

AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MÉDICAUXAMPLATZER AMULET
LAAODispositif de fermeture transcutanée de
l'appendice auriculaire gauche

Renouvellement d'inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs
médicaux et des technologies de santé le 21 juin 2022

Faisant suite à l'examen du 7 juin 2022, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 21 juin 2022.

Demandeur : ABBOTT MEDICAL France SAS (France)**Fabricant** : ABBOTT MEDICAL (États-Unis)Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).

L'essentiel

Indications retenues	Prévention des événements thromboemboliques chez les patients en fibrillation atriale non valvulaire à haut risque thromboembolique avec un score CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 et une contre-indication formelle et permanente aux anticoagulants (validée par un comité pluridisciplinaire). La fermeture transcutanée de l'Appendice Auriculaire Gauche (AAG) n'est pas une alternative aux anticoagulants oraux que ce soit en prévention primaire ou en prévention secondaire après un accident ischémique sous traitement bien conduit. Le refus des traitements anticoagulants oraux (AVK ou anticoagulant non-AVK) constitue une non-indication à la fermeture de l'AAG
Service rendu (SR)	Suffisant
Comparateurs retenus	Autres dispositifs de fermeture transcutanée de l'appendice auriculaire gauche inscrits sur la LPPR
Amélioration du Service rendu (ASR)	ASR de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées	Ont été retenues les données suivantes :
--------------------------	--

Données spécifiques :

- Cinq registres multicentriques réalisés en France et en Europe documentant l'efficacité et la sécurité en vie réelle des dispositifs de fermeture de l'appendice auriculaire gauche dont AMPLATZER AMULET LAAO
- SWISS-APERO : étude réalisée en Europe, contrôlée, randomisée, multicentrique, en ouvert comparant AMPLATZER AMULET LAAO aux dispositifs de la gamme WATCHMAN chez 220 patients ayant une indication de fermeture de l'AAG et suivis 45 jours (Galléa *et al.* 2021)
- AMULET OBSERVATIONAL STUDY : registre, de recueil prospectif, multicentrique, international documentant l'efficacité et la sécurité d'AMPLATZER AMULET LAAO implanté chez 1088 suivis jusqu'à 2 ans
- FLAAC 2 : étude post-inscription demandée par la Commission en 2015. Il s'agit d'un registre de recueil prospectif, multicentrique, ayant inclus 1053 patients ayant une fermeture transcutanée de l'AAG en France dont 523 patients implantés avec le dispositif AMPLATZER AMULET LAAO entre le 23/08/2018 et le 24/06/2019

Éléments conditionnant le Service rendu (SR)

– 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](#).

La Commission recommande la mise en œuvre de l'article L.1151-1 du code de la santé publique pour l'encadrement des actes associés par renouvellement de l'arrêté du 12 mai 2016¹.

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable AMPLATZER AMULET LAAO est IRM compatible sous conditions, décrites au [chapitre 5.2](#).

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

Aucune étude post-inscription spécifique complémentaire n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter toutes 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 transcutanée de l'AAG est comprise entre 10 000 et 30 000 patients par an en France

Avis 1 définitif

¹Arrêté du 12 mai 2016 limitant la pratique de l'acte de « fermeture de l'appendice auriculaire gauche par voie transcutanée » à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de santé publique - Légifrance (legifrance.gouv.fr) [\[Lien\]](#)

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et références	4
1.3 Conditionnement	4
1.4 Revendications du demandeur	4
2. Historique du remboursement	5
3. Caractéristiques du produit	5
3.1 Marquage CE	5
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	6
3.4 Acte associé	6
4. Service rendu (SR)	6
4.1 Intérêt du produit	6
4.2 Intérêt de santé publique	23
4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)	24
5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)	24
5.1 Spécifications techniques minimales	24
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	24
6. Amélioration du Service rendu (ASR)	26
6.1 Comparateurs retenus	26
6.2 Niveaux d'ASR	26
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	26
8. Durée d'inscription proposée	26
9. Population cible	27
Annexes	28

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur 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 – juin 2022

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande de renouvellement 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

Taille du dispositif (mm)	Hauteur du lobe (mm)	Diamètre du disque (mm)	Références
16	7,5	22	9-ACP2-007-016
18	7,5	24	9-ACP2-007-018
20	7,5	26	9-ACP2-007-020
22	7,5	28	9-ACP2-007-022
25	10	32	9-ACP2-010-025
28	10	35	9-ACP2-010-028
31	10	38	9-ACP2-010-031
34	10	41	9-ACP2-010-034

