmonaires de taille  $\leq 3$  cm et en nombre limité ( $<5$ ) non-éligibles à la chirurgie

Son estimation est réalisée en prenant en compte d'une part, de données épidémiologiques relatives aux pathologies visées par rapport à la place de LEVEEN dans la stratégie thérapeutique, et de données de population rejointe calculée à partir d'une analyse des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI).

Le cancer du poumon représente environ 45 000 nouveaux cas par an (toutes formes confondues).

Une analyse des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) a été réalisée, les séjours au cours desquels un diagnostic « Tumeur maligne du lobe supérieur, bronches ou poumon », « Tumeur maligne du lobe moyen, bronches ou poumon », « Tumeur maligne du lobe inférieur, bronches ou poumon », « Tumeur maligne de bronche ou du poumon, sans précision ». (Code CIM 10 : C341C342 C343 C349)<sup>45</sup> d'une part et « Tumeur maligne secondaire du poumon » (Code CIM10 C780) d'autre part, ont été sélectionnés. Compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID-19, les données portant sur la population relative aux séjours des patients traités pour cancers pulmonaires au titre de l'année 2020 sont à prendre en compte avec précaution. Elles sont donc données uniquement à titre informatif.

**Tableau 13 : Nombre de séjours pour tumeurs broncho-pulmonaires malignes**

Nb de séjours / Année	2016	2017	2018	2019	2020
C341 « Tumeur maligne du lobe supérieur, bronches ou poumon »,	13 553	14 091	14 462	15 196	14 484
C342 « Tumeur maligne du lobe moyen, bronches ou poumon »,	1 071	1 198	1 270	1 241	1 161
C343 « Tumeur maligne du lobe inférieur, bronches ou poumon »,	6 754	6 728	7 054	7 350	7 358
C349 « Tumeur maligne de bronche ou du poumon, sans précision »	16 107	15 808	16 219	15 864	15 534
Total	37 485	37 825	39 005	39 651	38 537

La population des patients traités pour tumeurs broncho-pulmonaires malignes (hors exclusivement localisés aux bronches) est de l'ordre de 39 000 patients par an.

Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) représentent les formes histologiques les plus fréquentes des cancers bronchiques (environ 85 % des cas). Cela représenterait donc environ 33 000 patients tous stades confondus. Les stades I et II représentent 15 à 30 % des diagnostics (soit entre 4950 à 9900 patients). Environ 20 à 30% des patients ayant une tumeur potentiellement résécable ne peuvent pas bénéficier de la chirurgie à cause de comorbidités médicales dont la principale est une insuffisance pulmonaire (990 à 2970 patients). Le nombre de patients ne pouvant bénéficier de la radiothérapie stéréotaxique n'est pas connu mais serait très faible selon avis d'expert. Dans tous

<sup>45</sup> La localisation à une distance inférieure à 1 cm du hile, des vaisseaux pulmonaires, des bronches principales, de l'œsophage ou de la trachée contre-indiquant le geste, les codes relatifs exclusivement aux bronches ont été exclus.

les cas, le nombre de patients pouvant bénéficier de LEVEEN dans l'indication retenue relative au CBNPC primitif serait inférieure à 1000 patients par an.

Le nombre de séjours pour métastases pulmonaires représentent environ 8000 séjours par an. Si l'on applique le même pourcentage de patients non éligible à la chirurgie (20 %), la population cible des patients concernés par cette indication est estimée à environ 1600 patients. Il s'agit d'une estimation maximale, une partie des patients étant susceptible d'être traitée par radiothérapie stéréotaxique.

**Tableau 14 : Nombre de séjours pour métastases pulmonaires secondaires C780- Données PMSI**

Année	2016	2017	2018	2019	2020
Nb de séjours	7 893	7 756	8 160	8 162	6 213

**La population susceptible d'être traitée par LEVEEN seraient au maximum de 1000 patients par an pour l'indication retenue relative au CBNPC et au maximum de 1600 patients par an dans l'indication retenue relative aux métastases bronchopulmonaires. À titre informatif, les données relatives aux séjours des patients traités pour cancers pulmonaires au titre de l'année 2020 sont à prendre en compte avec précaution compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID-19.**

