

**AVIS SUR LES  
DISPOSITIFS  
MÉDICAUX****GORE CARDIOFORM****Implant pour fermeture du foramen ovale  
perméable**

Inscription

**Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs  
médicaux et des technologies de santé le 16 novembre 2021**

Faisant suite à l'examen du 2 novembre 2021, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 16 novembre 2021.

**Demandeur** : W. L. GORE & Associés, SARL (France)**Fabricant** : W.L. GORE & Associates, Inc (États-Unis)Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).

|                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Indications retenues</b>            | Fermeture du foramen ovale perméable (FOP) chez les patients âgés entre 16 et 60 ans, ayant eu un infarctus cérébral récent ( $\leq 6$ mois) (ce délai sera prolongé si un enregistrement prolongé du rythme cardiaque est nécessaire), avec un FOP associé à un ASIA ( $> 10$ mm) ou à un shunt droit-gauche $> 20$ $\mu$ bulles ou un diamètre $\geq 2$ mm. Le FOP étant la cause la plus probable de l'infarctus cérébral après un bilan étiologique par un spécialiste neurovasculaire. |
| <b>Service attendu (SA)</b>            | <b>Suffisant</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Comparateurs retenus</b>            | Autres dispositifs de fermeture du FOP en prévention secondaire des récurrences d'AVC inscrits à la LPPR.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Amélioration du Service attendu</b> | <b>ASA de niveau V</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Type d'inscription</b>              | Nom de marque                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Durée d'inscription</b>             | 5 ans                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

**Données analysées****Données non spécifiques :**

- Varotto et al. (2020) : méta-analyse de 6 ECR évaluant la fermeture du FOP par rapport au traitement médicamenteux dans la prévention des événements neurologiques chez 3560 patients. Une analyse des résultats spécifiques à chaque dispositif de fermeture du FOP a été réalisée ;
- Tsivgoulis et al. (2018) : méta-analyse de 6 ECR évaluant la sécurité et l'efficacité cumulées de la fermeture du FOP par rapport au traitement médicamenteux. Une comparaison des différents

dispositifs disponibles pour la fermeture du FOP a également été réalisée en utilisant les données directes et indirectes existantes.

**Données spécifiques :**

- Étude REDUCE (2017, 2021) : étude contrôlée randomisée évaluant la fermeture du FOP par rapport au traitement médicamenteux sur le risque de survenue de récurrence d'AVC ou d'un infarctus cérébral nouveau chez 664 patients porteurs d'un FOP et ayant eu un AVC cryptogénique.
- Étude de comparaison indirecte ajustée par appariement (non publiée) : comparaison rétrospective des dispositifs de fermeture du FOP GORE CARDIOFORM (étude REDUCE) et AMPLATZER PFO OCCLUDER (étude RESPECT) concernant l'efficacité (risque de récurrence d'AVC et d'accident ischémique cérébral) et la sécurité (nouvelle FA et événements indésirables) relatives.

**Éléments conditionnant le Service attendu (SA)**

– **Spécifications techniques**

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

– **Modalités de prescription et d'utilisation**

Celles mentionnées au [chapitre 5.2](#).

**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.

**Population cible**

La population cible des dispositifs de fermeture du FOP dans l'indication de prévention secondaire de récurrences d'AVC est de l'ordre de 3 000 patients par an.

Avis 1 définitif

# Sommaire

---

|                                                                                                         |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. Objet de la demande</b>                                                                           | <b>4</b>  |
| 1.1 Qualification de la demande                                                                         | 4         |
| 1.2 Modèles et références                                                                               | 4         |
| 1.3 Conditionnement                                                                                     | 4         |
| 1.4 Revendications du demandeur                                                                         | 4         |
| <b>2. Historique du remboursement</b>                                                                   | <b>5</b>  |
| <b>3. Caractéristiques du produit</b>                                                                   | <b>5</b>  |
| 3.1 Marquage CE                                                                                         | 5         |
| 3.2 Description                                                                                         | 5         |
| 3.3 Fonctions assurées                                                                                  | 5         |
| 3.4 Acte associé                                                                                        | 5         |
| <b>4. Service attendu (SA)</b>                                                                          | <b>6</b>  |
| 4.1 Intérêt du produit                                                                                  | 6         |
| 4.2 Intérêt de santé publique                                                                           | 22        |
| 4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)                                                              | 23        |
| <b>5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)</b>                                                | <b>23</b> |
| 5.1 Spécifications techniques minimales                                                                 | 23        |
| 5.2 Modalités de prescription et d'utilisation                                                          | 23        |
| <b>6. Amélioration du Service attendu</b>                                                               | <b>24</b> |
| 6.1 Comparateurs retenus                                                                                | 24        |
| 6.2 Niveau d'ASA                                                                                        | 25        |
| <b>7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription</b> | <b>25</b> |
| <b>8. Durée d'inscription proposée</b>                                                                  | <b>25</b> |
| <b>9. Population cible</b>                                                                              | <b>25</b> |
| <b>Annexes</b>                                                                                          | <b>27</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 – novembre 2021

# 1. Objet de la demande

## 1.1 Qualification de la demande

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

## 1.2 Modèles et références

Le dispositif GORE CARDIOFORM est disponible en 3 tailles :

| Référence | Description -<br>Diamètre de l'implant d'occlusion              | Taille maximale recommandée de<br>la communication interauriculaire à<br>traiter* | Taille du<br>cathéter<br>(Fr) |
|-----------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| GSXE0020  | Implant d'occlusion septale GORE<br>CARDIOFORM – diamètre 20 mm | 11 mm                                                                             | 10                            |
| GSXE0025  | Implant d'occlusion septale GORE<br>CARDIOFORM – diamètre 25 mm | 14 mm                                                                             | 10                            |
| GSXE0030  | Implant d'occlusion septale GORE<br>CARDIOFORM – diamètre 30 mm | 17 mm                                                                             | 10                            |

\* mesurée par arrêt du flux par ballonnet

En cas d'utilisation d'un guide, le demandeur recommande d'utiliser une gaine d'introduction de 12 Fr.

## 1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

## 1.4 Revendications du demandeur

### 1.4.1 Indication revendiquée

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

« Fermeture du foramen ovale perméable (FOP) chez les patients âgés de 16 à 60 ans, ayant eu un infarctus cérébral récent ( $\leq 6$  mois), (ce délai sera prolongé si un enregistrement prolongé du rythme cardiaque est nécessaire), avec un FOP associé à un ASIA (anévrisme du septum interauriculaire) ( $> 10$ mm) ou à un shunt droit-gauche  $> 20$  microbulles (un shunt important a été défini selon les études par le passage de  $> 20$ , 25 ou 30 microbulles) ou un diamètre  $\geq 2$ mm. Le FOP étant la cause la plus probable de l'infarctus cérébral après un bilan étiologique par un spécialiste neurovasculaire. »

### 1.4.2 Comparateur revendiqué

Le comparateur revendiqué est l'AMPLATZER PFO OCCLUDER inscrit sous nom de marque.

### 1.4.3 ASA revendiquée

Le demandeur revendique une amélioration mineure du service attendu (ASA IV) par rapport à l'implant AMPLATZER PFO OCCLUDER.

## 2. Historique du remboursement

Actuellement, l'implant d'occlusion septale GORE CARDIOFORM est remboursé sous ligne générique 3121030 (code d'identification individuelle<sup>1</sup> : 8182704) depuis janvier 2014.

| Code de la ligne générique | Nomenclature                                                                                                           |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3121030                    | Implant exovasculaire de fermeture de malformations congénitales                                                       |
| 301A02.7                   | Implant (type ombrelle) de fermeture de malformations congénitales (canal artériel, communications intercavitaires...) |

## 3. Caractéristiques du produit

### 3.1 Marquage CE

Classe III, notification par The British Standards Institution (n°2797), Pays-Bas.

### 3.2 Description

Le dispositif d'occlusion septale GORE CARDIOFORM est constitué :

- **d'un implant d'occlusion** disponible avec les diamètres suivants : 20, 25 et 30 mm. Cet implant se compose d'une armature métallique constituée de 5 fils de nickel-titane (nitinol) avec un feuillet en platine, recouverte de polytétrafluoroéthylène expansé (ePTFE) et d'une membrane en ePTFE ;
- **d'un système de pose** qui comprend un cathéter porteur de 75 cm de longueur utile et de 10 Fr de diamètre externe, associé à une poignée de déploiement. La poignée permet le chargement, le déploiement et le verrouillage de l'implant d'occlusion. Elle permet également le repositionnement et le retrait de l'implant d'occlusion à l'aide du cordon de récupération, si nécessaire.

L'implant d'occlusion septale GORE CARDIOFORM est implanté par voie transcathéter. Il est possible de le mettre en place à l'aide d'un guide de 0,035 po. (0,89 mm), ou plus petit si nécessaire.

Le dispositif étant composé de deux disques : le disque situé dans l'atrium gauche est déployé en premier suivi du disque situé dans l'atrium droit. Une fois l'implant d'occlusion totalement déployé, il adopte une configuration de disque double afin d'empêcher le sang de passer entre l'oreillette droite et l'oreillette gauche.

### 3.3 Fonctions assurées

Le dispositif GORE CARDIOFORM agit en occluant les FOP, jusqu'à 17 mm, avec 2 disques maintenus contre le septum interauriculaire, de façon permanente, permettant l'arrêt immédiat du flux sanguin.

### 3.4 Acte associé

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 67, 26/04/2021), l'acte associé à la pose d'un implant pour fermeture du foramen ovale perméable est référencé sous le chapitre « Actes thérapeutiques sur les cloisons du cœur, à l'étage atrial ».

<sup>1</sup> Les fabricants et les distributeurs doivent désormais détenir, en vue du remboursement, un code permettant l'identification de leurs produits inscrits sur la LPPR par description générique.

| Code    | Libellé                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DASF005 | <p><b>Fermeture d'un foramen ovale perméable, par voie veineuse transcutanée</b></p> <p>Avec ou sans : mesure des pressions intracardiaques</p> <p>Indication :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— platypnée-orthodéoxie chez un patient sous oxygénothérapie au long cours</li> <li>— FOP associé à un ASIA (&gt; 10mm) ou à un shunt droit-gauche &gt; 20 µbulles ou un diamètre ≥ 2mm chez un patient âgé entre 16 et 60 ans, ayant eu un infarctus cérébral récent (≤ 6 mois) (ce délai sera prolongé si un enregistrement prolongé du rythme cardiaque est nécessaire). Le FOP étant la cause la plus probable de l'infarctus cérébral après un bilan étiologique par un spécialiste neuro-vasculaire.</li> </ul> <p>Formation : définie par les recommandations de bonne pratique de la Société française de cardiologie</p> <p>Environnement : défini par les recommandations de bonne pratique de la Société française de cardiologie</p> <p>Facturation : établissement de santé titulaire d'une autorisation d'activité interventionnelle sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie</p> |

## 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 Données non spécifiques

Les données non spécifiques fournies par le demandeur sont les suivantes :

- Un « *position paper* » européen (Pristipino et al. 2019<sup>2</sup>) et un consensus d'experts de la société française neuro-vasculaire et de la société française de cardiologie (Mas et al. 2019<sup>3</sup>). Ces deux publications ont déjà été analysées par la Commission dans ses précédents avis<sup>4,5</sup> et ne seront donc pas décrites de nouveau ;
- Des préconisations de la SFNV et de la SFC mises à jour en février 2019<sup>6</sup> concernant la prise en charge en prévention secondaire des patients ayant un infarctus cérébral attribuable à un FOP. La version retenue de ces préconisations (consensus d'experts) est celle publiée en septembre 2019<sup>3</sup> et ne sera donc pas de nouveau décrite ;
- Une méta-analyse (Turc et al. 2017<sup>7</sup>) regroupant 6 essais cliniques randomisés (ECR) et comparant la fermeture du FOP au traitement antithrombotique seul en termes de récurrence d'AVC.

<sup>2</sup> Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F, Mas J-L, Meier B, Scacciatella P, et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol. 20 janv 2019;14(13):1389-402.

<sup>3</sup> Mas J-L, Derex L, Guérin P, Guillon B, Habib G, Juliard J-M, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale to prevent stroke recurrence in patients with otherwise unexplained ischaemic stroke: Expert consensus of the French Neurovascular Society and the French Society of Cardiology. Arch Cardiovasc Dis. 1 août 2019;112(8):532-42.

<sup>4</sup> Avis de la Commission du 28/01/2020 relatif à AMPLATZER PFO OCCLUDER, Implant pour fermeture du foramen ovale perméable. HAS ; 2020. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3160929/fr/amplatzer-pfo-occluder](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3160929/fr/amplatzer-pfo-occluder).