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

Les accessoires suivants sont conditionnés avec le dispositif **AMPLATZER AMULET LAAO** :

- chargeur avec dispositif (dispositif pré-inséré dans le chargeur),
- adaptateur de rinçage 14F (pour les tailles comprises entre 28 mm et 34 mm),
- valve hémostatique,
- câble de pose,
- torqueur du câble de pose,
- adaptateur de gaine 14 F (pour les tailles comprises entre 16 mm et 25 mm),
- torqueur du câble de chargement,
- câble de chargement (qui permet de réintroduire la prothèse dans le chargeur, par exemple pour la repositionner).

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande de renouvellement concerne les indications suivantes :

« Prévention des évènements thromboemboliques chez les patients en fibrillation atriale non valvulaire à haut risque thromboembolique avec un score $CHA_2DS_2-VASc \geq 4$ et une contre-indication formelle et permanente aux anticoagulants (validée par un comité pluridisciplinaire).

La fermeture transcutanée de l'Appendice Auriculaire Gauche (AAG) n'est pas une alternative aux anticoagulants oraux que ce soit en prévention primaire ou en prévention secondaire après un accident

ischémique sous traitement bien conduit. Le refus des traitements anticoagulants oraux (AVK ou anti-coagulant non-AVK) constitue une non-indication à la fermeture de l'AAG. »

1.4.2 Comparateurs revendiqués

Le demandeur revendique comme comparateur « *les autres dispositifs de fermeture de l'appendice auriculaire gauche inscrits à ce jour sur la LPPR* ».

1.4.3 ASR revendiquées

Le demandeur ne revendique pas d'amélioration du service rendu (ASR V) par rapport aux « *autres dispositifs de fermeture de l'appendice auriculaire gauche inscrits à ce jour sur la LPPR* ».

2. Historique du remboursement

AMPLATZER AMULET LAAO a été évalué pour la première fois par la Commission en 2015. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 16/06/2016 (Journal officiel du 21/06/2016)² : Implant exovasculaire, fermeture AAG, ABBOTT, AMPLATZER AMULET.

Concernant le dispositif de fermeture de l'AAG AMPLATZER CARDIAC PLUG de précédente génération, sa prise en charge par l'assurance maladie dans l'indication de prévention des événements thromboemboliques chez les patients en fibrillation atriale non valvulaire à haut risque thromboembolique avec un score CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 et une contre-indication formelle et permanente aux anticoagulants, sous nom de marque fait suite à l'arrêté du 16/06/2016 (Journal officiel du 21/06/2016)³.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

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

3.2 Description

Le dispositif de fermeture de l'AAG **AMPLATZER AMULET LAAO** est un système non résorbable, constitué d'un treillis de fils de nitinol auto-expansible. Il se compose d'un disque distal (lobe) positionné dans l'auricule et d'un disque proximal positionné à l'extérieur de l'auricule afin de recouvrir l'ostium, reliés par une jonction centrale. La stabilité de ce dispositif est assurée par la présence de fils de stabilisation répartis autour du disque distal (lobe) et par le choix d'un dispositif de taille supérieure à celui de la taille de l'auricule pour assurer une compression suffisante au niveau des parois. Les disques contiennent un patch de polyester. Des marqueurs radio-opaques permettent de repérer et de positionner le dispositif en fluoroscopie. Le dispositif est fourni pré-inséré dans le chargeur. Après avoir été déployé et jusqu'à son relargage, il peut être si nécessaire réintroduit dans la gaine, repositionné

² Arrêté du 16 juin 2016 portant inscription du dispositif de fermeture de l'appendice auriculaire gauche AMPLATZER AMULET de la société SAINT JUDE MEDICAL France SAS au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 21/06/2016

³ Arrêté du 16 juin 2016 portant inscription du dispositif de fermeture de l'appendice auriculaire gauche AMPLATZER CARDIAC PLUG de la société SAINT JUDE MEDICAL France SAS au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 21/06/2016

ou échangé pour un autre dispositif tout en maintenant l'abord transseptal. Le dispositif est disponible en 8 tailles allant de 16 à 34 mm.

L'**AMPLATZER AMULET LAAO** est la 2^{ème} génération de dispositif de fermeture transcutanée de l'AAG développée par ABBOTT qui remplace le dispositif AMPLATZER CARDIAC PLUG de 1^{ère} génération, lequel n'est actuellement plus commercialisé.