# Annexes

## Annexe 1. Données cliniques

Référence	Palussière J, Chomy F, Savina M, Deschamps F, Gaubert JY, Renault A, et al. Radiofrequency ablation of stage IA non-small cell lung cancer in patients ineligible for surgery: Results of a prospective multicenter phase II trial. J Cardiothorac Surg. 2018;13(1):1–9.
Type de l'étude	Cette étude prospective, multicentrique a été menée dans le cadre d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC)
Date et durée de l'étude	Appel à projet PHRC 2008. La date de l'étude n'est précisée.
Objectif de l'étude	Évaluer prospectivement l'efficacité et la sécurité des aiguilles LEVEEN, utilisées pour le traitement par RFA des patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) primitif de stade IA, non opérable.
METHODE	
Critères d'inclusion des patients	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– CBNPC avec des tumeurs d'un diamètre <math>\leq 3</math> cm et de stade IA confirmé par biopsie,</li> <li>– Éligible à une procédure de RFA (décision multidisciplinaire),</li> <li>– Score de performance ECOG compris entre 0 à 2 (Eastern Cooperative Oncology Group)</li> </ul> <p>Critères d'exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Localisation de la tumeur <math>&lt; 1</math> cm du hile,</li> <li>– Valeur standardisée d'absorption tumorale <math>\leq 2,5</math> au PET-scan,</li> <li>– Insuffisance pulmonaire avec un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) <math>&lt; 1</math> litre : pas une contre-indication absolue</li> </ul>
Cadre et lieu de l'étude	6 centres français : Institut Bergonié (Bordeaux), Institut Gustave Roussy, CHU Timone (Marseille), CH Pau, Hôpital Haut Lévêque (Bordeaux) et CHU Rennes
Produit étudié	Aiguille électrode LEVEEN (Boston Scientific) Acte de RFA réalisée par guidage scanographique
Critère de jugement principal	Contrôle local de la tumeur après la RFA, à un an de suivi.
Critères de jugement secondaires	<p>Survie globale à 1 et 3 ans de suivi,</p> <p>Contrôle local de la tumeur à 3 ans,</p> <p>Fonction respiratoire,</p> <p>Qualité de vie.</p>
Méthode de calcul de la taille de l'échantillon	Le nombre de patients à inclure a été évalué selon une loi binomiale, en prenant en compte une erreur de type 1 de 5 et une puissance statistique de 85%. Afin d'observer un taux de contrôle tumoral à un an statistiquement supérieur à 65 % et avec l'hypothèse qu'il atteindra 85 % dans le bras expérimental RF, 33 patients évaluable sont nécessaires. En prenant en compte les patients perdus de vue ou décédés avant 1 an, au moins 40 patients devraient être inclus. Les intervalles de confiance ont été rapportés pour un niveau de confiance à deux bornes de 95 % (IC à 95 %).
Méthode de Randomisation	Non applicable
Méthode d'analyse des résultats	Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS v9.3 progress
RESULTATS	

