

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

12 mars 2019

Faisant suite à l'examen du 22/02/2019, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 12/03/2019

CONCLUSIONS

LAMBRE, dispositif de fermeture transcutanée de l'appendice auriculaire gauche

Demandeur : LIFETECH SCIENTIFIC B.V. (Pays-Bas)

Fabricant : LIFETECH SCIENTIFIC CO. (Chine)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 4)

Indications retenues :	<p>Prévention des événements thromboemboliques chez les patients en fibrillation auriculaire non valvulaire à haut risque thromboembolique avec un score CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 et une contre-indication formelle et permanente aux anticoagulants (validée par un comité pluridisciplinaire).</p> <p>La fermeture transcutanée de l'Appendice Auriculaire Gauche (AAG) n'est pas une alternative aux anticoagulants oraux que ce soit en prévention primaire ou en prévention secondaire après un accident ischémique sous traitement bien conduit. Le refus des traitements anticoagulants oraux (AVK ou anticoagulant non-AVK) constitue une non-indication à la fermeture de l'appendice auriculaire gauche.</p>
Service Attendu (SA) :	<p>Suffisant, en raison de :</p> <ul style="list-style-type: none"> – l'intérêt thérapeutique dans la prévention des événements thromboemboliques chez les patients en FA non valvulaire à haut risque thromboembolique avec une contre-indication au traitement anticoagulant oral au long cours, – l'intérêt de santé publique attendu, compte tenu du caractère de gravité des complications dues à la fibrillation auriculaire pouvant engager le pronostic vital chez les patients ayant une contre-indication au traitement anticoagulant oral au long cours.
Comparateurs retenus :	Autres dispositifs de fermeture transcutanée de l'appendice auriculaire gauche inscrits sur la LPPR
Amélioration du SA:	ASA de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque

Durée d'inscription :	5 ans
-----------------------	-------

Données analysées :	<p>Données non spécifiques</p> <p>Une méta-analyse et 2 études non spécifiques ayant inclus des patients en FA non valvulaire à risque thromboembolique ont été analysées, avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Une méta-analyse sur données individuelles incluant un total de 1 114 patients éligibles aux AVK, suivis 5 ans (Reddy et al 2017), – Un registre multicentrique européen EWOLUTION, avec 1 025 patients suivis 1 an (Bergmann et al . 2018), – Un registre multicentrique multicentrique français (FLAAC) avec 436 patients suivis 1 an (Teiger et al . 2018). <p>Données spécifiques</p> <p>Trois études non comparatives, ayant inclus des patients en FA non valvulaire à risque thromboembolique et non éligibles aux anticoagulants oraux, implantés avec le dispositif LAMBRE ont été analysées, avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Une étude prospective, multicentrique de 153 patients suivis 12 mois (Huang et al. 2017), – Une étude prospective monocentrique de 30 patients suivis entre 6 semaines et 6 mois (Chen et al. 2018), – Une étude bicentrique de 60 patients suivis 12 mois (Park et al. 2018).
---------------------	--

Éléments conditionnant le SA:	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Modalités de prescription et d'utilisation :	<p>Environnement technique</p> <p>Les établissements doivent être autorisés à proposer les activités interventionnelles, sous imagerie médicale de type 1, 2 ou 3. Les plateaux techniques de cardiologie interventionnelle et de chirurgie cardiaque doivent être regroupés sur le même site, au cas où une conversion en urgence serait nécessaire.</p> <p>Les établissements doivent disposer :</p> <ul style="list-style-type: none"> – en salle d'intervention des techniques d'échographie trans-oesophagienne (ETO) et de fluoroscopie indispensables pour guider l'implantation du DM. L'utilisation de l'angiographie seule n'est pas recommandée. – dans l'établissement d'une technique de dosage de l'ACT (activated coagulation time). <p>Composition des équipes</p> <p>Doivent être présents en salle d'intervention :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 2 opérateurs qualifiés (cardiologues interventionnels et/ou des rythmologues interventionnels) dont au moins 1 ayant acquis une compétence dans la ponction transseptale, – 1 cardiologue échographiste, – 1 anesthésiste-réanimateur, – 2 infirmières. <p>Une formation spécifique dédiée pour chacun des DM implantés par le centre</p>

	<p>est indispensable pour tous les opérateurs, incluant une formation théorique et sur simulateur proposée par le fabricant du dispositif, une formation théorique initiale dans un centre habilité et une formation pratique par compagnonnage (avec au moins 5 patients).</p> <p>Sélection des patients</p> <p>La sélection des patients éligibles à la procédure doit être réalisée de façon multidisciplinaire et doit inclure obligatoirement l'avis :</p> <ul style="list-style-type: none"> – du cardiologue ou du médecin qui adresse le patient, – du spécialiste qui réalisera l'acte, – des spécialistes de chaque comorbidité contre-indiquant potentiellement les anticoagulants, – d'un anesthésiste-réanimateur. <p>En fonction des situations cliniques, l'obtention de l'avis de cliniciens des autres spécialités concernées est fortement recommandée en particulier d'un neurologue, d'un gériatre et d'un interniste.</p> <p>Bilan préopératoire</p> <p>Un scanner cardiaque et /ou une échographie transoesophagienne (ETO) doivent être réalisés afin d'explorer l'anatomie de l'AAG et confirmer l'absence de thrombus intracardiaque (si possible dans les 48 heures précédant l'implantation).</p> <p>Volume d'activité</p> <p>Un seuil de 25 implantations par an et par centre doit être atteint d'ici à 3 ans.</p> <p>Modalité de suivi du patient</p> <ul style="list-style-type: none"> – Traitement antiagrégant antiplaquettaire post-intervention : le schéma thérapeutique et la durée (au minimum de 6 mois) doivent être discutés et validés au cas par cas de façon collégiale lors de la sélection du patient. – Contrôle pré-sortie avec échographie trans-thoracique de contrôle (pour exclure un épanchement péricardique ou un déplacement de la prothèse) – Suivi (thrombus intracardiaque, fuite résiduelle et autre EI) par ETO ou scanner dans les 3 mois post-intervention et par échographie trans-thoracique à 12 et 24 mois en l'absence d'événement cardiovasculaire
Conditions du renouvellement :	<p>Lors du renouvellement d'inscription, la Commission réévaluera l'intérêt du dispositif LAMBRE au vu des résultats d'une étude post-inscription dont les objectifs seront d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'implantation de LAMBRE en France et le type et la durée de traitement anti-thrombotique suivi par ces patients en post-intervention.</p> <p>Le résultat relatif au taux de migration du dispositif LAMBRE sera un des critères permettant à la commission de se prononcer sur l'opportunité du renouvellement d'inscription.</p>
Population cible :	<p>La population cible est comprise entre 10 000 et 30 000 patients par an en France.</p> <p>A titre informatif, la population rejointe était de 1152 patients, pour 1229 dispositifs de fermeture transcutanée de l'AAG pris en charge en 2017.</p>

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale.