3.3 Fonctions assurées

Le dispositif **AMPLATZER AMULET LAAO** est implanté avec comme objectif d'agir en tant que barrière pour prévenir la migration de thrombus depuis l'AAG, susceptible de provoquer une embolie à distance.

3.4 Acte associé

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 69, 01/04/2022), l'acte associé à la pose d'un dispositif de fermeture de l'AAG est référencé sous le chapitre « 04.02.01.05 Autres actes thérapeutiques sur les parois du cœur ».

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

4. Service rendu (SR)

4.1 Intérêt du produit

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

4.1.1.1 Rappel de l'avis précédemment émis par la commission

Dans son avis du 27/01/2015 [\[lien\]](#), la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant dans l'indication suivante :

« Prévention des événements thromboemboliques chez les patients en fibrillation auriculaire non valvulaire à haut risque thromboembolique avec un score CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 et une contre-indication formelle et permanente aux anticoagulants (validée par un comité pluridisciplinaire).

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

Une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) avait été octroyée par rapport à AMPLATZER CARDIAC PLUG, dispositif de fermeture transcutanée de l'AAG de génération antérieure, sur la base des éléments suivants :

- L'évaluation technologique⁴ [\[lien\]](#) réalisée par la HAS en 2014 a montré que la fermeture transcutanée de l'AAG peut présenter un intérêt en dernier recours chez les patients en FA non valvulaire à haut risque thromboembolique avec un score CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 et une contre-indication formelle aux anticoagulants oraux. Ces conclusions reposent principalement sur des données cliniques non spécifiques de l'**AMPLATZER AMULET** et qui portent sur d'autres dispositifs de fermeture de l'AAG,
- Une étude monocentrique prospective spécifique du dispositif **AMPLATZER AMULET LAAO** a inclus 25 patients en FA non valvulaire avec un score CHADS₂ ≥ 2 et au moins une contre-indication aux anticoagulants, suivis en moyenne pendant 1,3 mois.

La Commission a considéré que les données non spécifiques portant sur d'autres dispositifs de fermeture transcutanée de l'AAG étaient extrapolables au dispositif **AMPLATZER AMULET LAAO**.

La Commission avait subordonné le renouvellement d'inscription à la réalisation et à la transmission des résultats d'un registre dont les objectifs étaient d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'**AMPLATZER AMULET LAAO** en France et le type et la durée du traitement antithrombotique suivi par les patients en post-intervention.

4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

Les nouvelles données non spécifiques suivantes ont été fournies :

- Les dernières recommandations de pratique clinique américaines⁵ et européennes⁶ portant sur la prise en charge des fibrillations atriales. Ces recommandations sont reprises dans le [chapitre 4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique](#).
- Une méta-analyse d'études observationnelles (n=6) comparant les données d'efficacité et de sécurité des dispositifs de la gamme WATCHMAN et AMPLATZER (quasi-exclusivement AMPLATZER CARDIAC PLUG) chez 614 patients⁷. Compte tenu des limites de cette étude (faible nombre d'études sélectionnées et regroupement de populations ayant des modalités de traitement antithrombotique différentes après fermeture) et de la mise à disposition d'études contrôlées randomisées comparant directement **AMPLATZER AMULET LAAO** et WATCHMAN, de meilleur niveau de preuve et décrites par ailleurs, cette étude n'a pas été retenue.

⁴ Rapport d'évaluation technologique. Évaluation de l'occlusion de l'appendice auriculaire par voie transcutanée. Haute Autorité de Santé [\[lien\]](#)

⁵ January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, *et al.* 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 9 Jul 9 [cited 2021 Nov 25];140(2)

⁶ Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, *et al.* 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373–498

⁷ Basu Ray I, Khanra D, Shah S, Char S, Jia X, Lam W *et al.* Meta-Analysis Comparing WatchmanTM and Amplatzer Devices for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Front Cardiovasc Med*. 2020 Jun 22;7:89.

- Trois registres multicentriques portant sur AMPLATZER CARDIAC PLUG, dispositif de génération antérieure (Tzikas *et al.* 2015⁸ ; Betts *et al.* 2017⁹ ; Davtyan *et al.* 2020¹⁰). Au regard de la mise à disposition de six registres portant sur AMPLATZER AMULET LAAO et de l'arrêt de commercialisation d'AMPLATZER CARDIAC PLUG, ces études n'ont pas été retenues.