<sup>5</sup> Avis de la Commission du 19/01/2021 relatif à FIGULLA FLEX II PFO, Implant pour fermeture du foramen ovale perméable. HAS ; 2021. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3242556/fr/figulla-flex-ii-pfo](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3242556/fr/figulla-flex-ii-pfo).

<sup>6</sup> Infarctus cérébral et foramen ovale perméable. Préconisations de la Société Française Neuro-Vasculaire et de la Société Française de Cardiologie. 21 février 2019. SFNV et SFC : [https://e13c1e6-39cc-4444-a56d-cc67b8dfadef.file-susr.com/ugd/47ae18\\_7bf933de1e7b4540a27dc88a6df77c48.pdf](https://e13c1e6-39cc-4444-a56d-cc67b8dfadef.file-susr.com/ugd/47ae18_7bf933de1e7b4540a27dc88a6df77c48.pdf)

<sup>7</sup> Turc G, Calvet D, Guérin P, Sroussi M, Chatellier G, Mas J-L, et al. Closure, Anticoagulation, or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke With Patent Foramen Ovale: Systematic Review of Randomized Trials, Sequential Meta-Analysis, and New Insights From the CLOSE Study. J Am Heart Assoc. 17 juin 2018;7(12).

Cette méta-analyse ne sera pas décrite car celle-ci est intégrée à la fois dans le «*position paper*» européen et dans le consensus d'experts, tous deux déjà décrits ;

- Une méta-analyse (Varotto et al. 2020<sup>8</sup>) ayant sélectionné 6 ECR pour évaluer la fermeture du FOP dans la prévention des événements neurologiques chez 3560 patients. Une analyse des résultats spécifiques à chaque dispositif de fermeture du FOP a été réalisée. Cette méta-analyse sera détaillée ci-après ;
- Une méta-analyse (Tsivgoulis et al. 2018<sup>9</sup>) ayant sélectionné 6 ECR dans le but d'évaluer la sécurité et l'efficacité cumulées de la fermeture de la FOP par rapport au traitement médical, et pour évaluer et comparer davantage les dispositifs disponibles pour la fermeture de la FOP en utilisant les données directes et indirectes existantes. Cette méta-analyse sera détaillée ci-après ;

## Varotto et al. 8 (2020)

### Objectifs :

Il s'agit d'une méta-analyse qui a été réalisée avec 2 objectifs :

- le premier objectif était de comparer l'efficacité entre la fermeture percutanée du FOP et le traitement médicamenteux chez des patients ayant eu un AVC cryptogénique ;
- le second objectif consistait à analyser les résultats spécifiques à chaque dispositif de fermeture du FOP, afin de pouvoir les comparer.

### Méthodologie :

La revue systématique a été réalisée sur la période de 2012 à 2019, à partir de 3 bases de données (MEDLINE, EMBASE et COCHRANE). Un total de 6 études randomisées contrôlées a été identifié, incluant 3 560 patients ayant eu un AVC cryptogénique associé à un FOP : CLOSURE I<sup>10</sup> (2012), PC TRIAL<sup>11</sup> (2013), RESPECT<sup>12,13</sup> (2013, 2017), CLOSE<sup>14</sup> (2017), REDUCE<sup>15</sup> (2017) et DEFENSE PFO<sup>16</sup> (2018) (*le rappel de ces études est présenté en Annexe 1*). Il s'agit des 6 ECR déjà inclus dans la méta-analyse de Turc et al.<sup>7</sup> et retenus dans le cadre du «*position paper*» européen de l'EAPCI<sup>2</sup>.

Le critère de jugement principal de cette méta-analyse reposait sur l'évaluation des récurrences d'AVC ischémiques.

<sup>8</sup> Varotto L, Bregolin G, Paccanaro M, De Boni A, Bonanno C, Perini F. The Closure of Patent Foramen Ovale in Preventing Subsequent Neurological Events: A Bayesian Network Meta-Analysis to Identify the Best Device. *Cerebrovasc Dis.* 2020;49(2):124-34.

<sup>9</sup> Tsivgoulis G, Katsanos AH, Mavridis D, Frogoudaki A, Vrettou A-R, Ikonomidis I, et al. Percutaneous patent foramen ovale closure for secondary stroke prevention: Network meta-analysis. *Neurology.* 3 juill 2018;91(1):e8-18.

<sup>10</sup> Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med.* 2012 Mar 15;366(11):991-9

<sup>11</sup> Meier B, Kalesan B, Mattle HP, Khattab AA, Hildick-Smith D, Dudek D et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med.* 2013 Mar 21;368(12):1083-91

<sup>12</sup> Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S, MacDonald LA, Marks DS, Tirschwell DL; RESPECT Investigators. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2013 Mar 21;368(12):1092-100

<sup>13</sup> Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, Smalling RW, MacDonald LA, Marks DS, et al.; RESPECT Investigators. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *N Engl J Med.* 2017 Sep; 377(11):1022–32.

<sup>14</sup> Mas JL, Derumeaux G, Amarenco P, Arquizan C, Aubry P, Barthelet M, et al. CLOSE : Closure of patent foramen ovale, oral anticoagulants or antiplatelet therapy to prevent stroke recurrence: Study design. *Int J Stroke.* 2016 Aug;11(6):724-32.

<sup>15</sup> Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, Andersen G, Iversen HK, Nielsen-Kudsk JE, et al.; Gore REDUCE Clinical Study Investigators. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med.* 2017 Sep;377(11):1033–42.

<sup>16</sup> Lee PH, Song JK, Kim JS, Heo R, Lee S, Kim DH, Song JM, Kang DH, Kwon SU, Kang DW, Lee D, Kwon HS, Yun SC, Sun BJ, Park JH, Lee JH, Jeong HS, Song HJ, Kim J, Park SJ. Cryptogenic Stroke and High-Risk Patent Foramen Ovale: The DEFENSE-PFO Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018 May 22;71(20):2335-2342.

Les critères de jugement secondaires étaient la récurrence d'accidents ischémiques transitoires (AIT), le nombre d'événements indésirables graves (hémorragie majeure, décès) et l'apparition de nouvelle fibrillation atriale (FA).

Pour évaluer l'efficacité de la fermeture du FOP dans la prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux cryptogéniques ou des AIT, par rapport au traitement médicamenteux, les auteurs ont réalisé une méta-analyse en réseau avec un cadre hiérarchique bayésien à effets fixes et aléatoires en utilisant la technique de Monte Carlo sur chaîne de Markov. Les données ont été présentées sous forme d'Odd Ratio (OR) et d'intervalle de crédibilité bayésien à 95 % (ICr95%).

Concernant la comparaison des différents dispositifs de fermeture du FOP, une analyse de la classification par ordre de rang et de l'aire sous la courbe de classification cumulée (SUCRA : *Surface Under The Cumulative Ranking Curve*) a été réalisée. Les résultats ont été exprimés en pourcentage : 100% lorsqu'un traitement est certainement le meilleur à 0% lorsqu'un traitement est certainement le moins bon. Quatre groupes de dispositifs de fermeture du FOP ont été comparés : un groupe AMPLATZER, un groupe GORE HELEX/CARDIOFORM, un groupe STARFLEX et un groupe MIX composés de 11 dispositifs différents utilisés dans l'ECR CLOSE<sup>14</sup>.

## Résultats :

Concernant l'évaluation du critère de jugement principal, la comparaison de l'efficacité entre les dispositifs de fermeture du FOP et le traitement médicamenteux chez des patients souffrant d'AVC cryptogénique a montré que les patients ayant bénéficié d'une fermeture du FOP étaient significativement moins susceptibles de subir un AVC que les patients ayant bénéficié d'un traitement médicamenteux. Les résultats de la méta-analyse rapportaient un OR (tout dispositif confondu par rapport au traitement médicamenteux) :

- de 0,41 (ICr95% : 0,27-0,60) avec le modèle à effets fixes ;
- de 0,22 (ICr95% : 0,05-0,70) avec le modèle à effets aléatoires.

Concernant les critères de jugement secondaires, les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

| Dispositifs de fermeture du FOP / traitement médicamenteux | Modèle à effets fixes, Odd Ratio (ICr95%) | Modèle à effets aléatoires, Odd Ratio (ICr95%) |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Récidive d'AIT                                             | 0,75 (0,50 - 1,12)                        | 0,74 (0,38 - 1,31)                             |
| Survenue de nouvelle FA                                    | 0,20 (0,11 - 0,32)                        | 0,17 (0,05 - 0,39)                             |
| Hémorragies majeures                                       | 0,94 (0,51 - 1,71)                        | 0,81 (0,22 - 2,32)                             |
| Décès                                                      | Non renseigné                             | Non renseigné                                  |

Dans le cadre de la comparaison entre les différents dispositifs, l'analyse SUCRA a rapporté que la probabilité d'être le meilleur dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux était :

- de 91,6% pour le groupe MIX, 74,7% pour le groupe GORE HELEX/CARDIOFORM, 57,0% pour le groupe AMPLATZER, 15,3% pour le groupe STARFLEX et 11,5% pour le groupe traitement médicamenteux avec le modèle à effets fixes ;
- de 76,4% pour le groupe MIX, 72,4% pour le groupe AMPLATZER, 59,0% pour le groupe GORE HELEX/CARDIOFORM, 24,4% pour le groupe STARFLEX et 17,8% pour le groupe traitement médicamenteux avec le modèle à effets aléatoires.

En complément de cette étude, une analyse bidimensionnelle a été réalisée pour comparer la performance des 2 dispositifs de fermeture du FOP les plus utilisés parmi les 6 ECR : AMPLATZER PFO OCCLUDER et GORE HELEX/CARDIOFORM. Cette comparaison s'est basée sur une analyse visuelle des performances des 2 dispositifs par rapport au traitement médicamenteux, concernant les récurrences AVC et les nouvelles FA. L'analyse visuelle a montré que les deux dispositifs ne présentaient pas de différence significative concernant leur performance. Néanmoins, aucune valeur numérique n'est rapportée pour cette analyse, ne permettant pas de conclure de manière certaine sur la performance de ces 2 dispositifs.

### Tsivgoulis et al.<sup>9</sup> (2018)

Il s'agit d'une méta-analyse en réseau réalisée dans le but d'évaluer la sécurité et l'efficacité cumulées de la fermeture du FOP par rapport au traitement médicamenteux, et pour comparer les dispositifs de fermeture du FOP de manière directe et indirecte.

### Méthodologie :

La revue systématique a été réalisée à partir de 3 bases de données (MEDLINE, SCOPUS et CENTRAL) en recherchant les indications des dispositifs de fermeture du FOP pour la prévention secondaire d'AVC ischémiques cryptogéniques ou d'AIT. Six études randomisées contrôlées ont été identifiées, représentant une cohorte de 4100 patients, dont 5 d'entre elles déjà incluses dans la méta-analyse de Turc et al.<sup>7</sup> et retenues dans le cadre du « position paper » européen de l'EAPCI<sup>2</sup> : CLOSURE I<sup>10</sup> (2012), PC TRIAL<sup>11</sup> (2013), RESPECT<sup>13</sup> (2017), CLOSE<sup>14</sup> (2017), REDUCE<sup>15</sup> (2017). La dernière étude retenue est l'étude de Hornung et al.<sup>17</sup> (2013).

Le critère de jugement principal retenu pour cette méta-analyse était la récurrence d'AVC ischémique et l'identification de nouveaux cas de FA.

Les critères de jugement secondaires étaient les suivants :

- la fréquence combinée d'AVC ischémique et de nouveaux cas de FA ;
- le nombre d'événements hémorragiques majeurs ;
- le nombre de décès, toute cause confondue.

Une comparaison par paires a été réalisée pour chaque dispositif de fermeture du FOP avec le traitement médicamenteux en utilisant un modèle à effets aléatoires. Les résultats ont été exprimés sous forme de risque relatif (RR) avec un intervalle de confiance à 95 % (IC95%). Le protocole prévoyait des analyses en sous-groupe pour chaque dispositif de fermeture du FOP inclus dans les ECR ainsi que des analyses de sensibilité.

Pour chacun de ces dispositifs, des taux de prévalence regroupés en termes d'efficacité de fermeture du FOP et de complications péri-procédurales graves ont été calculés. Un modèle à effets aléatoires a été utilisé à la fois pour combiner les études au sein de chaque sous-groupe et pour combiner les sous-groupes afin d'obtenir l'effet global.

En parallèle de ces analyses, une méta-analyse en réseau a été réalisée. Les résultats des comparaisons, en termes d'efficacité et de sécurité, ont été présentés sous forme d'estimations du RR avec un

<sup>17</sup> Hornung M, Bertog SC, Franke J, et al. Long-term results of a randomized trial comparing three different devices for percutaneous closure of a patent foramen ovale. Eur Heart J 2013;34:3362–3369.