01.1. MODELES ET REFERENCES

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

Dispositif LAMBRE		Système de mise en place		
		Double courbe 45° et 30°	Simple courbe 45°	Diamètre interne / Diamètre externe
Références	Diamètre distal/ Diamètre proximal	Référence	Référence	
LT-LAA-1622	16/22	SL8F45x30-900	SL8F45-900	2,7 / 3,5
LT-LAA-1824	18/24	SL9F45x30-900	SL9F45-900	3,0 / 3,8
		SL10F45x30-900	SL10F45-900	3,4 / 4,1
LT-LAA-2026	20/26	SL9F45x30-900 SL10F45x30-900	SL9F45-900 SL10F45-900	3,0 / 3,8 3,4 / 4,1
LT-LAA-2228	22/28			
LT-LAA-2430	24/30			
LT-LAA-1630	16/30			
LT-LAA-2632	26/32	SL10F45x30-900	SL10F45-900	3,4 / 4,1
LT-LAA-2834	28/34			
LT-LAA-3036	30/36			
LT-LAA-3236	32/36			
LT-LAA-3438	34/38			
LT-LAA-3640	36/40			
LT-LAA-1832	18/32			
LT-LAA-2032	20/32			
LT-LAA-2234	22/34			
LT-LAA-2436	24/36			
LT-LAA-2638	26/38			

Unités : mm "D : diamètre distale (Obturateur) et D1 : Diamètre proximal (couverture)

01.2. CONDITIONNEMENT

Le dispositif LAMBRE et le système de mis en place associé sont conditionnés séparément.

Le système de mise en place comprend :

- une gaine d'introduction, proposée en 2 modèles, avec simple ou double courbe, d'une longueur de 900mm,
- un dilateur de 920mm de long,
- un câble d'application de 1240mm,
- un chargeur,
- deux valves hémostatiques.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

Prévention de l'embolisation thrombotique de l'appendice auriculaire gauche (LAA) chez les patients ayant une fibrillation auriculaire non valvulaire, à haut risque thromboembolique (score CHA₂DS₂-VASc ≥4) avec une contre-indication formelle et permanente aux anticoagulants (validée par un comité pluridisciplinaire).

01.4. COMPARATEUR REVENDIQUÉ

Le comparateur revendiqué est le dispositif de fermeture de l'appendice auriculaire gauche (AAG) WATCHMAN.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

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

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Dispositif médical de classe III, BSI (n° 0086), Royaume Uni.

03.2. DESCRIPTION

Le dispositif de fermeture de l'appendice auriculaire gauche LAMBRE est un système non résorbable, de structure auto expansible à base de nitinol, composé d'une ombrelle distale et d'un couvercle proximal, articulé autour d'un manchon de raccordement central. Le couvercle est muni d'une membrane en PET pour empêcher la migration de thrombus intra-auriculaire et favoriser l'occlusion de l'orifice de l'AAG. Une membrane additionnelle en PET sur l'ombrelle vise à assurer l'étanchéité en complément de celle du couvercle.

La stabilité de ce dispositif est assurée par la présence de griffes et de crochets stabilisateurs au niveau de l'ombrelle et par le choix d'une ombrelle de taille supérieure à celle de l'auricule pour assurer une compression suffisante au niveau des parois. Le couvercle est de 4 à 6 mm plus large que l'ombrelle pour couvrir l'orifice de l'AAG et s'apposer contre les parois.

Un collet encastré au centre du couvercle permet le raccordement au système d'introduction. Après avoir été déployé et jusqu'à leur relargage, le dispositif LAMBRE peut être si nécessaire réintroduit dans la gaine et redéployé (au max. 4 fois) ou échangé pour un autre dispositif tout en maintenant l'abord transseptal.

Le système d'introduction est disponible en 2 modèles (avec une simple ou double courbe) pour mieux s'adapter aux différentes formes d'anatomie. Son diamètre externe est compris entre 8 et 10 French, selon la taille du dispositif LAMBRE à délivrer.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Le dispositif LAMBRE est implanté avec comme objectif d'agir en tant que barrière pour prévenir la migration de thrombus depuis l'appendice auriculaire gauche, susceptible de provoquer une embolie à distance.

03.4. ACTE ASSOCIE

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 55, 01/01/2019) l'acte associé à la pose d'un dispositif de fermeture de l'AAG est référencé sous le chapitre « 4.2.1.5 Autres actes thérapeutiques sur les parois du cœur »

Code	Libellé de l'acte
DASF074	Fermeture de l'appendice atrial [auricule] gauche par dispositif par voie veineuse transcutanée et voie transseptale avec guidage échographie-doppler par voie transoesophagienne

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES

Rapport d'évaluation technologique HAS (2014)

Une évaluation technologique portant sur la fermeture de l'appendice auriculaire gauche par voie transcutanée, chez des patients en FA non valvulaire, en prévention des accidents vasculaires ischémiques a été réalisée par la HAS en 2014¹. Cette revue systématique de la littérature avait inclus 4 évaluations technologiques, 2 recommandations professionnelles, 2 essais contrôlés randomisés (PROTECT-AF et PREVAIL), 4 registres et 6 séries de cas prospectives. Les patients évalués étaient éligibles aux AVK, non éligibles ou les 2 selon les études analysées. Ces données portaient sur un total d'environ 2100 patients implantés avec les dispositifs PLAATO, WATCHMAN ou ACP.

Chez les patients éligibles aux AVK, les données disponibles suggéraient que la fermeture de l'AAG associée à un traitement anti-thrombotique en post-intervention pouvait permettre de réduire les événements thromboemboliques. Néanmoins des incertitudes sur le profil de sécurité de ces dispositifs persistaient en raison du taux de complications graves durant la phase péri-procédurale, avec une courbe d'apprentissage importante. Aucune étude comparative n'était disponible en alternative aux anticoagulants oraux directs.

Chez les patients non éligibles aux AVK, les études cliniques disponibles rapportaient un niveau d'AVC ischémique bas au regard du niveau de risque thromboembolique des patients inclus mais étaient de faibles niveaux de preuve. Les patients contre-indiqués aux AVK inclus avaient tous été traités par des antiagrégants plaquettaires. L'absence d'étude comparative chez ces patients ne permettait pas de dissocier l'effet lié au dispositif de fermeture de celui des antiagrégants plaquettaires associés. Des taux de complications élevés en particulier dans la période péri-procédurale avaient également été rapportés chez ces patients.

Au final, la Commission avait conclu que la fermeture transcutanée de l'appendice auriculaire gauche présentait un intérêt en dernier recours chez les patients en FA non valvulaire à haut risque thromboembolique avec un score CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 et une contre-indication formelle aux anticoagulants oraux. Elle avait considéré dans cette indication que l'intérêt de l'intervention en termes de réduction des événements thromboemboliques pouvait être supérieur au risque de complications liées à l'intervention et au traitement antiplaquettaire associé.