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

Les éléments de preuve s'appuient sur :

- Une étude contrôlée randomisée multicentrique visant à évaluer la non-infériorité de **AMPLATZER AMULET LAAO** par rapport à WATCHMAN en termes d'efficacité et de sécurité chez 1878 patients suivis 18 mois (AMULET IDE¹¹). Cette étude, réalisée principalement aux États-Unis, a montré la non-infériorité du dispositif AMULET par rapport au dispositif WATCHMAN sur les co-critères principaux d'efficacité et de sécurité¹². Néanmoins, cette étude n'a pas été retenue car les patients randomisés dans le groupe WATCHMAN sont éligibles à une anticoagulation pendant 6 mois limitant la portée des résultats dans le champ de l'indication revendiquée.
- Une étude contrôlée randomisée multicentrique de supériorité comparant **AMPLATZER AMULET LAAO** aux dispositifs de la gamme WATCHMAN chez 220 patients suivis 45 jours (SWISS APERO¹³). Cette étude est retenue et détaillée en suivant.
- Cinq registres multicentriques réalisés en Europe documentant l'efficacité et la sécurité de tous types de dispositifs de fermeture transcutanée de l'AAG dont **AMPLATZER AMULET LAAO**. Ces études sont retenues et décrites ci-après^{14,15,16,17,18}. Les résultats finaux du registre FLAAC 1 ont été rajoutés manuellement¹⁹.

⁸ Tzikas A, Shakir S, Gafoor S, Omran H, Berti S, Santoro G, et al. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug. *EuroIntervention*. 2016 Feb;11(10):1170–9.

⁹ Betts TR, Leo M, Panikker S, Kanagaratnam P, Koa-Wing M, Davies DW, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion using different technologies in the United Kingdom: A multicenter registry: Left Atrial Appendage Occlusion Experience in UK. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017 Feb 15;89(3):484–92.

¹⁰ Davtyan K, Simonyan G, Topchyan A, Kalemberg A, Romanov A, Shabanov V, et al. Comparative Safety and Efficacy of Left Atrial Appendage Occlusion with the Watchman Device and Amplatzer Cardiac Plug: Results of the Russian National Registry. Xu G, editor. *BioMed Res Int*. 2020 Nov 7;2020:1–7.

¹¹ Lakkireddy D, Thaler D, Ellis CR, Swarup V, Sondergaard L, Carroll J, et al. Amplatzer Amulet Left Atrial Appendage Occluder Versus Watchman Device for Stroke Prophylaxis (Amulet IDE): A Randomized, Controlled Trial. *Circulation*. 2021 Nov 9;144(19):1543–52

¹² Critère principal d'efficacité associant les AVC ischémiques ou les embolies systémiques à 18 mois : 2.8% vs. 2.8%; $\Delta = -0$ [IC95% -1.55-1.55] p =NS. Critère principal de sécurité associant les complications procédurales, la mortalité toute cause et les saignements majeurs dans les 12 mois : 14.5% vs. 14.7%; $\Delta = -0.14$ [IC95% -3.42-3.13] p =NS

¹³ Galea R, De Marco F, Meneveau N, Aminian A, Anselme F, Gräni C, et al. Amulet or Watchman Device for Percutaneous Left Atrial Appendage Closure: Primary Results of the SWISS-APER0 Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2021 Nov 6;CIRCULATIONAHA

¹⁴ Brachmann J, Lewalter T, Akin I, Sievert H, Geist V, Zeymer U, et al. Interventional occlusion of left atrial appendage in patients with atrial fibrillation. Acute and long-term outcome of occluder implantation in the LAARGE Registry. *J Interv Card Electrophysiol*. 2020 Sep;58(3):273–80.

¹⁵ Teiger E, Thambo J-B, Defaye P, Hermida J-S, Abbey S, Klug D, et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Closure Is a Reasonable Option for Patients With Atrial Fibrillation at High Risk for Cerebrovascular Events. *Circ Cardiovasc Interv* [Internet]. 2018 Mar [cited 2021 Nov 25];11(3).

¹⁶ López-Mínguez JR, Nogales-Asensio JM, Infante De Oliveira E, De Gama Ribeiro V, Ruiz-Salmerón R, Arzamendi-Aizpurua D, et al. Long-term Event Reduction After Left Atrial Appendage Closure. Results of the Iberian Registry II. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. 2019 Jun;72(6):449–55.