IC à 95 %. Un classement de chaque traitement a été réalisé via une analyse de la classification par ordre de rang et de l'aire sous la courbe de classification cumulée.

## Résultats :

Dans le cadre de la comparaison par paires, les résultats du critère de jugement principal et des critères de jugement secondaires sont présentés dans le tableau ci-dessous :

| Comparaison : fermeture du FOP / traitement médicamenteux |                                  | Nombre de patients (nombre d'études) | Risque Relatif (IC 95%) | Qualité de la preuve (GRADE) |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| Critère de jugement principal                             | Récidive d'AVC ischémique        | 3441 (5 études)                      | 0,42 (0,20 – 0,91)      | Faible <sup>a,c</sup>        |
|                                                           | Récidive d'AVC ischémique et AIT | 2777 (4 études)                      | 0,65 (0,48 – 0,88)      | Faible <sup>a,b,c</sup>      |
| Critères de jugement secondaires                          | Survenue de nouvelle FA          | 3392 (5 études)                      | 4,59 (2,01 – 10,45)     | Modérée <sup>a</sup>         |
|                                                           | Saignements majeurs              | 3392 (5 études)                      | 0,96 (0,42 – 2,20)      | Très faible <sup>a,c,d</sup> |
|                                                           | Décès                            | 3392 (5 études)                      | 0,76 (0,35 – 1,63)      | Faible <sup>a,d</sup>        |

<sup>a</sup> Risque élevé de biais d'attrition dans 2 études

<sup>b</sup> 4 des 5 études ont contribué à ce résultat

<sup>c</sup> Différence de prise d'anticoagulants oraux entre les études et au sein des groupes

<sup>d</sup> L'IC ne permet pas d'exclure un avantage ou un inconvénient important

Les analyses de sensibilité ont été réalisées en excluant l'étude CLOSURE I<sup>10</sup> dû au fait que le dispositif de fermeture du FOP étudié n'était pas validé par la FDA. Les résultats de ces analyses sont rapportés dans le tableau ci-dessous :

| Comparaison : fermeture du FOP / traitement médicamenteux |                                  | Nombre de patients (nombre d'études) | Risque Relatif (IC 95%) | Qualité de la preuve (GRADE) |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| Critère de jugement principal                             | Récidive d'AVC ischémique        | 2532 (4 études)                      | 0,30 (0,11 - 0,78)      | Faible <sup>a,c</sup>        |
|                                                           | Récidive d'AVC ischémique et AIT | 1868 (3 études)                      | 0,58, (0,41 - 0,81)     | Faible <sup>a,b,c</sup>      |
| Critères de jugement secondaires                          | Survenue de nouvelle FA          | 2532 (4 études)                      | 3,71 (1,40 - 9,85)      | Modérée <sup>a</sup>         |
|                                                           | Saignements majeurs              | 2532 (4 études)                      | 0,65 (0,30 - 1,42)      | Très faible <sup>a,c,d</sup> |
|                                                           | Décès                            | 2532 (4 études)                      | 0,98 (0,31 - 3,11)      | Faible <sup>a,d</sup>        |

<sup>a</sup> Risque élevé de biais d'attrition dans 2 études

<sup>b</sup> 4 des 5 études ont contribué à ce résultat

<sup>c</sup> Différence de prise d'anticoagulants oraux entre les études et au sein des groupes

<sup>d</sup> L'IC ne permet pas d'exclure un avantage ou un inconvénient important

Des sous-groupes ont été conçus en prenant en compte la taille du FOP chez les patients (importante ou non importante) pour pouvoir réaliser une comparaison entre le traitement médicamenteux et la fermeture du FOP. Les résultats n'ont pas montré de différence significative entre ces sous-groupes.

Enfin, une méta-analyse en réseau a été réalisée pour combiner les preuves directes et indirectes afin d'estimer les effets relatifs entre chaque traitement. Toutes les estimations de chaque comparaison possible en fonction des critères de jugement ont été rapportées sous forme de RR :

- les valeurs de la diagonale supérieure représentent l'estimation indirecte pour les 3 dispositifs et l'estimation directe pour chaque dispositif par rapport au traitement médical ;
- les valeurs de la diagonale inférieure représentent les estimations du réseau pour toutes les comparaisons.

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

| Résultats des effets relatifs pour chaque paire de traitements, RR (IC95%) |                                 |                                 |                                 |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Accident ischémique cérébral récurrent                                     |                                 |                                 |                                 |
| <b>GORE</b>                                                                | 0,44 (0,14 – 1,31)              | 0,26 (0,08 – 0,89)              | 0,25 (0,10 – 0,66)              |
| 0,80 (0,21 – 3,05)                                                         | <b>AMPLATZER</b>                | 0,60 (0,23 – 1,56)              | 0,57 (0,33 – 1,01)              |
| 0,44 (0,16 – 1,17)                                                         | 0,55 (0,18 – 1,68)              | <b>STARFLEX</b>                 | 0,95 (0,44 – 2,07)              |
| 0,39 (0,17 – 0,92)                                                         | 0,49 (0,18 – 1,30)              | 0,90 (0,43 – 1,89)              | <b>Traitement médicamenteux</b> |
| Accident ischémique cérébral ou AIT récurrent                              |                                 |                                 |                                 |
| <b>AMPLATZER</b>                                                           | —                               | 0,64 (0,44 – 0,93)              | 0,74 (0,39 – 1,41)              |
| 0,63 (0,35 – 1,14)                                                         | <b>GORE</b>                     | —                               | —                               |
| 0,60 (0,42 – 0,87)                                                         | 0,96 (0,59 – 1,56)              | <b>Traitement médicamenteux</b> | 1,16 (0,69 – 1,96)              |
| 0,35 (0,14 – 0,91)                                                         | 0,56 (0,24 – 1,28)              | 0,58 (0,23 – 1,46)              | <b>STARFLEX</b>                 |
| Survenue de nouvelle FA                                                    |                                 |                                 |                                 |
| <b>Traitement médicamenteux</b>                                            | 0,51 (0,19 – 1,39)              | 0,11 (0,03 – 0,38)              | 0,07 (0,01 – 0,50)              |
| 0,36 (0,14 – 0,94)                                                         | <b>AMPLATZER</b>                | 0,13 (0,01 – 1,22)              | 0,22 (0,05 – 1,05)              |
| 0,33 (0,08 – 1,42)                                                         | 0,91 (0,24 – 3,38)              | <b>GORE</b>                     | 0,64 (0,06 – 6,67)              |
| 0,09 (0,03 – 0,26)                                                         | 0,25 (0,10 – 0,65)              | 0,28 (0,08 – 0,95)              | <b>STARFLEX</b>                 |
| Saignements majeurs                                                        |                                 |                                 |                                 |
| <b>GORE</b>                                                                | 0,67 (0,24 – 1,92)              | 0,67 (0,06 – 6,98)              | 0,23 (0,05 – 1,11)              |
| 0,70 (0,08,6,14)                                                           | <b>Traitement médicamenteux</b> | 1,00 (0,12 – 8,33)              | 0,35 (0,11 – 1,11)              |
| 0,71 (0,03 – 14,26)                                                        | 1,00 (0,12 – 8,06)              | <b>AMPLATZER</b>                | 0,40 (0,04 – 4,45)              |
| 0,28 (0,01 – 6,32)                                                         | 0,40 (0,04 – 3,71)              | 0,40 (0,02 – 8,45)              | <b>STARFLEX</b>                 |
| Décès                                                                      |                                 |                                 |                                 |
| <b>STARFLEX</b>                                                            | 0,57 (0,10 – 3,09)              | 0,46 (0,04 – 5,30)              | 0,22 (0,00 – 7,40)              |
| 0,95 (0,31 – 2,88)                                                         | <b>AMPLATZER</b>                | 0,81 (0,14 – 4,54)              | 0,39 (0,02 – 8,33)              |
| 0,71 (0,23 – 2,25)                                                         | 0,75 (0,33 – 1,70)              | <b>Traitement médicamenteux</b> | 0,49 (0,01 – 16,08)             |
| 0,69 (0,21 – 2,28)                                                         | 0,73 (0,23 – 2,33)              | 0,96 (0,27 – 3,42)              | <b>GORE</b>                     |

Concernant le classement de chaque dispositif de fermeture du FOP, un diagramme a été réalisé en fonction du risque de récurrence d'AVC ou d'AIT ainsi que sur le risque de survenue de nouvelle FA. Néanmoins, les résultats ne peuvent être exploités étant donné qu'aucune valeur numérique n'est rapportée.

*En conclusion, ces 2 méta-analyses ont comparé la fermeture du FOP par rapport au traitement médicamenteux dans le cadre de la prévention de récurrence d'événements neurologiques de types AVC et également de l'apparition de FA nouvelles, chez des patients présentant un FOP et ayant eu un AVC cryptogénique. Les résultats ont montré que la fermeture du FOP était associée à une réduction du risque de récurrence d'AVC mais également à une augmentation du risque d'apparition de FA. Ces*

conclusions rejoignent celles précédemment rapportées dans la méta-analyse de Turc et al.<sup>7</sup> et retenues dans le cadre du « position paper » européen de l'EAPCI<sup>2</sup>.

Les 2 principales limites concernant ces 2 méta-analyses reposent sur le faible nombre d'études incluses dans l'analyse (n = 6) ainsi que l'absence d'homogénéité des traitements médicamenteux comparés entre les études.

#### 4.1.1.2 Données spécifiques

Les éléments de preuve s'appuient sur :

- L'étude contrôlée randomisée multicentrique REDUCE avec les 3 publications suivantes : les publications de Søndergaard et al.<sup>18,19</sup> et la publication de Kasner et al.<sup>20</sup> présentant des résultats concernant la fermeture du FOP chez des patients ayant eu un AVC ischémique cryptogénique ou un accident ischémique transitoire d'étiologie embolique. Ces publications seront décrites en suivant ;
- Une étude de comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC) réalisée par le demandeur et non publiée. L'étude a été réalisée à partir des études REDUCE et RESPECT pour comparer les dispositifs de fermeture du FOP GORE CARDIOFORM et AMPLATZER. Cette étude sera décrite en suivant ;
- Les études de Gevorgyan Fleming et al.<sup>21</sup> et de Darsaklis et al.<sup>22</sup> évaluant le degré de fermeture du FOP, parmi plusieurs dispositifs différents, après plusieurs mois de suivi. Ces études présentent de nombreuses faiblesses méthodologiques notamment par leur caractère rétrospectif et monocentrique. De plus, le critère de jugement principal retenu est un critère échocardiographique. Par conséquent, ces études ne seront pas retenues ;
- L'étude de Musto et al.<sup>23</sup> dont l'objectif était de comparer l'incidence résiduelle d'un shunt droit-gauche, à 6 mois de suivi, entre le dispositif GORE CARDIOFORM et AMPLATZER. La première limite de cette étude est son caractère monocentrique, limitant la transposabilité des résultats obtenus. De plus le faible nombre de patients implantés avec chaque dispositif (n < 50) et la faible durée de suivi (< 1 an) ainsi que l'absence de description des hypothèses et de calcul du nombre de sujet décrit dans l'étude à priori pour la comparaison des 2 dispositifs soulève de nombreux biais pour l'interprétation des résultats. Par conséquent, cette étude ne sera pas retenue ;
- L'étude de Thomson et al.<sup>24</sup> évaluant l'efficacité du dispositif GORE CARDIOFORM en termes de procédure d'implantation et de suivi de complications. Le caractère rétrospectif de cette étude et la durée de suivi trop courte des patients sont les principales limites de cette étude. De plus, l'absence de protocolisation et de standardisation de la procédure d'implantation du dispositif entre les

<sup>18</sup> Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, Andersen G, Iversen HK, Nielsen-Kudsk JE, Settergren M, Sjöstrand C, Roine RO, Hildick-Smith D, Spence JD, Thomassen L; Gore REDUCE Clinical Study Investigators. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. N Engl J Med. 2017 Sep 14;377(11):1033-1042. Erratum in: N Engl J Med. 2020 Mar 5;382(10):978.

<sup>19</sup> Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. N Engl J Med. 2020 Mar 5;382(10):978. doi: 10.1056/NEJMc200001. Epub 2020 Feb 10. Erratum for: N Engl J Med. 2017 Sep 14;377(11):1033-1042.

<sup>20</sup> Kasner SE, Rhodes JF, Andersen G, Iversen HK, Nielsen-Kudsk JE, Settergren M, Sjöstrand C, Roine RO, Hildick-Smith D, Spence JD, Søndergaard L; Gore REDUCE Clinical Study Investigators. Five-Year Outcomes of PFO Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. N Engl J Med. 2021 Mar 11;384(10):970-971.