Etudes cliniques non spécifiques

Une méta-analyse et 2 études non spécifiques ont été fournies et retenues.

¹ Rapport d'évaluation technologique. Evaluation de l'occlusion de l'appendice auriculaire par voie transcutanée .Haute Autorité de santé. Saint Denis. Juillet 2014

Tableau 1 : principales caractéristiques des études non spécifiques analysées

Auteur	Méthodologie de l'étude	Indication de fermeture de l'AAG	Patients (N)	DM évalués	Suivi
Reddy et al 2017	Méta-analyse sur données individuelles de 2 ERC (WATCHMAN vs AVK)	FANV + CHADS \geq 1 (PROTECT-AF) ou CHADS \geq 2 (PREVAIL) + Eligible aux AVK	1114 (732 vs 382)	WATCHMAN	5 ans
Boersma et al 2017 (EWOLUTION)	Registre multicentrique européenne	FANV Indications de pose de WATCHMAN Eligibles ou non aux anticoagulants oraux	1025	WATCHMAN	12 mois
Bergmann et al 2018 (EWOLUTION)	Analyse en sous-groupe d'un registre	FANV	605 avec BI-AAP	WATCHMAN	12 mois
Teiger et al 2018 (FLAAC)	Registre français prospectif multicentrique	FANV Fermeture de l'AAG quel que soit la raison	436	WATCHMAN, ACP, AMULET	12 mois

BI-AAP : bithérapie antiagrégants plaquettaires , FANV : fibrillation auriculaire non valvulaire

• Reddy et al. (2017)²

Une méta-analyse sur données individuelles a été réalisée en incluant les résultats de 2 ERC (PROTECT-AF et PREVAIL) comparant au total 732 patients implantés avec WATCHMAN à 382 patients traités par la warfarine au long cours, avec un suivi de 5 ans (totalisant 4343 patients-années de suivi). Dans les études PROTECT-AF et PREVAIL, ces patients devaient être éligibles aux AVK, avec respectivement un score CHA₂DS₂-VASc \geq 1 et CHA₂DS₂-VASc \geq 2 à l'inclusion.

Dans cette cohorte regroupant les 2 études, les patients traités par WATCHMAN présentaient un profil de risque thrombo-embolique significativement moins élevé que ceux traités par warfarine (avec un score CHA₂DS₂-VASc respectivement de 3,6 \pm 1,4 et 3,9 \pm 1,5 ; p=0,02) mais ne différaient pas pour les autres caractéristiques décrites à l'inclusion.

Les résultats ne montraient pas de différence significative sur l'analyse du critère composite à 18 mois co-critère de jugement principal dans les analyses principales des études) incluant AVC/emboliques systémiques ou décès cardiovasculaires ou inexpliqués (HR=0,82, [0,58-1,17]_{IC95%} , NS). Aucune interaction dans les analyses en sous-groupe sur ce critère composite n'avait été retrouvée avec les caractéristiques cliniques comme le score CHA₂DS₂-VASc, le sexe, l'âge >75 ans et le score HAS-BLED modifié.

Pour les AVC ou embolies systémiques, les AVC ischémiques ou embolies systémiques, et les saignements majeurs, les résultats ne différaient pas entre les 2 groupes

Pour les AVC hémorragiques, les AVC fatals/invalidants, les décès pour cause CV /inexpliqué, les décès toutes causes et les saignements non liés à la procédure une différence en faveur de WATCHMAN avait été retrouvée.

² Reddy VY1, Doshi SK2, Kar S3, Gibson DN4, Price MJ4, Huber K. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials. J Am Coll Cardiol. 2017 Dec 19;70(24):2964-2975.

Tableau 2 : résultats à 5 ans de la méta-analyse sur données individuelles de l'étude PROTECT-AF et PREVAIL

Critères	HR (WATCHMAN contrôle)	vs	IC 95%	p
AVC/emboliques systémiques ou décès cardiovasculaires ou inexpliqués	0,82		0,58-1,17	NS
AVC ou embolies systémiques	0,96		0,60-1,54	NS
AVC ischémiques ou embolies systémiques	1,71		0,94-3,11	NS
AVC hémorragiques	0,20		0,07-0,56	0,0022
AVC fatals/invalidants	0,45		0,21-0,94	0,03
Décès pour cause CV /inexpliqué	0,59		0,37-0,94	0,027
Décès toutes causes	0,73		0,54-0,98	0,035
Saignements majeurs	0,91		0,61-1,29	NS
Saignements majeurs non liés à la procédure	0,48		0,32-0,71	0,0003

• **Boersma et al. (2017)³**

L'étude EWOLUTION est un registre prospectif multicentrique européen (hors France), ayant inclus 1025 patients, éligibles à une fermeture de l'AAG avec un dispositif WATCHMAN et suivis selon les pratiques locales. Lors de cette analyse à 1 an, 90% des patients avaient complété la visite à 11 mois.

Les patients étaient âgés de 73,4±9 ans, avec un score CHA₂DS₂-VASc moyen de 4,5±1,6, et un score HAS BLEED moyen de 2,3±1,2, avec pour 312 (30,5%) patients des antécédents d'AVC/AIT, 155 (15%) des antécédents d'AVC hémorragique, 320 (31%) des antécédents de saignement majeur. Au total, 750 (73%) patients avaient été considérés comme non éligibles à une anticoagulation orale.

Le taux de succès de l'implantation du WATCHMAN était de 98,5% (1005/1020) avec une absence de fuite >5 mm pour 99,8 % d'entre eux. Dans les 7 jours post-procédures, 18 (1,8%) EIG cardiaques et 15 (1,5%) autres EIG liés à la procédure ont été rapportés (cf. tableau).

Tableau 3 : événements indésirables graves cardiaques ou liés à la procédure dans les 7 jours post-procédures pour l'étude EWOLUTION

EIG	Dans les 7 jours post-procédures
EIG cardiaque : 18 (1,8%)	4 décès, (liés à 1 embolie gazeuse cérébrale et 3 non liés au DM ou à la procédure), 9 hémorragies majeures, 3 tamponnades/épanchements péricardiques, 1 embolisation du DM ayant nécessité une intervention chirurgicale, 1 embolisation du DM ayant nécessité sa recapture.
Autres EIG liés à la procédure : 15 (1,5%)	4 complications vasculaires, 2 épanchements péricardiques mineurs (non traités), 2 ré-interventions pour fermeture incomplète, 2 embolies gazeuses, 1 saignement mineur, 1 AIT.

³ Boersma LV, Ince H, Kische S, Pokushalov E, Schmitz T, Schmidt B. Efficacy and safety of left atrial appendage closure with WATCHMAN in patients with or without contraindication to oral anticoagulation: 1-Year follow-up outcome data of the EWOLUTION trial. Heart Rhythm. 2017 Sep;14(9):1302-1308.