¹⁷ Kefer J, Aminian A, Vermeersch P, de Potter T, Stammen F, Benit E, et al. Transcatheter left atrial appendage occlusion for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: results from the Belgian registry. *EuroIntervention*. 2018 Jan;13(13):1603–11.

¹⁸ Berti S, Santoro G, Brscic E, Montorfano M, Vignali L, Danna P, et al. Left atrial appendage closure using AMPLATZER™ devices: A large, multicenter, Italian registry. *Int J Cardiol*. 2017 Dec;248:103–7.

¹⁹ Teiger E, Thambo J-B, Defaye P, Hermida J-S, Abbey S, Klug D, et al. French national Left Atrial Appendage Closure registry (FLAAC) investigators. Left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation: Final report from the French left atrial appendage closure registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021 Oct;98(4):788-799.

- Un registre multicentrique, international, de recueil prospectif dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'**AMPLATZER AMULET LAAO** implanté chez 1088 patients « tout venants » et suivis 2 ans²⁰. Cette étude est retenue et détaillée en suivant.
- Une étude post-inscription FLAAC 2 demandée par la Commission en 2015 et mise en place sous l'égide de la Société Française de Cardiologie (SFC). Deux rapports d'étude sont à disposition, l'un portant sur les résultats de la cohorte totale et le second portant spécifiquement sur les résultats du sous-groupe de patients implantés avec **AMPLATZER AMULET LAAO**.

SWISS APERO¹³

Les résultats de cette étude sont détaillés dans un résumé tabulé en annexe 1.

Objectif et méthode :

Il s'agit d'une étude de recueil prospectif, multicentrique, contrôlée, randomisée et en ouvert visant à évaluer la supériorité du dispositif **AMPLATZER AMULET LAAO** versus les dispositifs de la gamme WATCHMAN sur un critère de jugement principal associant le taux de cross-over vers le dispositif non alloué lors de l'implantation et le taux de perméabilité de l'AAG évalué par angiographie coronarienne par tomодensitométrie (coroscanner) à 45 jours post-implantation. La perméabilité de l'AAG est définie par une densité de l'AAG ≥ 100 unités Hounsfield (HU) et/ou $\geq 25\%$ de celle de l'oreillette gauche. Les patients inclus ont une FA non valvulaire et une indication clinique de fermeture de l'AAG avec un score CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 et un risque hémorragique défini notamment par un score HAS-BLED ≥ 3 .

Les critères de jugement secondaires regroupent notamment les complications procédurales et les critères cliniques à 45 jours.

Résultats :

La période d'inclusion a eu lieu entre juin 2018 et mai 2021. Au total, sur 423 patients consécutifs ayant une fermeture percutanée de l'AAG dans 8 centres en Europe, 221 patients ont été randomisés dont 111/221 (50,2%) dans le groupe AMULET et 110/221 (49,8%) dans le groupe WATCHMAN.

Les principales caractéristiques initiales de ces patients sont présentées dans le tableau suivant :

Caractéristiques initiales	AMULET N=111	WATCHMAN/FLX N=110
Age (ans), $\mu \pm E.T$	76.5 $\pm$ 7.1	77.3 $\pm$ 8.4
Hommes, n (%)	79 (71,2%)	77 (70%)
IMC (kg/m ²), $\mu \pm E.T$	26.3 $\pm$ 4.8	27.4 $\pm$ 5.0
Score CHA ₂ DS ₂ -VASc, $\mu \pm E.T$	4.2 $\pm$ 1.4	4.4 $\pm$ 1.4
Score HAS-BLED, $\mu \pm E.T$	3.1 $\pm$ 0.8	3.2 $\pm$ 1.0
Antécédent hémorragique, n (%)	98 (88,3%)	96 (87,3%)
Antécédent thromboembolique, n (%)	45 (40,5%)	42 (38,2%)

Les résultats relatifs au critère de jugement principal sont les suivants :

Un seul cross-over vers le dispositif non alloué a eu lieu chez un patient du groupe AMULET.