<sup>21</sup> Gevorgyan Fleming R, Kumar P, West B, Nouredin N, Rusheen J, Aboulhosn J et al. Comparison of residual shunt rate and complications across 6 different closure devices for patent foramen ovale. Catheter Cardiovasc Interv. 2020 Feb 15;95(3):365-372.

<sup>22</sup> Darsaklis K, Freixa X, Asgar A, Ibrahim R, Basmadjian A, DeGuisse P et al. A novel system for transcatheter closure of patent foramen ovale: clinical and echocardiographic outcome comparison with other contemporary devices. Can J Cardiol. 2014 Jun;30(6):639-46.

<sup>23</sup> Musto C, Cifarelli A, Fiorilli R, De Felice F, Parma A, Nazzaro MS, et al. Comparison between the new Gore septal and Amplatzer devices for transcatheter closure of patent foramen ovale. Short- and mid-term clinical and echocardiographic outcomes. Circ J. 2013;77(12):2922-7.

<sup>24</sup> Thomson JD, Hildick-Smith D, Clift P, Morgan G, Daniels M, Henderson R, Spence MS, Mahadevan VS, Crossland D, Ormerod O. Patent foramen ovale closure with the Gore septal occluder: initial UK experience. Catheter Cardiovasc Interv. 2014 Feb 15;83(3):467-73.

centres peut représenter un biais dans l'analyse des résultats post-opératoire. Par conséquent, cette étude ne sera pas retenue ;

- Les études de Hardt et al.<sup>25</sup> et Butera et al.<sup>26</sup> qui présentent des résultats concernant la procédure d'implantation et le suivi des complications chez des patients dont l'indication de fermeture du FOP était principalement la prévention de récurrence d'AVC ou d'AIT. Outre le fait que le critère de jugement principal de ces 2 études ne soit pas clinique (absence d'évaluation d'impact sur la morbi-mortalité), la principale limite est la courte durée de suivi des patients (<1 an) au regard de l'étude REDUCE ayant un plus fort recul sur des critères échocardiographiques et cliniques et retenue par ailleurs. Par conséquent, ces 2 études ne seront pas retenues.
- Les études de Knerr et al.<sup>27</sup>, Geis et al.<sup>28</sup> et Freixa et al.<sup>29</sup> évaluant la fermeture percutanée du FOP basée sur la recherche de shunt en post-opératoire. Du fait de leur caractère monocentrique, le faible nombre de patients inclus et la faible durée de suivi, l'interprétation des résultats de ces études est limitée et rend difficile leur transposabilité à la pratique réelle. Par conséquent, ces 3 études ne seront pas retenues.

### – Étude REDUCE 18,19,20

Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée multicentrique dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité du dispositif GORE CARDIOFORM sur le risque de récurrence d'AVC ou d'un infarctus cérébral nouveau chez les patients porteurs d'un FOP et ayant eu un AVC cryptogénique.

### Méthodologie :

Les principaux critères d'inclusion des patients étaient les suivants :

- Un âge compris entre 18 et 59 ans ;
- Antécédent d'AVC ischémique cryptogénique ou un AIT d'étiologie embolique présumé dans les 180 jours avant la randomisation ;
- Présence d'un foramen ovale perméable (FOP) avec un shunt droit vers gauche ( $\geq 1$  µbulle) spontanément ou avec la manœuvre de Valsalva ;
- Une absence de source identifiable de thromboembolie dans la circulation artérielle systémique.

Les patients inclus ont été randomisés selon 2 groupes :

- un groupe de patients traités par fermeture du FOP associée à un traitement antiplaquettaire (groupe expérimental). La procédure de fermeture du PFO devait être réalisée dans les 90 jours suivant la randomisation avec le dispositif GORE HELEX (version antérieure) ou GORE CARDIOFORM ;
- un groupe de patients pris en charge uniquement avec un traitement antiplaquettaire (groupe témoin).

<sup>25</sup> Hardt SE, Eicken A, Berger F, Schubert S, Carminati M, Butera G, Grohmann J, Höhn R, Nielsen-Kudsk JE, Hildick-Smith D, Settergren M, Thomson JD, Geis N, Søndergaard L. Closure of patent foramen ovale defects using GORE® CARDIOFORM septal occluder: Results from a prospective European multicenter study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017 Nov 1;90(5):824-829.

<sup>26</sup> Butera G, Saracino A, Danna P, Sganzerla P, Chessa M, Carminati M. Transcatheter PFO closure with GORE® septal occluder: early and mid-term clinical results. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013 Nov 15;82(6):944-9.

<sup>27</sup> Knerr M, Bertog S, Vaskelyte L, Hofmann I, Sievert H. Results of percutaneous closure of patent foramen ovale with the GORE® septal occluder. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014 Jun 1;83(7):1144-51.

<sup>28</sup> Geis NA, Pleger ST, Katus HA, Hardt SE. Using the GORE® Septal Occluder (GSO) in challenging patent foramen ovale (PFO) anatomies. *J Interv Cardiol.* 2015 Apr;28(2):190-7.

<sup>29</sup> Freixa X, Ibrahim R, Chan J, Garceau P, Dore A, Marcotte F, et al. Initial clinical experience with the GORE septal occluder for the treatment of atrial septal defects and patent foramen ovale. *EuroIntervention.* 2013 Sep;9(5):629-35.

Le suivi prévu de ces patients était au minimum de 2 ans et pouvait aller jusqu'à 5 ans. Dans le cadre de ce suivi, 2 co-critères de jugement principaux ont été définis :

- L'absence de signes cliniques d'AVC ischémique à 24 mois post intervention ;
- Le taux d'incidence d'infarctus cérébral nouveau à 24 mois défini par une récurrence d'AVC ischémique ou d'un infarctus cérébral silencieux. Ce co-critère de jugement principal était initialement un critère de jugement secondaire, modifié après l'inclusion de 467 patients en raison des résultats d'autres essais cliniques de fermeture du FOP montrant un taux d'événements plus faible qu'attendu.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- Le succès de la procédure évalué par échocardiographie,
- Le nombre d'événements indésirables graves ou non graves et en lien ou non avec le dispositif, la procédure ou la thérapie antiplaquettaire.

La méthodologie d'analyse est décrite dans l'**Annexe 2**.

#### – Résultats :

- Entre 2008 et 2015, 664 patients ont été inclus dans l'étude avec :
  - 223 patients randomisés dans le groupe traitement antiplaquettaire seul. Au cours du suivi, 14 d'entre eux (6,3%) ont eu une fermeture du FOP,
  - 441 patients randomisés dans le groupe fermeture du FOP. Parmi ces patients :
    - 250 patients (56,7%) ont été implantés avec le dispositif GORE CARDIOFORM,
    - 158 patients (35,8%) ont été implantés avec le dispositif GORE HELEX,
    - 6 patients (1,4%) ont été implantés avec un dispositif non prévu initialement dans l'étude et non précisé.

La moyenne d'âge de l'ensemble des patients inclus était de 45 ans et le suivi médian des patients était de 3,2 ans.

Concernant les co-critères de jugement principaux, les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

| Critères de jugement principaux (24 mois) | Groupe fermeture du FOP + traitement antiplaquettaire, n/N (%) | Groupe traitement antiplaquettaire seul, n/N (%) | Taille d'effet, HR (IC95%) | Test, p |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------|---------|
| Signes cliniques d'AVC ischémique         | 6 / 441 (1,4)                                                  | 12 / 223 (5,4)                                   | 0,23 (0,09-0,62)           | 0,002   |
| Infarctus cérébral nouveau :              | 18 / 383* (4,7)                                                | 19 / 177** (10,7)                                | 0,44 (0,24-0,81)           | 0,02    |
| - Récurrence d'AVC ischémique             | 5 / 383* (1,3)                                                 | 12 / 177** (6,8)                                 | 0,19 (0,07-0,54)           | 0,005   |
| - Infarctus cérébral silencieux           | 13 / 383* (3,4)                                                | 7 / 177** (4)                                    | 0,86 (0,35-2,11)           | 0,75    |

\* 58 patients n'ont pas été évalués pour ce critère notamment dû à : 16 cas perdus de vue, 9 cas de retrait du consentement, 3 cas de retrait par l'investigateur, 1 cas de décès et 29 cas pour lesquels les données d'imageries étaient manquantes.

\*\* 46 patients n'ont pas été évalués pour ce critère notamment dû à : 7 cas perdus de vue, 15 cas de retrait du consentement, 3 cas de retrait par l'investigateur et 21 cas pour lesquels les données d'imageries étaient manquantes.

L'étude de Kasner<sup>20</sup> rapporte des résultats concernant le suivi de ces patients à 5 ans. Ainsi, après la fin du suivi de 24 mois, 2 nouveaux patients du groupe « fermeture du FOP + traitement

antiplaquettaire » ont eu un AVC, portant au nombre total de 8 patients (1,8%) pour ce groupe. Concernant l'apparition de nouveaux infarctus cérébraux, aucune donnée n'a été collectée à 5 ans.

Les résultats inhérents aux critères secondaires sont présentés dans le résumé tabulé en **Annexe 2**.

### Commentaires :

Cette étude contrôlée randomisée a été réalisée chez des patients âgés de moins de 60 ans, ayant un antécédent d'AVC ischémique cryptogénique associé à un FOP modéré à large. Les résultats du critère de jugement principal ont montré une différence statistiquement significative entre la fermeture du FOP associée à un traitement antiplaquettaire par rapport au traitement antiplaquettaire seul, en termes de risque de récurrence d'AVC (HR = 0,23 [0,09-0,62]) ou d'infarctus cérébral nouveau (HR = 0,44 [0,24-0,81]). Les résultats de l'analyse à long terme (5 ans) ont une valeur exploratoire et ne permettent pas d'établir de conclusion avec l'absence de données collectées concernant l'apparition de nouveaux infarctus cérébraux.

Plusieurs limites de l'étude sont néanmoins à prendre en compte dans l'analyse des résultats. La première concerne l'absence de description du calcul du nombre de sujets nécessaires *a priori*. Deuxièmement, le critère de sélection concernant la taille du shunt doit-gauche ( $\geq 1$   $\mu$ bulle) inclus des patients avec un shunt  $< 20$   $\mu$ bulles non concernés par l'indication revendiquée par le demandeur. Enfin, le nombre de patients non pris en compte concernant l'analyse du deuxième co-critères de jugement ( $> 15\%$ ) est important puisqu'elle est susceptible d'entraîner un biais de classification.

### MAIC (non publiée)

Il s'agit d'une étude de comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC). Les données ont été analysées rétrospectivement à partir des études REDUCE et RESPECT. Son objectif était de déterminer l'efficacité et la sécurité relatives du dispositif GORE CARDIOFORM par rapport au dispositif AMPLATZER.

### Méthodologie :

Les données utilisées pour cette analyse étaient les données des patients implantés avec un dispositif de fermeture du FOP dans les études REDUCE et RESPECT :

- 441 patients ont été implantés avec le dispositif GORE CARDIOFORM de l'étude REDUCE,
- 499 patients ont été implantés avec le dispositif AMPLATZER de l'étude RESPECT.

Pour réaliser cette comparaison, plusieurs critères de jugement ont été évalués :

- Risque de récurrence d'accident ischémique cérébral (mortel et non mortel),
- Récurrence d'AVC ischémique à 1 an de suivi,
- Tout événement indésirable grave lié à la procédure ou au dispositif,
- Fibrillation atriale ou flutter atrial lié à l'intervention ou au dispositif (événement indésirable grave).

Les définitions utilisées concernant les critères d'efficacité ont été considérés comme semblables par les auteurs de l'étude.

Deux types d'analyses ont été réalisées pour comparer les 2 dispositifs :

- une comparaison naïve qui a comparé directement les groupes de traitement sans aucun ajustement ;
- une comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC). En complément de cette MAIC, 3 analyses de sensibilité ont été réalisées pour tester différentes variables de la MAIC :
  - la première analyse excluait la taille des shunts mesurée chez les patients,
  - la deuxième analyse incluait l'âge des patients des 2 études,
  - la troisième analyse incluait toutes les variables disponibles.