Le traitement anti-thrombotique post-intervention était pour : 16% des AVK, 11% des anticoagulants oraux directs, 60% une bithérapie AAP et 7% une monothérapie AAP. Durant le suivi, l'arrêt du Clopidogrel et des anticoagulants oraux a conduit à avoir 84% des patients sous AAP (55% en mono et 28% en bithérapie) et 9 % sans traitement anti-thrombotique.

Sur la période de suivi, 875 (87%) avaient eu au moins une échographie trans-oesophagienne (ETO) sur cette période, avec une absence de fuite >5 mm pour 99% des patients. Un thrombus au niveau du DM avait été rapporté pour 28 (3,7%) patients. A 1 an, le nombre de décès était de 98 (10%) avec 24% pour cause cardiovasculaire (CV), 60% non CV et 15% de cause inconnue. Le taux d'AVC ischémique était de 1,1% (15 pour 1325 patients-années) pour un taux d'AVC ischémique estimé à partir du score CHADS₂ des patients inclus de 7,2% sans anticoagulant. Le taux de saignement majeur était de 2,6% (34 pour 1303 PA) pour un taux estimé de 5% sous AVK sur la base du score HAS-BLED des patients inclus.

Analyse en sous-groupe de l'étude EWOLUTION (Bergmann et al. 2018)⁴

Une analyse en sous-groupe a été réalisée, à titre exploratoire, chez les 605 (60%) patients sous bithérapie AAP dans cette étude. Ces patients avaient un score médian CHA₂DS₂-VASc et HAS-BLED de respectivement 5,0 et 2,0 à l'inclusion. Le taux de succès intervention (avec fuite ≤5 mm) était de 99,2%. A un an, 85% avaient arrêté la bithérapie AAP avec 71% de switch vers une monothérapie AAP, 7% d'arrêt des AAP et 5% de mise sous anticoagulant oraux. Le taux d'AVC ischémique était de 1,4% par an. Les taux de thrombus du DM, de saignement majeur et de mortalité étaient respectivement de 4%, 2,5% et 9,6%.

• Teiger et al. (2018)⁵

Le registre prospectif FLAAC a inclus 436 patients, dans 33 centres français, implantés avec un dispositif de fermeture de l'AAG et une durée de suivi médiane de 1 an.

Les patients étaient âgés en moyenne de 75,4±0,4 ans, avec pour 168 (38,5%) des antécédents d'AVC ischémiques et 394 (90,4%) des antécédents de saignement. Le score CHA₂DS₂-VASc moyen était de 4,5±0,1 et le score HAS BLED moyen égal à 3,1±0,05. Le dispositif implanté était un AMPLATZER (de 1^{ère} ou 2^{ème} génération) et un WATCHMAN pour respectivement 58% et 42% des patients. L'indication de fermeture de l'AAG décrite était liée pour 96% des patients à leur non éligibilité à un traitement par anticoagulant oral, pour 3% à des antécédents d'accident thromboembolique sous anticoagulant et pour 0,7% à un thrombus de l'AAG persistant asymptomatique sous anticoagulant.

Un succès de la procédure avait été rapporté pour 429 patients (98,4%) dont 10 (2,3%) ayant nécessité une seconde intervention. Les 7 échecs étaient liés pour 6 patients à l'anatomie de l'AAG et pour 1 autre à un thrombus dans l'AAG. Le traitement anti-thrombotique post-intervention était composé pour 28% des patients sous monothérapie AAP, pour 46% d'une bithérapie AAP, pour 23% d'une anticoagulation court terme et pour 3% d'une absence de traitement anti-thrombotique. A 12 mois, 18% étaient sans traitement anti-thrombotique, 64 % sous monothérapie AAP, 8% sous bithérapie AAP et 6% sous anticoagulant oral.

⁴ Bergmann MW, Ince H, Kische S, Schmitz T, Meincke F et al. Real-world safety and efficacy of WATCHMAN LAA closure at one year in patients on dual antiplatelet therapy: results of the DAPT subgroup from the EWOLUTION all-comers study. *EuroIntervention*. 2018 Apr 20;13(17):2003-2011.

⁵ Teiger E, Thambo JB, Defaye P, Hermida JS, Abbey S, Klug D. Percutaneous Left Atrial Appendage Closure Is a Reasonable Option for Patients With Atrial Fibrillation at High Risk for Cerebrovascular Events. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018 Mar;11(3)

Des évènements thromboemboliques avaient été rapportés pour 12 patients (3 péri-procéduraux et 9 durant le suivi). Un thrombus du DM avait été également décrit. L'incidence cumulée des évènements thromboemboliques à 1 an était de 2,9 % alors que le taux estimé à partir du score CHA₂DS₂-VASc était de 7,2%.

Au total, au moins un EIG liés à la procédure a été rapporté pour 21 (4,9%) patients pendant la période péri-procédurale et pour 10 (2,3%) patients durant le suivi.

Tableau 4 : évènements indésirables de l'étude FLAAC (suivi médian de 1 an)

Patients avec un EI grave (EIG)	Période péri-procédurale	Suivi
	N(%)	N(%)
EIG lié à la procédure		
Embolisation du DM	2 (0,5)	3 (0,7)
Epanchement péricardique avec intervention	4 (0,9)	4 (0,9)
Complication vasculaire au niveau du site d'accès	13 (3,0)	1 (0,2)
Autre saignement	0 (0)	1 (0,2)
Autre	1 (0,2)	0 (0)
EIG non lié à la procédure		
Saignement majeur	7 (1,6)	11 (2,6)
Anémie avec transfusion	2 (0,5)	7 (1,6)

N : nombre de patient s avec un EIG

Le taux de mortalité à 1 an était de 9,3% dont 7 des 39 décès étaient reliés ou possiblement reliés au DM ou à la procédure. Les 4 décès péri-procéduraux étaient liés à une embolisation du DM, un épanchement péricardique avec ischémie cérébrale, un saignement majeur au niveau du site de ponction et une insuffisance respiratoire. Les 3 décès durant le suivi étaient liés à une embolisation du DM, une hémorragie gastro-intestinale liée à l'échographie transœsophagique et un AVC ischémique lié au DM.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Trois études spécifiques du dispositif LAMBRE ont été fournies et retenues. Le rapport d'étude de Huang *et al.* de 2016 décrivait des résultats portant sur 156 patients alors que l'étude publiée de Huang *et al.* de 2017 rapportait uniquement 153 patients inclus dans les mêmes centres pendant la même période d'inclusion.