Référence	Palussière J, Chomy F, Savina M, Deschamps F, Gaubert JY, Renault A, et al. Radiofrequency ablation of stage IA non-small cell lung cancer in patients ineligible for surgery: Results of a prospective multicenter phase II trial. J Cardiothorac Surg. 2018;13(1):1–9.
Nombre de sujets analysés	<p>Parmi les 43 patients inclus initialement, l'un d'entre eux a été exclu, en l'absence de consentement et 6 autres étaient inéligibles : inclusion avant l'ouverture de l'étude (n=1), tumeur T2 de diamètre supérieur à 3 cm (n=3) et imagerie PET-SCAN réalisée en dehors des 8 semaines pré-procédure RFA (n=2).</p> <p>Le nombre de patients éligibles est donc de 36. Or 4 d'entre eux n'ont pas eu l'imagerie CT ou PET-SCAN à 1 an : 32 patients sont éligibles et évaluables.</p>
Durée du suivi	<p>Les patients ont été suivis par imagerie thoracique par scanner à contraste augmenté à 1, 3, 6, 9 et 12 mois et par imagerie corps entier tous les 6 mois. Une tomographie à émission de positron (PET-SCAN) a été réalisée à 3 mois et à 1 an.</p> <p>Les patients ont été suivis jusqu'à 3 ans.</p>
Caractéristiques des patients	Chez les 32 patients évaluables, la taille de la tumeur était de 20,7 mm en moyenne et le stade de la tumeur T1a chez 56% et T1b chez 44% des patients.
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<p>Le contrôle tumoral à 1 an a été observé pour 27 des patients éligibles, soit un taux de 84,38 % [67,21-95,72 ; IC 95 %].</p> <p>Sur les 5 patients diagnostiqués avec une progression tumorale, une biopsie a été réalisée pour confirmer le non-succès du contrôle local, en raison d'une absence de cohérence concernant l'interprétation des images entre la PET-SCAN et la CT (n=1) et une deuxième RFA a été effectuée (n=2).</p> <p>Une étude de sensibilité a été réalisée en incluant tous les patients éligibles : le contrôle tumoral à 1 an était de 86,11 % [70,50-95,33 ; IC 95 %] et à 3 ans était de 77,78 % [60,85-89,88 ; IC 95 %].</p>
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	<p>Le contrôle tumoral à 3 ans était de 81,25 % [54,35-95,95 ; IC 95 %].</p> <p>La survie globale était de 91,67 % [77,53-98,25 ; IC 95 %] à 1 an et 58,33 % [40,76-74,49 ; IC 95 %] à 3 ans.</p> <p>La survie sans progression était de 71,76 % [42,25-88,00 ; IC 95 %] à 1 an et 25,00 % [12,12-42,20 ; IC 95 %] à 3 ans</p> <p>Des ablations multiples pouvant être réalisées, la progression loco-régionale ne semble pas impacter la survie globale de façon négative.</p> <p>Fonction respiratoire</p> <p>Sur les 36 patients éligibles, les données de VEMS étaient disponibles pour 21 patients avant la RFA et pour 18 patients à 3 mois de suivi. La VEMS était comprise entre 0,6 et 3,5 (moyenne : 3,2 ; médiane : 1,6) avant le traitement, alors qu'elle était comprise entre 0,6 et 3,2 (moyenne : 1,6 ; médiane : 1,6) à 3 mois.</p> <p>Concernant la FCV, les analyses ont porté sur les données de 20 patients à l'inclusion et 17 patients à 3 mois. À l'inclusion, la FVC était comprise entre 1,5 et 4,3 (moyenne : 2,6 ; médiane : 2,3), alors qu'elle était comprise entre 1,6 et 4,9 (moyenne : 2,7 ; médiane : 2,3) à 3 mois.</p> <p>La fonction respiratoire est donc restée stable après RFA, à l'exception de 2 patients pour lesquels une diminution de 10 % de la VEMS a été constatée.</p> <p>Qualité de vie</p> <p>Les résultats de QLQC30 étaient disponibles pour 34 patients éligibles. Le traitement par RFA n'a pas modifié l'état de santé global des patients, malgré une diminution de la fonction cognitive et de la fatigue.</p> <p>La durée médiane d'hospitalisation était de 3 jours (moyenne : 4 jours).</p>

Référence	Palussière J, Chomy F, Savina M, Deschamps F, Gaubert JY, Renault A, et al. Radiofrequency ablation of stage IA non-small cell lung cancer in patients ineligible for surgery: Results of a prospective multicenter phase II trial. J Cardiothorac Surg. 2018;13(1):1–9.
Effets secondaires	<p>Les images radiologiques ont mis en évidence les images suivantes : pneumothorax (n=26), dont 17 ont nécessité un drainage qui été retiré rapidement dans les 2 jours, épanchement pleural (n=4, dont 1 modéré et 3 mineurs), hémorragie alvéolaire (n=2), hémothorax (n=1). Toutefois, aucun symptôme clinique ne leur était associé.</p> <p>Deux événements indésirables (4,7 %) étaient classés comme graves : embolie pulmonaire guérie sans séquelle et non imputable à la RFA (n=1) et une insuffisance pulmonaire aiguë imputable à la RFA, ayant conduit au décès du patient à la suite d'une décompensation respiratoire (n=1). Dans ce dernier cas, le patient avait un score ECOG de 2 et présentait déjà une insuffisance respiratoire avec une VEMS de 800 mL.</p> <p>Trois événements indésirables mineurs ont été rapportés : dyspnée sans séquelle (n=2), dyspnée guérie avec séquelle (n=2) et fracture de la côte consolidée (n=1).</p>