## Résultats :

Les caractéristiques des patients inclus sont présentées dans le tableau ci-dessous :

| Caractéristiques                                                                     | Étude REDUCE       | Étude RESPECT      |
|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|
| Nombre de patients, n                                                                | 441                | 499                |
| Age en années, m ( $\pm \sigma$ )                                                    | 45,4 ( $\pm 9,3$ ) | 45,7 ( $\pm 9,7$ ) |
| Hommes, n (%)                                                                        | 261 (59,2%)        | 268 (53,7%)        |
| Nombre de jours entre l'événement qualifiant et la randomisation, m ( $\pm \sigma$ ) | 100 ( $\pm 52$ )   | 130 ( $\pm 70$ )   |
| Nombre de patients avec une taille de shunt du FOP substantiel*, n (%)               | 182 (41,3%)        | 247 (49,5%)        |
| Patients avec un anévrisme du septum atrial, n (%)                                   | 86 (19,5%)         | 180 (36,1%)        |
| <b>Antécédents</b>                                                                   |                    |                    |
| - Diabète, n (%)                                                                     | 18 (4,1%)          | 33 (6,6%)          |
| - Hypertension systémique, n (%)                                                     | 112 (25,4%)        | 158 (31,7%)        |
| - Fumeur actuel, n (%)                                                               | 63 (14,3%)         | 75 (15,0%)         |
| - Ancien fumeur, n (%)                                                               | 129 (29,3%)        | 134 (26,9%)        |
| - Maladie des vaisseaux périphériques, n (%)                                         | 16 (3,6%)          | 5 (1,0%)           |
| - Historique d'accident ischémique transitoire, n (%)                                | 26 (5,9%)          | 58 (11,6%)         |
| - Historique d'accident vasculaire cérébral, n (%)                                   | 42 (9,5%)          | 53 (10,6%)         |

\* Dans l'étude RESPECT, un shunt « substantiel » se réfère à un shunt de taille 3 (grades classifiés de 1 à 3, les grades plus élevés indiquant une taille plus importante). Dans l'étude REDUCE, seuls les shunts de taille « importante » ont été considérés pour cette analyse.

La MAIC primaire a été réalisée en utilisant des variables pronostiques obtenues à partir d'une analyse de régression de Cox univariée sur les données des patients de l'étude REDUCE. Les variables utilisées étaient les suivantes : taille du shunt, antécédents d'AVC, tabagisme et diabète.

Les résultats concernant la comparaison entre les 2 dispositifs en lien avec le critère « Risque de récurrence d'accident ischémique cérébral (mortel et non mortel) » sont présentés dans le tableau suivant :

| Comparaison indirecte   | Comparaison GORE CARDIOFORM/HELEX versus AMPLATZER (HR) | Intervalle de confiance | Test, p |
|-------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------|---------|
| Naïve                   | 0,721                                                   | 0,299 ; 1,74            | NS      |
| MAIC (analyse primaire) | 0,457                                                   | 0,146 ; 1,434           | NS      |
| Analyse sensibilité 1   | 0,503                                                   | 0,168 ; 1,509           | NS      |
| Analyse sensibilité 2   | 0,466                                                   | 0,150 ; 1,453           | NS      |
| Analyse sensibilité 3   | 0,465                                                   | 0,144, 1,503            | NS      |

NS : non significatif

Les résultats concernant la comparaison entre les 2 dispositifs en lien avec le critère « Récurrence d'AVC ischémique à 1 an de suivi » sont présentés dans le tableau suivant :

| Comparaison indirecte   | REDUCE<br>n (%) | RESPECT<br>n (%) | Différence<br>(IC95%)   | Nombre de patients<br>nécessaires pour observer un AVC<br>(IC95%) | Odds ratio<br>(IC95%)    | Test, p |
|-------------------------|-----------------|------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------|
| Naïve                   | 4 (0,9)         | 7 (1,4)          | -0,5<br>(-1,86 ; 0,86)  | -201,7<br>(-53,91 ; 115,8)                                        | 0,643<br>(0,187 ; 2,213) | NS      |
| MAIC (analyse primaire) | 2,4 (0,7)       | 7 (1,4)          | -0,68<br>(-2,06 ; 0,7)  | -146,49<br>(-48,49 ; 143,42)                                      | 0,51<br>(0,116 ; 2,246)  | NS      |
| Analyse sensibilité 1   | 2,7 (0,8)       | 7 (1,4)          | -0,6<br>(-2,01 ; 0,81)  | -167,39<br>(-49,77 ; 122,77)                                      | 0,571<br>(0,138 ; 2,357) | NS      |
| Analyse sensibilité 2   | 2,4 (0,7)       | 7 (1,4)          | -0,68<br>(-2,06 ; 0,71) | -148,04<br>(-48,56 ; 141,21)                                      | 0,515<br>(0,117 ; 2,259) | NS      |
| Analyse sensibilité 3   | 2,2 (0,7)       | 7 (1,4)          | -0,69<br>(-2,09 ; 0,72) | -145,97<br>(-47,87 ; 139,15)                                      | 0,508<br>(0,11 ; 2,346)  | NS      |

NS : non significatif

Les résultats concernant la comparaison entre les 2 dispositifs en lien avec le critère « Tout événement indésirable grave lié à la procédure ou au dispositif » sont présentés dans le tableau suivant :

| Comparaison indirecte   | REDUCE<br>n (%) | RESPECT<br>n (%) | Différence du taux<br>d'occurrence (95%<br>CI) | Odds ratio<br>(IC95%) | Test, p |
|-------------------------|-----------------|------------------|------------------------------------------------|-----------------------|---------|
| Naïve                   | 16 (3,6%)       | 21 (4,2%)        | -0,58 (-3,06 ; 1,9)                            | 0,857 (0,441 ; 1,664) | NS      |
| MAIC (analyse primaire) | 9,6 (2,9%)      | 21 (4,2%)        | -1,29 (-3,82 ; 1,25)                           | 0,685 (0,314 ; 1,49)  | NS      |
| Analyse sensibilité 1   | 9,2 (2,8%)      | 21 (4,2%)        | -1,44 (-3,93 ; 1,06)                           | 0,649 (0,295 ; 1,428) | NS      |
| Analyse sensibilité 2   | 10 (3,1%)       | 21 (4,2%)        | -1,14 (-3,71 ; 1,43)                           | 0,721 (0,335 ; 1,551) | NS      |
| Analyse sensibilité 3   | 8,6 (2,9%)      | 21 (4,2%)        | -1,35 (-3,93 ; 1,22)                           | 0,669 (0,299 ; 1,498) | NS      |

NS : non significatif

Les résultats concernant la comparaison entre les 2 dispositifs en lien avec le critère « Fibrillation atriale ou flutter atrial lié à l'intervention ou au dispositif (événement indésirable grave) » sont présentés dans le tableau suivant :

| Comparaison indirecte   | REDUCE<br>n (%) | RESPECT<br>n (%) | Différence du taux<br>d'occurrence (95% CI) | Odds ratio (IC95%)    | Test, p |
|-------------------------|-----------------|------------------|---------------------------------------------|-----------------------|---------|
| Naïve                   | 2 (0,5%)        | 3 (0,4%)         | -0,15 (-1,07 ; 0,78)                        | 0,753 (0,125 ; 4,529) | NS      |
| MAIC (analyse primaire) | 1,3 (0,4%)      | 3 (0,4%)         | -0,19 (-1,16 ; 0,78)                        | 0,680 (0,088 ; 5,234) | NS      |
| Analyse sensibilité 1   | 1,1 (0,3%)      | 3 (0,4%)         | -0,26 (-1,18 ; 0,67)                        | 0,567 (0,065 ; 4,958) | NS      |
| Analyse sensibilité 2   | 1,4 (0,4%)      | 3 (0,4%)         | -0,18 (-1,16 ; 0,8)                         | 0,703 (0,093 ; 5,299) | NS      |
| Analyse sensibilité 3   | 1,2 (0,4%)      | 3 (0,4%)         | -0,21 (-1,19 ; 0,77)                        | 0,658 (0,079 ; 5,496) | NS      |

NS : non significatif

### Commentaires :

Cette étude de comparaison indirecte ajustée par appariement a été réalisée entre des populations de 2 ECR en utilisant les données individuelles des patients de REDUCE et les données agrégées rapportées de l'essai RESPECT. Les résultats basés sur 4 critères de jugement, n'ont pas permis de mettre en évidence une différence significative entre les 2 dispositifs de fermeture du FOP, selon la méthodologie d'analyse définie *a priori*. De plus, certaines limites doivent être soulignées dans le cadre de cette analyse :

- la première limite concerne la réduction de la taille d'échantillon de patients analysé pour la comparaison. La pondération réalisée dans le cadre de la MAIC de patients a nécessité de réduire le nombre de patients analysables pour minimiser l'hétérogénéité au sein des 2 populations. Cela peut avoir pour conséquence de réduire la précision des estimations et donc une plus grande incertitude dans les résultats ;
- dans l'étude REDUCE, le groupe « fermeture du FOP » a été comparé à un traitement antiplaquettaire seul alors que dans l'étude RESPECT, le groupe « fermeture du FOP » a été comparé au groupe « traitement médical » comprenant des antiplaquettaires et des anticoagulants. Ainsi, les auteurs précisent qu'ils n'ont pas pu ajuster la modification de l'effet de la variable « traitement médicamenteux » issue de l'étude RESPECT étant donné que les patients de l'étude REDUCE n'ont pas reçu de traitement anticoagulant. Cette différence pourrait constituer un facteur de confusion dans la comparaison des résultats.

#### 4.1.1.3 Événements indésirables

### Événements indésirables des essais cliniques

Le consensus d'experts de la SFNV et de la SFC décrit à partir de l'ensemble des essais randomisés : « *des complications majeures liées au dispositif ou à la procédure rapportées chez 3% des patients et concernent des complications au point de ponction fémoral, la formation de thrombus cardiaque au niveau du dispositif, l'effusion péricardique avec tamponnade, la perforation cardiaque, la migration du dispositif, les endocardites et les embolies gazeuses.* »

Les événements indésirables décrits ci-dessous sont issus des éléments de preuve du consensus d'experts de la SFNV et de la SFC.

**Méta-analyse de Turc et al.<sup>7</sup>** : Les événements indésirables sont rapportés dans le tableau suivant :

|                                             | Fermeture du FOP<br>N=1844                                 | Bras contrôle<br>N=1867 | RR (IC95%)<br>p             | I <sup>2</sup> |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------|----------------|
| Complications péri procédurales majeures, n | 52<br>2,4 pour 100 patients traités<br>[IC95% 1,03-4,25]   | NC                      | NC                          | 77%            |
| Fibrillation auriculaire <i>de novo</i> , n | 93*<br>4,56 pour 100 patients traités<br>[IC95% 3,58-5,63] | 17/1667                 | 4,33 [2,37-7,89]<br>p<0,001 | 14%            |

NC : non concerné

\*Parmi les 93 patients du bras fermeture du FOP ayant eu une FA *de novo*, 5 ont eu une récurrence d'AVC.

Le taux de complications péri-procédurales doit être interprété au regard de la forte hétérogénéité observée (I<sup>2</sup>=77%), liée à une différence de définition de ces complications au travers des études (les fibrillations atriales n'étaient pas toujours incluses).

Les FA *de novo* étaient considérées comme transitoires chez 2 patients sur 3 et survenant dans les 45 jours suivant la procédure. Il y avait peu de FA à long terme, toutefois les données à long terme étaient limitées.

Une analyse exploratoire (en sous-groupe) a montré que l'incidence de FA *de novo* était de 3,65 pour 100 patients traités pour les dispositifs à double disque de nitinol : AMPLATZER et FIGULLA FLEX II et de 5,61 pour 100 patients traités avec d'autres dispositifs :

|                              | Risque absolu (IC95%) |
|------------------------------|-----------------------|
| STARFLEX                     | 5,02 [2,94-7,54]      |
| AMPLATZER ou FIGULLA FLEX II | 3,65 [2,48-5,01]      |
| GORE HELEX ou CARDIOFORM     | 6,58 [4,45-9,31]      |
| Autres dispositifs           | 5,17 [1,08-14,38]     |

**Méta-analyses de Varotto et al.<sup>8</sup> et Tsigoulis et al.<sup>9</sup>** : Les événements indésirables survenus dans les méta-analyses, relevant des critères de jugement, sont détaillés dans le paragraphe « 4.1.1.1 Données non spécifiques ».

**Étude REDUCE<sup>18,19,20</sup>** : Les événements indésirables survenus dans l'étude REDUCE, relevant du critère de jugement secondaire sont détaillés dans le résumé tabulé relatif aux données cliniques (cf. **Annexe 2**).

**MAIC** : Les événements indésirables survenus dans la MAIC, relevant des critères de jugement, sont détaillés dans le paragraphe « 4.1.1.2 Données spécifiques ».