Tableau 5 : résumé des caractéristiques des études menées avec le dispositif LAMBRE

Auteur	Méthodologie/ Période d'inclusion	Indications de fermeture transcutanée de l'AAG	Traitement anti-thrombotique post-procédure	Patients (N)	Durée de suivi & ETO programmées
Huang et al. (2017) ⁶	Etude pilote prospective, multicentrique, non comparative (Chine) Période d'inclusion : 03/2014-01/2015	FANV + CHADS ₂ ≥ 1 + non éligible à un traitement par warfarine (saignement cérébrovasculaire ou gastro-intestinal, tendance au saignement accrue, faible observance, allergie à la warfarine)	AAS 100mg/j à vie + Clopidogrel 75mg/j 3mois	153	- Suivi : 12 mois - ETO : 3 et 12 mois
Chen et al. (2018) ⁷	Registre prospectif monocentrique (Allemagne) Période d'inclusion : 10/2016-08/2017	FANV + CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2 + contre-indication à un traitement par warfarine (saignement sous anticoagulant, intolérance ou refus de warfarine, + AAG isolé non contractile après multiple procédure d'ablation de FA	AAS 300mg/j à vie + Clopidogrel 75mg/j 6 mois	30	- Suivi : 6 sem à 6 mois - Suivi moyen : 52 jours pour 25 patients - ETO entre 6 sem et 6 mois)
Park et al. (2018) ⁸	Etude bicentrique, prospective, non comparative (Allemagne) Période d'inclusion : 11/2013-09/2015	FANV + CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2 + contre-indication à une anticoagulation orale	AAS 100mg/j à vie + Clopidogrel 75mg/j 3mois	60 (10 PDV)	- Suivi : jusqu'à 12 mois - ETO : 1, 6 et 12 mois

FANV : Fibrillation auriculaire non valvulaire ; AAS : aspirine ; ETO : échographie trans-oesophagienne ; PDV : perdu de vue

Il s'agissait d'études prospectives non comparatives, ayant inclus au total 243 patients, en FA non valvulaire, à risque augmenté d'événement thromboembolique (CHADS₂ ≥ 1 ou CHA₂DS₂-VASc ≥ 2) et non éligibles ou contre indiqués aux anticoagulants oraux. En post-intervention, une bithérapie AAP était initiée (avec aspirine à vie et clopidogrel entre 3 et 6 mois). Le suivi des patients était de 12 mois pour 2 études et limité à une période entre 6 semaine et 6 mois pour la 3^{ème} étude. Au moins une échographie transoesophagienne (ETO) était programmée pendant la période de suivi pour toutes les études. Les études allemandes de Chen et al et Park et al. étaient respectivement monocentrique et bicentrique, avec des opérateurs expérimentés dans des centres à haut volume d'activité alors que 12 centres en Chine avaient participé à l'étude de Huang et al. Il est à noter qu'un taux de perdus de vue de 16% était rapporté dans l'étude Park et al.

Les patients les plus âgés avaient été inclus dans l'étude Chen et al., avec un âge moyen de 78 ans. Des antécédents d'AVC/AIT étaient rapportés pour près des 2/3 des patients de l'étude de Huang et al. Les patients analysés présentaient un risque thromboembolique élevé avec un score CHA₂DS₂-VASc moyen compris autours de 4 dans les 3 études et un haut risque de saignement avec un score HAS BLED moyen de respectivement 3,2 et 4,1 dans les études de Chen et al et Park et al.

⁶ H. Huang, Y. Liu, Y. Xu, Z. Wang, Y. Li, K. Cao et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Closure With the LAMBRE Device for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Prospective, Multicenter Clinical Study. JACC Cardiovasc Interv. 2017 Nov 13;10(21):2188-2194.

⁷ Chen S, Schmidt B, Bordignon S, et al. Feasibility of percutaneous left atrial appendage closure using a novel LAMBRE occluder in patients with atrial fibrillation: Initial results from a prospective cohort registry study. J Cardiovasc Electrophysiol. 2018;29:291-297.

⁸ Park JW et al. Left atrial appendage occlusion with lambre in atrial fibrillation: Initial European experience. Int J Cardiol. 2018 Aug 15.

Tableau 6 : caractéristiques des patients implantés dans les études avec le dispositif LAMBRE

Auteur	Patients N	Age (années)	Sexe (Homme)	FA paroxystique	ATCDT AVC/AIT	CHA ₂ DS ₂ -VASc	HAS-BLED score
		Moy±SD	N (%)	N(%)	N (%)	Moy±SD	Moy±SD
Huang et al. (2017) ⁹	153	69,3±9,4	87 (56%)	25 (16%)	99 (65%)	4,0±1,7	ND
Chen et al. (2018) ¹⁰	30	77,6±8,9	15 (50%)	14 (47%)	4 (13%)	3,9±1,5	4,1±1,0
Park et al. (2018) ¹¹	60	74,4±9,0	40 (75%)	ND	ND	4,0±1,6	3,2±1,3

La durée moyenne d'intervention était de 29 et 34 min pour les 2 études ayant inclus uniquement des centres expérimentés en Allemagne et de 66 min dans l'étude Chinoise. Le taux de succès technique de la fermeture de l'AAG (implantation du dispositif et absence de fuite résiduel ≥ 4 ou 5 mm) rapporté dans les 3 études était compris entre 92% et 99,4%. Entre 65% et 93% des patients selon les études avaient eu une ETO de suivi programmée avec une fuite résiduelle (>3 à 5 mm) pour 1% à 5% des patients.

Tableau 7 : résultats relatifs à l'intervention et à l'occlusion de l'AAG

Auteur	Diamètre AAG (mm)	Durée de la procédure (min)	DM complètement recapturé et redéployé	Succès de l'occlusion de l'AAG	Fuite peri- procédurale	Fuite résiduelles périprocédurale
	Moy±SD	Moy±SD				
Huang et al. (2017) ¹²	23,6±5,2	66,0±24,0	(43%)	152 (99%)	≥ 4 mm : 1 (1%)	Fuite ≥ 4 mm à 12 mois : 1/ 121 (1%)
Chen et al. (2018) ¹³	21,2±4,4	29,0±10,1		30 (100%)	>5 mm : 0 (0%)	Fuite ≥ 4 mm entre 6 sem et 6 mois : 1/25 (4%)
Park et al. (2018) ¹⁴	22,7±5,0	33,9±17,6	9 (14%)	(92%)	>5 mm : 3 (5%)	Fuite >5 mm à 12 mois: 3/39 (8%)

Le taux d'AVC ischémique mesuré dans l'étude de Huang et al. était de 1,3% par an. Ce même taux estimé à partir des scores CHADS₂ et CHA₂DS₂-VASc à l'inclusion était respectivement de 6,4% par an et de 5,2% par an. Il est à noter que la comparaison des taux retrouvés dans l'étude et des taux estimés à partir des scores de risque pour les AVC et les

⁹ H. Huang, Y. Liu , Y. Xu, Z. Wang, Y. Li, K. Cao et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Closure With the LAMBRE Device for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Prospective, Multicenter Clinical Study. JACC Cardiovasc Interv. 2017 Nov 13;10(21):2188-2194.

¹⁰ Chen S, Schmidt B, Bordignon S, et al. Feasibility of percutaneous left atrial appendage closure using a novel LAMBRE occluder in patients with atrial fibrillation: Initial results from a prospective cohort registry study. J Cardiovasc Electrophysiol. 2018;29:291–297.

¹¹ Park JW et al. Left atrial appendage occlusion with lambre in atrial fibrillation: Initial European experience. Int J Cardiol. 2018 Aug 15

¹² H. Huang, Y. Liu , Y. Xu, Z. Wang, Y. Li, K. Cao et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Closure With the LAMBRE Device for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Prospective, Multicenter Clinical Study. JACC Cardiovasc Interv. 2017 Nov 13;10(21):2188-2194.

¹³ Chen S, Schmidt B, Bordignon S, et al. Feasibility of percutaneous left atrial appendage closure using a novel LAMBRE occluder in patients with atrial fibrillation: Initial results from a prospective cohort registry study. J Cardiovasc Electrophysiol. 2018;29:291–297.

¹⁴ Park JW et al. Left atrial appendage occlusion with lambre in atrial fibrillation: Initial European experience. Int J Cardiol. 2018 Aug 15

saignements à l'inclusion ne peuvent être considérés comme une méthode fiable pour estimer l'effet du traitement.

Au total, le niveau de preuve des études spécifiques disponibles reste limité avec une absence d'étude comparative, un nombre de centres investigateurs très réduit dans 2 études, une durée de suivi moyenne inférieure à 6 mois dans une étude et une absence de données sur le long terme.

04.1.1.3. EFFETS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Dans le rapport d'étude de Huang (portant sur 156 patients), 46 (29%) patients avaient eu un événement indésirable grave (EIG). Dans les résultats rapportés dans la publication de Huang et al. (portant sur 153 patients) : 5 (3,3%) événements indésirables (EI) graves liés à la procédure avaient été rapportés incluant 3 (2%) épanchements péricardiques ayant nécessité une intervention, 1 (0,7%) AVC lié probablement à la migration d'un thrombus cardiaque et 1 (0,7%) saignement majeur. Pour les événements indésirables mineurs liés à la procédure, 2 (1,3%) hématomes au site de ponction, une (0,7%) fistule fémoral artérioveineuse et un (0,7%) pseudo-anévrisme avaient été décrits. Durant le suivi de 12 mois, 2 (1,3%) AVC ischémiques chez des patients avec ATCDT, 1 (0,7%) AVC hémorragique, 2 (1,3%) thromboses du DM et un (0,7%) décès de cause inconnue à 7 jours post-intervention avaient été également rapportés.

Aucune complication per-procédurale et durant le suivi n'avait été rapportée dans l'étude de Chen et al.

Dans l'étude de Park et al., 4 (6,7%) EI liés à la procédure et/ou au DM avaient été décrits. Une perforation de l'AAG avec le guide ayant nécessité une intervention chirurgicale pour cause d'hémorragie a été rapportée avec le décès du patient 3 jours plus tard par défaillance multi-viscérale. Une intervention chirurgicale a également été nécessaire pour cause de pseudo-anévrisme de l'artère fémoral gauche pour un patient. Pour les EI liés au DM, 2 (3,3%) épanchements péricardiques ayant nécessité une péricardiocentèse sont intervenus à J8 et J33. Durant le suivi de 12 mois, ont également été rapportés : 2 décès (non liés au DM ou à l'intervention), 1 AIT et 3 saignements mineurs (1 épistaxis et 2 saignements gastro-intestinaux).

Il est important de noter que dans les études de Chen et de Park et al, les opérateurs étaient très expérimentés pour cette technique et exerçaient dans des centres à haut volume d'activité, ce qui limite la transposabilité des résultats en termes de sécurité. L'absence de complication dans l'étude de Chen et al. ne correspond pas aux taux d'événements indésirables usuellement rapportés pour ce type de d'intervention et doit être interprétée avec précaution.

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

Le demandeur déclare qu'un événement indésirable grave (EIG) et 5 réclamations (non considérés comme EIG) ont été rapportés en Europe depuis juin 2016 (date d'obtention du marquage CE), pour un total de 2 236 unités vendues du dispositif LAMBRE.

L'EIG correspondait à une migration et une embolisation du dispositif ayant nécessité le recours à une chirurgie cardiaque avec CEC. Cet événement a été considéré par le fabricant comme lié à un mauvais positionnement du DM dans l'AAG et à un test de stabilité non correctement réalisé.

04.1.1.4. DONNEES MANQUANTES

La Commission a constaté l'absence de données robustes :

- pour les patients avec une contre-indication aux anticoagulants AVK et non-AVK,
- en prévention secondaire des AVC,
- comparative entre DM de fermeture de l'AAG,
- permettant de déterminer le type et la durée de traitement antithrombotique optimale à préconiser.

Chez les patients non éligibles aux AVK, les études cliniques disponibles rapportent un niveau d'AVC ischémique bas au regard du niveau de risque thromboembolique des patients inclus mais restent de faible niveaux de preuve. Les patients contre-indiqués aux AVK inclus ont tous été traités par des antiagrégants plaquettaires. L'absence d'étude comparative chez ces patients ne permet pas de dissocier l'effet lié au dispositif de fermeture de celui des antiagrégants plaquettaires associés. Des taux de complications élevés en particulier dans la période péri-procédurale ont également été rapportés chez ces patients et traduisent les risques liés à l'intervention.

Les données disponibles spécifiques du dispositif LAMBRE sont d'un niveau de preuve limité. La Commission accepte l'extrapolation des données non spécifiques portant sur d'autres dispositifs de fermeture transcutanée de l'appendice auriculaire gauche au dispositif LAMBRE.

Au total, la Commission considère qu'en l'absence d'alternative chez des patients en FA non valvulaire contre-indiqués aux anticoagulants oraux avec un score CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 , l'intérêt d'implanter un dispositif de fermeture transcutanée de l'AAG en termes de réduction des événements thromboemboliques peut être supérieur au risque de complications liées à l'intervention et au traitement antiplaquettaire associé.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La stratégie thérapeutique de prévention des accidents thromboemboliques dans la FA recommande d'évaluer le risque thromboembolique des patients avec le score CHA₂DS₂-VASc. Selon les recommandations de la société européenne de Cardiologie (ESC) de 2016 :¹⁵

- chez les hommes avec un score CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 et les femmes avec un score ≥ 3 (Grade IA), un traitement anticoagulant oral est recommandé ;
- chez les hommes avec un score CHA₂DS₂-VASc égal à 1 et les femmes avec un score égal à 2, le traitement anticoagulant est à considérer en fonction des caractéristiques individuelles et des préférences du patient (Grade IIaB) ;
- chez les hommes et les femmes sans facteur de risque supplémentaire, un traitement anticoagulant ou antiplaquettaire pour la prévention des AVC n'est pas recommandé (Grade IIIB).