## Matéiovigilance

Les données issues de la matéiovigilance transmises par le demandeur rapportent :

- En France, entre 2016 et 2020, 3 événements de matéiovigilance correspondants à 1 cas de lésions graves, 1 cas de dysfonctionnement du dispositif et 1 décès ;

- En Europe (excluant la France), entre 2016 et 2020, 31 événements de matériovigilance incluant principalement 28 cas de lésions graves, 1 cas de dysfonctionnement du dispositif et 2 autres événements non précisés ;
- Dans le Monde (excluant l'Europe), entre 2016 et 2020, 115 événements de matériovigilance correspondant à 105 cas de lésions graves, 6 cas de dysfonctionnement du dispositif et 4 décès ;

#### 4.1.1.4 Bilan des données

En conclusion, dans le cadre de cette demande, plusieurs recommandations et études ont été fournies. Concernant les recommandations scientifiques, il s'agit d'un « *position paper* » européen et des préconisations issues du consensus d'experts de la SFNV et SFC qui ont déjà été prises en comptes dans des précédents avis. Ces recommandations sont convergentes et préconisent la fermeture du FOP en prévention secondaire chez des patients rigoureusement sélectionnés ayant un infarctus cérébral attribuable à un FOP avec prise en compte du niveau de risque du FOP. Ces recommandations sont fondées sur 6 ECR, dont l'étude CLOSE, de meilleur niveau de preuve, portant sur tous types de dispositifs de fermeture, démontrant la supériorité de la fermeture du FOP par voie endovasculaire associée au traitement antiplaquettaire comparativement au traitement antiplaquettaire seul pour réduire les récurrences d'infarctus cérébral chez les patients jeunes ayant un FOP à haut risque.

Deux méta-analyses non spécifiques ont également été fournies pour comparer la fermeture du FOP au traitement médicamenteux dans le cadre de la prévention de récurrence d'événements neurologiques de types AVC ainsi que l'apparition de FA nouvelles. Les résultats ont montré que la fermeture du FOP était associée à une réduction du risque de récurrence d'AVC mais également à une augmentation du risque d'apparition de FA, rejoignant les conclusions du « *position paper* » européen.

En parallèle, une étude contrôlée randomisée (ECR) spécifique et une étude de comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC) ont été fournies. Les résultats de l'ECR ont montré une différence statistiquement significative entre la fermeture du FOP avec le dispositif GORE CARDIOFORM, associée à un traitement antiplaquettaire, par rapport au traitement antiplaquettaire seul en termes de risques de survenue de récurrence d'AVC ou d'infarctus cérébral nouveau. Néanmoins, certaines limites ont été soulignées pour cette étude concernant l'absence de description du calcul du nombre de sujets nécessaires *a priori*, le critère de sélection concernant la taille du shunt droit-gauche et le nombre de patients non pris en compte concernant l'analyse du deuxième co-critères de jugement. Enfin, la MAIC réalisée par le fabricant, dont l'objectif était de comparer les dispositifs GORE CARDIOFORM et AMPLATZER PFO OCCLUDER en termes d'efficacité et de sécurité, n'a pas montré de différence significative sur les 4 critères de jugement définis dans le protocole.

#### 4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

En septembre 2019, un consensus d'experts de la SFNV et de la SFC concernant la prise en charge en prévention secondaire des patients ayant un infarctus cérébral associé à un FOP, a été publié. Ce consensus est fondé sur l'analyse des six essais cliniques randomisés et de leurs méta-analyses.

Le consensus positionne le traitement antithrombotique dans les situations suivantes :

##### **Anticoagulants oraux :**

- « Les anticoagulants oraux (AVK) semblent plus efficaces que les antiplaquettaires pour prévenir les récurrences d'infarctus cérébral chez les patients ayant un FOP, bien que leur supériorité n'ait pas été formellement établie par des essais thérapeutiques. Leur efficacité par rapport à la fermeture

n'est pas connue. Les données actuelles suggèrent que la différence d'efficacité entre les deux traitements est faible ;

- Un traitement anticoagulant est préconisé en cas de maladie thromboembolique veineuse concomitante. La durée de ce traitement dépend du contexte de survenue et des facteurs favorisants de récurrence (voir recommandations sur la durée du traitement anticoagulant après thrombose veineuse ou embolie pulmonaire) ;
- Un traitement anticoagulant oral par AVK au long cours peut être envisagé en cas de contre-indication à, ou de refus par le patient d'une fermeture du FOP (dont l'indication est justifiée), en l'absence de risque hémorragique élevé. Il n'existe pas de données sur les anticoagulants oraux directs dans cette indication. Un traitement anticoagulant oral peut aussi être envisagé en prévention des récurrences précoces en attente d'une fermeture du FOP, notamment chez les patients ayant un FOP et un ASIA, mais le bénéfice des anticoagulants par rapport aux antiplaquettaires n'est pas connu. »

### **Antiplaquettaires :**

- « Un traitement antiplaquettaire est préconisé après la fermeture du FOP sous forme d'une bithérapie antiplaquettaire par aspirine (75mg/j) et clopidogrel (75 mg/j) pendant 3 mois, puis d'une monothérapie au long cours par l'un de ces médicaments. La durée de ce traitement n'est pas connue. Dans l'attente d'autres données, nous préconisons une durée d'au moins 5 ans ;
- En l'absence d'indication à une fermeture du FOP ou à un traitement anticoagulant. »

**La fermeture du FOP** est recommandée chez les patients répondant aux critères suivants :

- « Age de 16 à 60 ans ;
- Ayant eu un infarctus cérébral récent ( $\leq 6$  mois), (ce délai sera prolongé si un enregistrement prolongé du rythme cardiaque est nécessaire) ;
- Avec un FOP associé à un ASIA ( $> 10$ mm) ou à un shunt droit-gauche  $> 20$   $\mu$ bulles (un shunt important a été défini selon les études par le passage de  $> 20$ , 25 ou 30 microbulles) ou un diamètre  $\geq 2$ mm ;
- Le FOP étant la cause la plus probable de l'infarctus cérébral après un bilan étiologique par un spécialiste neurovasculaire. »

Pour les patients ne répondant pas strictement aux critères définis ci-dessus, il est précisé que « la décision doit être prise chez un patient clairement informé des incertitudes et de l'absence de preuve concernant le bénéfice de la fermeture dans leur cas et de l'existence d'autres options thérapeutiques. Il s'agit principalement des patients ayant une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

- Age  $> 60$  ans ; AIT ; Infarctus cérébral datant de plus de 6 mois ; Séquelle à l'imagerie d'un infarctus asymptomatique ; Infarctus sévère (Rankin  $\geq 3$ ) ; Autre cause associée d'infarctus cérébral ; FOP  $\leq 20$   $\mu$ bulles (sans ASIA) ; Patient nécessitant un traitement anticoagulant au long cours pour une autre raison ; Femme enceinte »

Les éléments suivants sont à prendre en compte dans la décision thérapeutique :

- « Caractéristiques du FOP : FOP+ASIA, FOP  $> 20$   $\mu$ bulles ou  $\geq 2$ mm, valve d'Eustachi, réseau de Chiari ;

- Caractéristiques du patient : Age et présence de facteurs de risque vasculaires (i.e. hypertension artérielle, diabète, tabac), score RoPE<sup>30</sup>;
- Caractéristiques de l'AVC : Infarctus cérébral compatible avec une origine embolique à l'imagerie cérébrale, confirmation du diagnostic d'AIT par un neurologue vasculaire, éventuellement en concertation avec un autre spécialiste neurovasculaire en cas de doute, récurrence de l'infarctus cérébral sous traitement antithrombotique ;
- Arguments indirects en faveur d'un mécanisme d'embolie paradoxale : présence d'une maladie thromboembolique ou de circonstances favorisant une thrombose veineuse (état d'hypercoagulabilité, immobilisation prolongée, précession de l'infarctus cérébral par un équivalent de manœuvre de Valsalva ou gradient de pression droit-gauche augmentant de manière continue (hypertension artérielle pulmonaire chronique). »

### Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à la fermeture du FOP par voie endovasculaire avec le dispositif GORE CARDIOFORM dans la prise en charge des patients âgés entre 16 et 60 ans, ayant eu un infarctus cérébral récent ( $\leq 6$  mois) (ce délai sera prolongé si un enregistrement prolongé du rythme cardiaque est nécessaire), avec un FOP associé à un ASIA ( $> 10$ mm) ou à un shunt droit-gauche  $> 20$   $\mu$ bulles ou un diamètre  $\geq 2$ mm. Le FOP étant la cause la plus probable de l'infarctus cérébral après un bilan étiologique par un spécialiste neurovasculaire.

## 4.2 Intérêt de santé publique

### 4.2.1 Gravité de la pathologie

L'infarctus cérébral est une pathologie grave, susceptible d'entraîner un handicap, une dégradation marquée de la qualité de vie et d'engager le pronostic vital des patients concernés.

### 4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

Le foramen ovale perméable est un conduit entre les deux oreillettes du cœur qui se ferme habituellement après la naissance, lorsque le gradient de pression inter-auriculaire s'inverse. Chez 25% des personnes, le FOP reste perméable toute la vie permettant un shunt interauriculaire droit-gauche.

Le FOP peut être découvert de façon fortuite chez environ 40% des patients de moins de 55 ans ayant un infarctus cérébral cryptogénique, c'est à dire sans autre cause identifiée<sup>31</sup>. La présence d'un ASIA associé au FOP, d'un shunt important ou d'une ouverture importante du FOP (FOP dits à « haut risque ») augmente la probabilité d'une relation causale entre le FOP et l'infarctus cérébral<sup>32</sup>. L'imputabilité d'un FOP à un infarctus cérébral est déterminée par le score RoPE. Cette probabilité est d'autant plus grande que le patient est jeune, que le taux de facteurs de risques est faible et qu'il existe un infarctus cortical. Toutefois ce score ne permet pas de déterminer le risque de récurrence d'AVC. L'étude prospective FOP-ASIA (n=581) portant sur des patients âgés de 55 ans ayant un infarctus cérébral sans cause identifiée a montré que les patients ayant un FOP et un ASIA ont un risque de récurrence 4 fois plus élevé

<sup>30</sup> Le score RoPE a été développé pour évaluer la probabilité d'un lien de causalité entre FOP et infarctus cérébral

<sup>31</sup> Foramen ovale perméable, anévrisme du septum interauriculaire et infarctus cérébral cryptogénique : étude CLOSE. J-L Mas. Bull. Acad. Natle Méd., 2018, 202, nos 3-4, 573-584, séance du 13 mars 2018

<sup>32</sup> Cabanes L, Mas JL, Cohen A, Amarenco P, Cabanes PA, Oubary P, et al. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. Stroke. 1993;24(12):1865-73.

que les patients ayant un FOP isolé, quelle que soit l'importance du shunt<sup>33</sup>. Le mécanisme des infarctus cérébraux supposé est l'embolie paradoxale c'est à dire un embole à point de départ veineux migrant dans la circulation systémique au travers du FOP. L'anévrisme du septum auriculaire favorise l'ouverture du FOP, en augmentant le diamètre et favorise le flux venant de la veine cave inférieure. L'hypothèse d'une formation d'un thrombus intracardiaque dans le tunnel du FOP a aussi été invoquée.

### 4.2.3 Impact

D'autres dispositifs de fermeture du FOP sont inscrits sur la LPPR. Dans ce contexte, le dispositif GORE CARDIOFORM répond à un besoin thérapeutique déjà couvert, dans les situations cliniques de prévention secondaire du risque de récurrence d'AVC des patients ayant un antécédent d'AVC de cause indéterminée associé à un FOP.

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

Les dispositifs de fermeture du FOP, dont GORE CARDIOFORM fait partie, ont un intérêt de santé publique, compte tenu de leur effet sur la survenue des accidents vasculaires cérébraux qui engendrent un handicap et une dégradation de la qualité de vie

## 4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est suffisant pour l'inscription de GORE CARDIOFORM sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient l'indication suivante : Fermeture du foramen ovale perméable (FOP) chez les patients âgés entre 16 et 60 ans, ayant eu un infarctus cérébral récent ( $\leq 6$  mois) (ce délai sera prolongé si un enregistrement prolongé du rythme cardiaque est nécessaire), avec un FOP associé à un ASIA ( $> 10$ mm) ou à un shunt droit-gauche  $> 20$   $\mu$ bulles ou un diamètre  $\geq 2$ mm. Le FOP étant la cause la plus probable de l'infarctus cérébral après un bilan étiologique par un spécialiste neurovasculaire.

## 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

#### Encadrement :

Une concertation multidisciplinaire définie selon les modalités suivantes est recommandée :

- Toute décision concernant le traitement des patients ayant un infarctus cérébral et un FOP doit être prise à l'issue d'une concertation pluridisciplinaire neuro-cardiologique, réunissant les expertises nécessaires ; neurovasculaire, échocardiographie et cardiologie interventionnelle ;

<sup>33</sup> Mas JL, Arquizán C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. N Eng J Med. 2001;345(24):1740-6

- Le neurologue a pour responsabilités de confirmer le diagnostic d'infarctus cérébral probablement attribuable à un FOP, en s'assurant que le bilan diagnostique et étiologique a été conforme aux standards en vigueur. Le neurologue précisera si les caractéristiques de l'infarctus sont compatibles avec un mécanisme embolique et s'il existe des antécédents d'infarctus cérébral ;
- L'échographiste a pour responsabilités : (1) de confirmer le diagnostic de FOP et d'ASIA selon les indications ; (2) de préciser la présence ou non d'une autre source cardiaque ou aortique potentielle d'embolie cérébrale ;
- Le cardiologue interventionnel juge de la faisabilité et des risques de l'intervention et garantit que l'intervention sera réalisée selon les modalités d'utilisation et de prescription ;
- Le patient est informé précisément des risques et bénéfices (en termes de risque absolu et de risque relatif de récurrence) encourus selon les différentes stratégies thérapeutiques et est engagé dans la décision partagée ;
- Cette réunion de concertation pluridisciplinaire donne lieu à un compte-rendu validé par l'ensemble des intervenants et diffusé aux médecins référents du patient.