A titre informatif, la méthode de calcul du score CHA₂DS₂-VASc est décrite dans le tableau ci-dessous :

¹⁵ Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur J Cardiothorac Surg. 2016 Nov;50(5):e1-e88

Figure 1. Tableau 8 : méthode de calcul du score CHA2DS2-VASc

Score CHADS ₂	Facteur de risque	Score CHA2DS2-VASc
1	Insuffisance cardiaque ou dysfonction du ventricule gauche	1
1	Hypertension artérielle	1
1	Age ≥ 75 ans	2
1	Diabète	1
2	Antécédent d'AVC, d'AIT ou d'embolie systémique	2
	Pathologie vasculaire (infarctus du myocarde, vasculaire périphérique ou plaque de l'aorte)	1
	Age compris entre 65 et 74 ans	1
	Sexe féminin	1
6	Score maximum	9

Le traitement de référence dans la prévention des complications thromboemboliques associées à la fibrillation auriculaire non valvulaire est le traitement par anticoagulant oral au long cours. Lors de l'instauration d'un traitement, un médicament anti-vitamine K (AVK) ou un anticoagulant oral direct (AOD) peut être prescrit en première intention. Le choix entre ces 2 familles d'anticoagulants doit se faire au cas par cas en tenant compte notamment du risque hémorragique, de l'âge et du poids, de la fonction rénale, de la qualité prévisible de l'observance, de la capacité du patient à suivre le degré d'anticoagulation pour les AVK, et la préférence du patient après une information adaptée.¹⁶

Chez les patients en FA, l'absence de contraction rythmique au niveau de l'appendice de l'oreillette gauche et les multiples cryptes que forme cette cavité ont été identifiées comme responsables de modifications hémodynamiques avec un risque de stase sanguine. Pour ces raisons, l'appendice auriculaire gauche est considéré comme un site privilégié (mais non exclusif) de formation de thrombus dans cette pathologie. En raison de ce potentiel thrombogène, des techniques de fermeture de l'AAG ont été développées dans le but de réduire le risque de migration de thrombus. Une approche chirurgicale a d'abord été employée avant que des approches moins invasives par voie transcutanée soient mises au point pour permettre la fermeture de l'AAG. En revanche, quel que soit l'approche, la réalisation d'une telle occlusion ne peut permettre de prévenir les AVC ayant une origine autre qu'un thrombus localisé au niveau de l'appendice auriculaire gauche.

Selon les recommandations de la société Européenne de Cardiologie de 2016 et de l'association américaine de cardiologie (AHA) en 2019, la fermeture de l'AAG peut être considérée en prévention des AVC chez les patients en FA avec une contre-indication au long cours au traitement anticoagulant (Classe IIB, Niveau B).^{17,18}

Au vu des données disponibles, la Commission estime que le dispositif LAMBRE a un intérêt dans la stratégie thérapeutique en dernier recours en prévention des événements thromboemboliques dans la FA non valvulaire chez les patients à haut risque

¹⁶ Haute Autorité de santé. Fibrillation auriculaire non valvulaire. Quelle place pour les anticoagulants oraux ? Fiche de bon usage du médicament. Saint Denis La Plaine :HAS ; 2018

¹⁷ Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur J Cardiothorac Surg. 2016 Nov;50(5):e1-e88

¹⁸ January Craig T, Wann LS, Calkins H, Chen Lin Y, Cigarroa Joaquin E, Cleveland Joseph C, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. Circulation ;0(0)

thromboembolique avec un score CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 et une contre-indication formelle et permanente aux anticoagulants oraux.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à la fermeture de l'appendice auriculaire gauche avec le dispositif LAMBRE dans la prévention des événements thromboemboliques chez les patients en FA non valvulaire, avec un score CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 et une contre-indication formelle et permanente aux anticoagulants oraux.

Cette contre-indication doit être validée par un comité pluridisciplinaire incluant obligatoirement l'avis :

- **du cardiologue ou du médecin qui adresse le patient,**
- **du spécialiste qui réalisera l'acte, des spécialistes de chaque comorbidité contre-indiquant potentiellement les anticoagulants,**
- **d'un anesthésiste-réanimateur.**

En fonction des situations cliniques, l'obtention de l'avis de cliniciens des autres spécialités concernées est fortement recommandée en particulier d'un neurologue, d'un gériatre et d'un interniste.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

La gravité de la fibrillation auriculaire est liée essentiellement au risque de complication emboliques artérielles qu'elle entraîne. L'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique est une des complications les plus graves de la fibrillation auriculaire. La FA est un facteur de risque indépendant d'AVC, responsable de 15 à 20 % des AVC ischémiques¹⁹. La fréquence de survenue d'un AVC ischémique chez les patients en FA sans atteinte valvulaire rhumatismale, persistante ou paroxystique est de l'ordre de 5 % par an, soit environ 5 fois plus que pour les patients en rythme sinusal²⁸.

La FA augmente de 50% le risque de décès, de séquelles et de handicap dans les 3 mois suivant le 1^{er} AVC, indépendamment des autres facteurs de risque²⁰. Le taux de mortalité après un AVC ischémique lié à une FA est de 30 % à 1 an^{21,22}.

Dans les pays industrialisés, les AVC représentent la 3^{ème} cause de mortalité après les cardiopathies et les cancers, et la première cause de handicap acquis de l'adulte.

La fibrillation auriculaire est une affection grave qui par ses complications peut engager le pronostic vital

¹⁹ Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, Kannel WB, Levy D Am Heart J. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: The Framingham Study. Am Heart J. 1996 Apr;131(4):790-5.

²⁰ Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, Basile AM, Trefoloni . Characteristics, outcome, and care of stroke associates with atrial fibrillation in Europe. Stroke 2001;32:392-398

²¹ Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. Med Clin North Am. 2008;92:17-40.

²² Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2009;119:e21-181

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

La FA est l'arythmie la fréquemment diagnostiquée en pratique clinique. Sa prévalence, de l'ordre de 1 à 2% dans la population générale augmente rapidement avec l'âge pour doubler chaque décennie à partir de 55 ans ^{20,23,24}. Survenant chez moins de 1% des sujets de moins de 60 ans, elle est de 5 à 15% chez ceux de 80 ans et plus ²⁵.

En France, la FA concerne entre 600 000 et un million de personnes, dont deux tiers de plus de 75 ans et l'incidence est estimée entre 110 000 et 230 000 nouveaux cas. En 2008, 412 000 patients hospitalisés ont eu un diagnostic de FA selon les données du PMSI. Selon les estimations, la prévalence de cette pathologie devrait doubler durant les 50 prochaines années pour atteindre entre 1,1 et 1,2 millions de français ²⁶.

04.2.3. IMPACT

La FA est un facteur de risque d'AVC et d'embolie systémique dont la prévalence augmente du fait du vieillissement de la population. La prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire constitue un intérêt de santé publique important compte tenu de la gravité des complications entraînées.

D'autres dispositifs de fermeture transcutanée de l'AAG sont inscrits sur la LPPR dans des indications identiques à celles retenues pour le dispositif LAMBRE.

Dans ce contexte, le dispositif LAMBRE répond à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

En conséquence, le dispositif de fermeture transcutanée de l'appendice auriculaire gauche LAMBRE a un intérêt de santé publique dans la FA non valvulaire chez les patients à haut risque thromboembolique avec un score CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 et une contre-indication formelle et permanente aux anticoagulants oraux, compte tenu de la fréquence et de la gravité des complications thromboemboliques liées à cette pathologie.

Au total, la Commission considère que le service attendu du dispositif LAMBRE est suffisant pour son inscription sur la liste des produits et prestations remboursables en prévention des événements thromboemboliques dans la FA non valvulaire chez les patients à haut risque thromboembolique avec un score CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 et une contre-indication formelle et permanente aux anticoagulants oraux (validée par un comité pluridisciplinaire).

La fermeture transcutanée de l'Appendice Auriculaire Gauche (AAG) n'est pas une alternative aux anticoagulants oraux que ce soit en prévention primaire ou en prévention secondaire après un accident ischémique sous traitement bien conduit. Le refus des traitements anticoagulants oraux (AVK ou anticoagulant non-AVK) constitue une non-indication à la fermeture de l'appendice auriculaire gauche.

²³ Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke. 1991 Aug;22(8):983-8.

²⁴ Feinberg WM1, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. Arch Intern Med. 1995 Mar 13;155(5):469-73.

²⁵ Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. Circulation. 1998 Sep 8;98(10):946-52.

²⁶ Charlemagne A, Blacher J, Cohen A, Collet JP, Diévert F et al. Epidemiology of atrial fibrillation in France: extrapolation of international epidemiological data to France and analysis of French hospitalization data. Arch Cardiovasc Dis. 2011 Feb;104(2):115-24. doi: 10.1016/j.acvd.2010.11.012. Epub 2011 Mar 2. Review.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Environnement technique

Les établissements doivent être autorisés à proposer les activités interventionnelles, sous imagerie médicale de type 1, 2 ou 3. Les plateaux techniques de cardiologie interventionnelle et de chirurgie cardiaque doivent être regroupés sur le même site, au cas où une conversion en urgence serait nécessaire.

Les établissements doivent disposer :

- en salle d'intervention des techniques d'échographie trans-oesophagienne (ETO) et de fluoroscopie indispensables pour guider l'implantation du DM. L'utilisation de l'angiographie seule n'est pas recommandée.
- dans l'établissement d'une technique de dosage de l'ACT (activated coagulation time).

Composition des équipes

Doivent être présents en salle d'intervention :

- 2 opérateurs qualifiés (cardiologues interventionnels et/ou des rythmologues interventionnels) dont au moins 1 ayant acquis une compétence dans la ponction transseptale,
- 1 cardiologue échographiste,
- 1 anesthésiste-réanimateur,
- 2 infirmières.

Une formation spécifique dédiée pour chacun des DM implantés par le centre est indispensable pour tous les opérateurs, incluant une formation théorique et sur simulateur proposée par le fabricant du dispositif, une formation théorique initiale dans un centre habilité et une formation pratique par compagnonnage (avec au moins 5 patients).

Sélection des patients

La sélection des patients éligibles à la procédure doit être réalisée de façon multidisciplinaire et doit inclure obligatoirement l'avis :

- du cardiologue ou du médecin qui adresse le patient,
- du spécialiste qui réalisera l'acte,
- des spécialistes de chaque comorbidité contre-indiquant potentiellement les anticoagulants
- d'un anesthésiste-réanimateur.

En fonction des situations cliniques, l'obtention de l'avis de cliniciens des autres spécialités concernées est fortement recommandée en particulier d'un neurologue, d'un gériatre et d'un interniste.

Bilan préopératoire

Un scanner cardiaque et /ou une échographie transoesophagienne (ETO) doivent être réalisés afin d'explorer l'anatomie de l'AAG et confirmer l'absence de thrombus intracardiaque (si possible dans les 48 heures précédant l'implantation).

Volume d'activité

Un seuil de 25 implantations par an et par centre doit être atteint d'ici à 3 ans.

Modalité de suivi du patient

- Traitement antiagrégant antiplaquettaire post-intervention : le schéma thérapeutique et la durée (au minimum de 6 mois) doit être discuté et validé au cas par cas de façon collégiale lors de la sélection du patient.
- Contrôle pré-sortie avec échographie trans-thoracique de contrôle (pour exclure un épanchement péricardique ou un déplacement de la prothèse)
- Suivi (thrombus intracardiaque, fuite résiduelle et autre EI) par ETO ou scanner dans les 3 mois post-intervention et par échographie trans-thoracique à 12 et 24 mois en l'absence d'événement cardiovasculaire.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARETEURS RETENUS

D'autres dispositifs de fermeture transcutanée de l'AAG sont inscrits sur la LPPR dans des indications identiques à celles retenues pour le dispositif LAMBRE. Les comparateurs retenus sont donc les autres dispositifs de fermeture transcutanée de l'appendice auriculaire gauche inscrits sur la LPPR.

06.2. NIVEAU D'ASA

Aucune donnée comparant le dispositif LAMBRE aux autres dispositifs de fermeture transcutanée de l'appendice auriculaire gauche n'est disponible.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) par rapport aux autres dispositifs de fermeture transcutanée de l'appendice auriculaire gauche inscrits sur la LPPR.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Lors du renouvellement d'inscription, la Commission réévaluera l'intérêt du dispositif LAMBRE au vu des résultats d'une étude post-inscription dont les objectifs seront d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'implantation de LAMBRE en France et le type et la durée de traitement anti-thrombotique suivi par ces patients en post-intervention.

Le résultat relatif au taux de migration du dispositif LAMBRE sera un des critères permettant à la commission de se prononcer sur l'opportunité du renouvellement d'inscription.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

La prévalence de la FA est estimée à 1 à 2% de la population soit entre 600 000 à 1 000 000 de patients en France. Dans le registre GARFIELD, les patients avec score CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 représentait 25% des patients avec un diagnostic de FA. Les experts estiment qu'environ 10% des patients présentent une contre-indication formelle et définitive aux anticoagulants oraux.

La proportion de patients en une contre-indication absolue et un score CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 peut être estimée à entre 2 et 4% des patients en FA non valvulaire, soit entre 10 000 et 30 000 patients.

Les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) ont été utilisées pour estimer la population rejointe. Leur exploitation a été effectuée par la HAS à partir du programme DIAMANT de l'ARS Ile de France. Ce programme permet notamment de dénombrer les patients traités au cours d'une année lors d'une ou plusieurs hospitalisations. La sélection a porté sur tous les dispositifs de fermeture transcutanée de l'AAG pris en charge sur la LPP (codes LPP : 3110611, 3153460, 3131820, 3192307).

Au total 1 229 dispositifs de fermeture transcutanée avaient été pris en charge pour 1 152 patients en 2017.

La population cible est comprise entre 10 000 et 30 000 patients par an en France.

A titre informatif, la population rejointe était de 1 152 patients, pour 1 229 dispositifs de fermeture transcutanée de l'AAG pris en charge en 2017.