La fermeture du FOP doit être réalisée dans un centre expert en cardiologie interventionnelle structurée dès que l'état neurologique le permet :

- Cette intervention doit être pratiquée dans des centres experts en cardiologie interventionnelle structurée, comportant une unité de soins intensifs cardiologiques, et proche d'une structure de chirurgie cardiaque ;
- Les opérateurs sont considérés comme autonomes après la fermeture de 20 FOP avec au moins 10 dispositifs de même type ;
- Une fois formé, chaque opérateur doit assurer un minimum de 10 procédures par an.

Les modalités d'implantation préconisées sont les suivantes :

- L'implantation est réalisée sous anesthésie générale avec ETO ou sous anesthésie locale avec une échocardiographie intracardiaque. L'utilisation de ETT seule n'est pas toujours optimale mais peut être utilisée dans des centres expérimentés.

Les modalités de suivi des patients sont les suivantes :

- Une bithérapie antiplaquettaire pendant 3 mois suivie d'une monothérapie par aspirine pendant au moins 5 ans ;
- Un examen clinique, un électrocardiogramme 12 dérivations et une ETT avec contraste doivent être réalisés à 1 et 12 mois ;
- Une ETO en cas de suspicion de déplacement ou de thrombose du dispositif à l'ETT, de suspicion d'endocardite ou de récurrence d'AVC ou d'AIT.

## 6. Amélioration du Service attendu

### 6.1 Comparateurs retenus

Parmi les essais randomisés comparant la fermeture du FOP au traitement médical, seule l'étude CLOSE, réalisée dans le cadre d'un STIC et portant sur tous types de dispositifs de fermeture, permet de démontrer formellement la supériorité de la fermeture du FOP par rapport au traitement antiplaquettaire seul, en termes de récurrences d'AVC chez les patients de moins de 60 ans ayant un infarctus cérébral cryptogénique et un FOP à haut risque.

D'autres dispositifs de fermeture du FOP sont inscrits sur la LPPR.

Comparateurs : Autres dispositifs de fermeture du FOP en prévention secondaire des récurrences d'AVC inscrits à la LPPR.

## 6.2 Niveau d'ASA

L'essai CLOSE, de plus haut niveau de preuve et portant sur tous types de dispositifs de fermeture, montre que la fermeture du FOP par voie endovasculaire suivie d'un traitement antiplaquettaire diminue le risque de récurrence d'infarctus cérébral comparativement à un traitement antiplaquettaire seul chez les patients de moins de 60 ans ayant un infarctus cérébral cryptogénique et un FOP associé soit à un ASIA, soit à un shunt important.

Aucune étude disponible n'a démontré la supériorité du dispositif GORE CARDIOFORM, par rapport aux autres dispositifs de fermeture du FOP, en prévention secondaire de récurrences d'AVC.

**La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service attendu (ASA V) de GORE CARDIOFORM par rapport aux autres dispositifs de fermeture du FOP en prévention secondaire des récurrences d'AVC inscrits à la LPPR.**

## 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.

## 8. Durée d'inscription proposée

5 ans

## 9. Population cible

La population cible correspond aux patients d'âge  $\leq 60$  ans ayant un antécédent d'AVC ischémique cryptogénique associé à un FOP à haut risque.

En France, en 2014, 163 251 patients domiciliés en France ont eu une hospitalisation complète pour maladie cérébrovasculaire, dont 110 438 pour AVC, tous âges<sup>34</sup>. Les AVC ischémiques constituant 80% des AVC, il est estimé à 88 350, le nombre de patients atteints d'AVC ischémiques en 2014 en France. Parmi ces patients, la proportion de patients âgés de 18 à 65 ans est de 30%. Il est donc estimé à 26 505 patients ayant un AVC ischémique âgés de 18 à 65 ans.

<sup>34</sup> Santé publique France. Accident vasculaire cérébral. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/accident-vasculaire-cerebral/donnees/#tabs>

D'après l'étude de Li L. et *al.* portant sur 226 patients atteints d'AVC ischémique et âgés de moins de 55 ans, 48% avaient un AVC cryptogénique<sup>35</sup>. Dans l'étude de Lechat et *al.*, la prévalence du FOP pouvait atteindre 54% des patients ayant un infarctus cryptogénique<sup>36</sup>.

Ainsi, le nombre de patients ayant un FOP et un AVC ischémique cryptogénique s'élève à 6 870 patients en France.

Dans l'essai RESPECT portant sur les patients ayant tous types de FOP, 49% avaient un shunt substantiel (> 20 µbulles) et 36% avaient un FOP associé à un ASIA.

Ainsi, la population correspondant aux patients d'âge ≤ 60 ans ayant un antécédent d'AVC ischémique cryptogénique associé à un FOP à haut risque s'élève au maximum à 3 370 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 Île de France. Ce programme permet notamment de dénombrer le nombre de dispositifs posés en milieu hospitalier et le nombre et la nature des actes correspondant à la pose de ces dispositifs. La sélection a porté sur l'ensemble des dispositifs pris en charge sur la LPP, en 2019, sous le code unique : 3121030. Au total, 4303 dispositifs inscrits sur la ligne générique correspondant aux implants exovasculaires de malformations congénitales ont été implantés. 4 132 actes sont associés à la pose de ces dispositifs dont 2 440 associés à l'acte de fermeture du FOP (DASF005).

**Au total, la population cible des dispositifs de fermeture du FOP dans l'indication de prévention secondaire de récurrences d'AVC est de l'ordre de 3 000 patients par an.**

---

<sup>35</sup> Li L, Yiin GS, Geraghty OC, Schulz UG, Kuker W, Mehta Z, et al. Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study. *Lancet Neurol.* sept 2015;14(9):903-13

<sup>36</sup> Lechat P, Mas JL, Lascault G, Liron P, Theard M, Klimczak M *et al.* Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med.* 1988 May 5;318(18):1148-52.

## Annexes

### Annexe 1. Caractéristiques des six essais cliniques randomisés comparant la fermeture du FOP au traitement antithrombotique

| Études                      | Patients (n) | Intervalle d'âge (m) | Délai d'inclusion (mois) | Caractéristiques du FOP                              | Comparaison                                      | Dispositif de fermeture                                     | Suivi (années) | AVC récidivant, N HR [IC95%]                                                | Nouvelle FA (%) |
|-----------------------------|--------------|----------------------|--------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>CLOSURE 1 (2012)</b>     | 909          | 18-60 (46)           | < 6                      | Petit : 47,1%<br>Modéré ou important : 52,9%         | Fermeture du FOP vs traitement antithrombotique* | STARFLEX                                                    | 2              | 12 vs 13<br>0,9 [0,4-1,98]<br>p=NS                                          | 5,7 vs 0,7      |
| <b>PC Trial (2013)</b>      | 414          | <60 (44,5)           | Médiane 4,4              | Petit : 34,4%<br>Modéré : 43,9%<br>Important : 21,7% | Fermeture du FOP vs traitement antithrombotique* | AMPLATZER PFO OCCLUDER                                      | 4,1            | 1 vs 5<br>0,2 [0,02-1,72]<br>p=NS                                           | 2,9 vs 0        |
| <b>RESPECT (2013, 2017)</b> | 980          | 18-60 (45,9)         | < 9                      | Petit : 22,7%<br>Modéré : 26,4%<br>Important : 48,8% | Fermeture du FOP vs traitement antithrombotique* | AMPLATZER PFO OCCLUDER                                      | 2,1            | 9 vs 16<br>0,49 [0,2-1,1]<br>p=NS                                           | 4,4 vs 1,9      |
|                             |              |                      |                          |                                                      |                                                  |                                                             | 5,9            | 18 vs 28<br>0,55 [0,3-0,99]                                                 |                 |
| <b>CLOSE (2017)</b>         | 663          | 16-60 (43,4)         | < 6                      | FOP+ASIA (>10 mm)<br>FOP important (>30µb)           | Fermeture du FOP vs traitement antiplaquettaire  | Tous types de dispositifs :<br>AMPLATZER PFO OCCLUDER (51%) | 5,3            | 0 vs 14<br>0,03 [0-0,26]<br>p<0,001<br>NNT pour prévenir 1 AVC à 5 ans = 20 | 4,6 vs 0,9      |
| <b>REDUCE (2017)</b>        | 664          | 18-<60 (45,2)        | < 6                      | Petit : 19%<br>Modéré : 40%<br>Important : 41%       | Fermeture du FOP vs traitement antiplaquettaire  | GORE CARDIOFORM / HELEX                                     | 3,2            | 6 vs 12<br>0,23 [0,09-0,62]<br>p=0,002                                      | 6,6 vs 0,4      |
| <b>DEFENSE PFO (2018)</b>   | 120          | 18-80 (51,8)         | < 6                      | FOP+ASIA<br>FOP ≥ 2mm                                | Fermeture du FOP vs traitement antithrombotique* | AMPLATZER PFO OCCLUDER                                      | 2,8            | 0 vs 6<br>HR non connu                                                      | 3,3 vs 0        |

\* les patients du groupe antithrombotique ont reçu un traitement antiplaquettaire ou anticoagulant suivant le choix du médecin en charge du patient jusqu'à la fin de l'étude

## Annexe 2. Résumé tabulé

|                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Référence                | <p><b>Etude REDUCE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Søndergaard, L., Kasner, S, E., Rhodes, J, F., Andersen, G., Iversen, H, K., Nielsen-Kudsk, J, E., Settergren, M., Sjöstrand, C., Roine, R, O., Hildick-Smith, D., Spence, J, D., Thomassen, L., &amp; Gore REDUCE Clinical Study Investigators, (2017), Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke, The New England Journal of Medicine, 377(11), 1033-1042,</li> <li>– Erratum: Søndergaard, L., (2020), Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke, The New England Journal of Medicine, 382(10), 978,</li> <li>– Kasner, S, E., Rhodes, J, F., Andersen, G., Iversen, H, K., Nielsen-Kudsk, J, E., Settergren, M., Sjöstrand, C., Roine, R, O., Hildick-Smith, D., Spence, J, D., Søndergaard, L., &amp; Gore REDUCE Clinical Study Investigators, (2021), Five-Year Outcomes of PFO Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke, The New England Journal of Medicine, 384(10), 970-971,</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Type de l'étude          | Étude multicentrique, prospective, randomisée, contrôlée, en ouvert avec évaluation en aveugle des résultats.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Date et durée de l'étude | Les patients ont été inclus entre décembre 2008 et février 2015.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Objectif de l'étude      | Évaluer la sécurité et l'efficacité de la fermeture du FOP en association avec un traitement antiagrégant plaquettaire (bras expérimental) versus traitement antiagrégant plaquettaire seul (bras comparateur) sur le risque de survenue d'une récurrence d'AVC ou d'un infarctus cérébral nouveau chez les patients porteurs d'un FOP et ayant eu un AVC cryptogénique.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Méthode</b>           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Critères de sélection    | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Les critères d'inclusion des patients étaient les suivants :</li> <li>– Age compris entre 18 et 59 ans,</li> <li>– Antécédent d'AVC ischémique cryptogénique ou d'accident ischémique transitoire d'étiologie embolique présumé dans les 180 jours avant la randomisation répondant au critère a ou b :</li> <li>– a : le patient a eu un diagnostic d'AVC ischémique (symptômes cliniques persistant plus de 24h)</li> <li>– b : le patient a eu un diagnostic d'accident ischémique transitoire (symptômes cliniques persistant &lt;24 heures) et présentait des signes d'infarctus à l'IRM,</li> <li>– Présence d'un FOP avec un shunt droit vers gauche (au moins 1 microbulle) spontanément ou avec la manœuvre de Valsalva,</li> <li>– Absence de source identifiable de thromboembolie dans la circulation artérielle systémique,</li> <li>– Imagerie vasculaire excluant d'autres sources potentielles de thromboembolie cérébrale (dissection des vaisseaux de l'aorte ou du cou, sténose carotidienne &gt; 50 % et/ou présence de plaques ulcérées, ou sténose intracrânienne &gt; 50 %).</li> <li>– Absence de signes d'hypercoagulabilité nécessitant un traitement anticoagulant.</li> </ul> <p>Les principaux critères d'exclusion de cette étude étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Déficits neurologiques non dus à un accident vasculaire cérébral qui peuvent affecter des évaluations,</li> <li>– Autres sources potentielles de cardio-embolie (fibrillation auriculaire (FA) ou flutter auriculaire, prothèse de valve cardiaque, maladie valvulaire native grave, fraction d'éjection ventriculaire gauche &lt;40 %, anomalies graves des mouvements de la paroi ventriculaire (akinésie, hypokinésie grave), thrombus intracardiaque, sténose de la valve mitrale, chirurgie cardiaque antérieure, autre anomalie cardiaque congénitale majeure,</li> <li>– Antécédent d'infarctus du myocarde,</li> <li>– Diabète non contrôlé,</li> <li>– Hypertension systémique non contrôlée,</li> <li>– Syndrome d'accident vasculaire cérébral lacunaire (petit infarctus profond &lt;1,5cm de diamètre et/ou un syndrome lacunaire typique tel qu'une hémiparésie motrice pure, une attaque sensorielle pure, une maladie syndrome de dysarthrie de la main, ou syndrome d'hémiparésie ataxique).</li> <li>– Pathologie intracrânienne qui rend inapte le patient à participer à l'étude (tumeur cérébrale autre que le méningiome, malformation artérioveineuse ou hémorragie cérébrale, thrombose du sinus veineux cérébral vu en scanner ou IRM, ou anévrisme cérébral &gt; 7 mm).</li> <li>– Maladie auto-immune active.</li> </ul> |

|                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cadre et lieu de l'étude</b>         | 63 centres : Canada, Danemark, Finlande, Norvège, Suède, Royaume-Uni et États-Unis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Produits étudiés</b>                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Dispositif GORE HELEX (implanté jusqu'à fin 2012)</li> <li>– Dispositif GORE CARDIOFORM (implanté à partir de fin 2012)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Critère de jugement principal</b>    | <p>Les 2 co-critères de jugement principaux étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– L'absence de signes cliniques d'AVC ischémique à 24 mois post intervention ;</li> <li>– Le taux d'incidence d'infarctus cérébral nouveau à 24 mois défini par une récurrence d'AVC ischémique ou d'un infarctus cérébral silencieux.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Critères de jugement secondaires</b> | <p>Les critères de jugements secondaires étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Le succès de la procédure évalué par échocardiographie et</li> <li>– Les effets indésirables classés par les investigateurs de chaque site comme grave ou non grave et en lien ou non avec le dispositif, la procédure ou la thérapie antiplaquettaire.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Taille de l'échantillon</b>          | Non renseigné                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Méthode de randomisation</b>         | Randomisation simple et non stratifiée selon un ratio 2:1 pour le groupe « fermeture du FOP + antiagrégants plaquettaires » versus « antiagrégants plaquettaires seul ».                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Méthode d'analyse des résultats</b>  | <p>Les 2 co-critères de jugement principaux ont été analysés en intention de traiter (incluant tous les patients randomisés).</p> <p>Pour le premier co-critère de jugement principal le taux de récurrence d'AVC a été comparé en utilisant le log-rank et la méthode de Kaplan-Meier.</p> <p>Le test statistique des 2 co-critères de jugement principaux a été effectué avec l'utilisation de valeurs p ajustées pour la multiplicité selon la procédure Dubey et Armitage-Parmar. Si une valeur p ajustée en fonction de la multiplicité <math>\leq 0,05</math> ou un hazard ratio observé <math>\leq 0,60</math> était obtenu pour la récurrence d'AVC, un test binomial à deux échantillons était alors effectué pour comparer le pourcentage de patients présentant de nouveaux infarctus cérébraux entre les deux groupes d'étude.</p> <p>Dans l'analyse des récurrences d'AVC, les données de tous les patients pour lesquels les données ont été censurées ont été analysées jusqu'au moment de la censure.</p> <p>Pour l'analyse des infarctus cérébraux nouveaux, aucune méthode d'imputation des données manquantes n'a été utilisée pour les patients qui ne pouvaient pas être évalués, et ils ont été exclus de l'analyse.</p> |

## Résultats

|                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                              |                                                         |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>Nombre de sujets analysés</b>                                  | <p>Un total de 664 patients a été inclus :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 223 patients randomisés dans le groupe traitement antiplaquettaire seul. Au cours du suivi, 14 d'entre (6,3%) ont eu une fermeture du FOP,</li> <li>– 441 patients randomisés dans le groupe fermeture du FOP. Parmi ces patients : <ul style="list-style-type: none"> <li>• 250 patients (56,7%) ont été implantés avec le dispositif GORE CARDIOFORM,</li> <li>• 158 patients (35,8%) ont été implantés avec le dispositif GORE HELEX,</li> <li>• 6 patients (1,4%) ont été implantés avec un dispositif non prévu initialement dans l'étude et non précisé.</li> </ul> </li> </ul> |                                              |                                                         |
| <b>Durée du suivi</b>                                             | <p>La durée de suivi médiane était de 3,2 ans pour les résultats de l'article de Sondergaard.</p> <p>La durée de suivi médiane était de 5,9 ans pour les résultats de l'article de Kasner.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                              |                                                         |
| <b>Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Groupe fermeture du FOP<br/>(N = 441)</b> | <b>Groupe antiplaquettaire uniquement<br/>(N = 223)</b> |
|                                                                   | Caractéristiques                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                              |                                                         |
|                                                                   | Age (années) moyenne $\pm$ écart-type                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 45,4 $\pm$ 9,3                               | 44,8 $\pm$ 9,6                                          |
|                                                                   | Délai entre la qualification de l'évènement et la randomisation (m $\pm$ $\sigma$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 100 $\pm$ 52                                 | 101 $\pm$ 53                                            |
|                                                                   | Hommes — no, (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 261 (59,2)                                   | 138 (61,9)                                              |
|                                                                   | Antécédents médicaux — no, (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                              |                                                         |
|                                                                   | Fumeur actuel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 63 (14,3)                                    | 25 (11,2)                                               |
|                                                                   | Hypertension                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 112 (25,4)                                   | 58 (26,0)                                               |

|                                                                                                  |                |               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------|
| Diabète                                                                                          | 18 (4,1)       | 10 (4,5)      |
| AVC ou AIT avant l'évènement index                                                               | 62 (14,1)      | 23 (10,3)     |
| Antécédant d'AVC                                                                                 | 42 (9,5)       | 13 (5,8)      |
| Antécédant d'AIT                                                                                 | 26 (5,9)       | 11 (4,9)      |
| Évènement index — no, (%)                                                                        |                |               |
| AVC ischémique dont les symptômes durent ≥24 hr                                                  | 402 (91,2)     | 199 (89,2)    |
| Symptômes d'AVC ischémique d'une durée <24 heures, avec confirmation de l'infarctus par imagerie | 39 (8,8)       | 24 (10,8)     |
| Taille du shunt du FOP — no, /total no, (%)                                                      |                |               |
| Petit *                                                                                          | 77/425 (18,1)  | 43/216 (19,9) |
| Modéré **                                                                                        | 166/425 (39,1) | 94/216 (43,5) |
| Large ***                                                                                        | 182/425 (42,8) | 79/216 (36,6) |
| Anévrisme du septum atrial — no,/total no, (%)                                                   | 86/422 (20,4)  | NA            |
| * 1 à 5 microbulles                                                                              |                |               |
| ** 6 à 25 microbulles                                                                            |                |               |
| *** > 25 microbulles                                                                             |                |               |

## Résultats inhérents au critère de jugement principal

| Critères de jugement principaux (24 mois) | Groupe fermeture du FOP + traitement antiplaquettaire, n/N (%) | Groupe traitement antiplaquettaire seul, n/N (%) | Taille d'effet, HR (IC95%) | Test, p |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------|---------|
| Signes cliniques d'AVC ischémique         | 6 / 441 (1,4)                                                  | 12 / 223 (5,4)                                   | 0,23 (0,09-0,62)           | 0,002   |
| Infarctus cérébral nouveau :              | 18 / 383* (4,7)                                                | 19 / 177** (10,7)                                | 0,44 (0,24-0,81)           | 0,02    |
| - Récidive d'AVC ischémique               | 5 / 383* (1,3)                                                 | 12 / 177** (6,8)                                 | 0,19 (0,07-0,54)           | 0,005   |
| - Infarctus cérébral silencieux           | 13 / 383* (3,4)                                                | 7 / 177** (4)                                    | 0,86 (0,35-2,11)           | 0,75    |

## Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires

### Succès de la procédure évalué par échocardiographie

La fermeture du FOP à l'aide d'un dispositif étudié (HELEX ou GORE CARDIOFORM) a été tentée chez 413 des 441 patients (93,7 %) randomisés dans le groupe de fermeture du FOP, à une médiane de 28 jours (interquartile de 14 à 52 jours) après la randomisation,

- L'implantation et la rétention d'un dispositif étudié a été un succès chez 408 patients (98,8%) (158 patients ont été implantés avec le dispositif HELEX et 250 avec le dispositif GORE CARDIOFORM),
- Les caractéristiques des patients à l'inclusion et le succès technique de fermeture du FOP étaient similaires pour les 2 groupes de patients recevant le dispositif HELEX ou le dispositif GORE CARDIOFORM,
- Une fermeture complète du FOP avec un dispositif étudié a été observée chez 73,2% des patients immédiatement après l'intervention et chez 75,6% des patients à 12 mois.

### Évènements indésirables

A 3,2 ans (publication de Sondergaard)

|                               | Groupe fermeture du FOP (N = 441) | Groupe antiplaquettaire uniquement (N = 223) |
|-------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------|
| Nombre de patients, n (%)     |                                   |                                              |
| Évènement indésirable grave : | 102 (23,1)                        | 62 (27,8)                                    |
| — En lien avec le dispositif  | 6 (1,4)                           | NA                                           |

|                                                      |          |         |
|------------------------------------------------------|----------|---------|
| – En lien avec la procédure                          | 11 (2,5) | NA      |
| Décès                                                | 2 (0,5)  | 0       |
| Événement indésirable grave lié à une hémorragie :   | 8 (1,8)  | 6 (2,7) |
| – Associé à la procédure                             | 4 (0,9)  | NA      |
| – Autre                                              | 4 (0,9)  | 6 (2,7) |
| Fibrillation atriale ou flutter atrial :             | 29 (6,6) | 1 (0,4) |
| – Fibrillation atriale grave ou flutter atrial grave | 10 (2,3) | 1 (0,4) |
| Événement indésirable grave lié au dispositif :      | 6 (1,4)  | NA      |
| – Dislocation du dispositif                          | 3 (0,7)  | NA      |
| – Thrombose en lien avec le dispositif               | 2 (0,5)  | NA      |
| – Dissection aortique                                | 1 (0,2)  | NA      |
| Thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire    | 3 (0,7)  | 2 (0,9) |

#### A 5 ans (publication de Kasner)

|                                                      | Groupe fermeture du<br>FOP<br>(N = 441) | Groupe antiplaquettaire<br>uniquement<br>(N = 223) |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Nombre de patients, n (%)                            |                                         |                                                    |
| Événement indésirable grave :                        | 126 (28,6)                              | 69 (30,9)                                          |
| – En lien avec le dispositif                         | 6 (1,4)                                 | 1 (0,4)                                            |
| – En lien avec la procédure                          | 11 (2,5)                                | NA                                                 |
| Décès                                                | 3 (0,7)                                 | 1 (0,4)                                            |
| Événement indésirable grave lié à une hémorragie :   | 12 (2,7)                                | 6 (2,7)                                            |
| – Associé à la procédure                             | 4 (0,9)                                 | NA                                                 |
| – Autre                                              | 8 (1,8)                                 | 6 (2,7)                                            |
| Fibrillation atriale ou flutter atrial :             | 30 (6,8)                                | 1 (0,4)                                            |
| – Fibrillation atriale grave ou flutter atrial grave | 10 (2,3)                                | 1 (0,4)                                            |
| Événement indésirable grave lié au dispositif :      | 7 (1,6)                                 | NA                                                 |
| – Dislocation du dispositif                          | 3 (0,7)                                 | NA                                                 |
| – Thrombose en lien avec le dispositif               | 2 (0,5)                                 | NA                                                 |
| – Dissection aortique                                | 1 (0,2)                                 | NA                                                 |
| – Complication en lien avec le retrait du dispositif | 1 (0,2)                                 | NA                                                 |
| Thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire    | 5 (1,1)                                 | 2 (0,9)                                            |

#### Effets indésirables

Décrits en tant que critères de jugement secondaires

GORE CARDIOFORM, 16 novembre 2021

Toutes nos publications sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)