Critère de jugement principal	AMULET N=111	WATCHMAN/FLX N=110	RR [IC95%] p (supériorité)
-------------------------------	--------------	--------------------	----------------------------

²⁰ Hildick-Smith D, Landmesser U, Camm AJ, Diener H-C, Paul V, Schmidt B, et al. Left atrial appendage occlusion with the Amplatzer™ Amulet™ device: full results of the prospective global observational study. Eur Heart J. 2020 Aug 7;41(30):2894–901

Ces résultats s'accompagnent des résultats exploratoires suivants à 45 jours :

- Un taux de complications procédurales majeures s'élevant à 9% dans le groupe AMULET versus 2,7% dans le groupe WATCHMAN (RR=3,30 IC_{95%} [0,93-11,68], avec un taux d'hémorragies de 7,2% pour AMULET versus 1,8% pour WATCHMAN (RR=3,96 IC_{95%} [0,86-18,25]),
- En cas de perméabilité résiduelle, le coroscanner met en évidence :
 - un taux de fuites péri-prothétiques ou mixtes de 34% dans le groupe WATCHMAN versus 22,9% dans le groupe AMULET (RR=0,67 IC_{95%} [0,43-1,05])
 - un taux de fuites intra-dispositif de 44,8% dans le groupe AMULET versus 23% dans le groupe WATCHMAN (RR=1,95 IC_{95%} [1,28-2,95]),
- Une incidence du critère composite associant décès, AVC ischémiques et embolies systémiques de 2,7% dans le groupe AMULET versus 4,5% dans le groupe WATCHMAN (RR=0,59 IC_{95%} [0,15-2,43]).

Commentaires : Il s'agit d'une étude contrôlée, randomisée, multicentrique, en ouvert effectuée chez 221 patients en Europe. Elle est intéressante i) d'une part parce qu'elle compare les dernières générations de dispositifs de fermeture de l'AAG de la gamme AMPLATZER et WATCHMAN et ii) d'autre part parce qu'elle est informative sur la dynamique des fuites post-fermeture. Elle montre qu'à 45 jours post procédure, le taux de patients avec une perméabilité résiduelle s'élève à 67,6% pour le groupe AMULET et à 70% pour le groupe WATCHMAN sans différence statistiquement significative (RR=0,97 [0,8-1,16] p=NS) mais avec des mécanismes de fuite différents selon le DM. Toutefois, cette étude n'a pas la puissance nécessaire pour évaluer l'impact clinique de ces fuites. Par ailleurs, elle possède un biais d'attrition puisque les analyses de supériorité n'ont pas été réalisées sur la population en intention de traiter. Enfin, les résultats sont à prendre avec précaution au regard de la sélection des patients randomisés (48% de patients exclus).

Les principaux résultats des cinq registres multi-dispositifs incluant **AMPLATZER AMULET LAAO** sont décrits dans le tableau suivant :

Registres	LAARGE ¹⁴	FLAAC 1 ^{15,19}	IBERIAN Registry ¹⁶	BELGIAN Registry ¹⁷	ITALIAN Registry ¹⁸
Pays (centres)	Allemagne (38)	France (36)	Espagne/Portugal (13)	Belgique (21)	Italie (15)
Période d'inclusion	07/2014 - 01/2016	04/2013 - 09/2015	03/2009 - 12/2015	06/2009 – 11/2016	12/2008 – 04/2015
Suivi	1 an	16M	22,9 mois	12,3M	20 mois
Patients inclus	641	816	598	457	613
Hommes	61,2%	62,7%	NR	63%	62,5%
Age	77	75	75	75	75
CHA ₂ DS ₂ -VASc	4,5±1,6	4,6±0,1	4,4±1,5	4±0	4,2±1,5
HAS-BLED	3,9±1,1	3,2±0,05	3,4±1,2	3,5±0,7	3,2±1,1
CI à un anticoagulant oral	19%	96%	100%	NR	NR
DM évalués	– Watchman (43,5%) – Amulet (25,7%) – ACP (27,9%) et autres (2,8%)	– Amulet ou ACP(58%) – Watchman (42%)	– Watchman (18,6%) – Amulet (34,9%) – ACP (46,5%)	– Watchman (30%) – Amulet (32%) – ACP (38%)	– Amulet (32%) – ACP (38%)
Succès procédural	98,1%	98,5%	95,8% (98,1% pour Amulet)	975%	95,4%
AVC ischémique [£]	1,3%	3,3% (AVC+ ES)	1,6%	1,2%	2,9/100 pt-année
Taux estimé ^{\$}	4,6%	7,3%	8,5%	4%	8,6/100 pat-année
Migration du DM	0,9%	0,8%	0,4%	0,4% (0 pour Amulet)	0,7%
Effusion péricardique	2,3%	2,1%	2%	1,9% (0 pour Amulet)	2%
Décès liés DM/procédure	0,3%	1,1%	0,17%	0,6% (0,7% pour Amulet)	0
Thrombus sur DM (ETO ou CT)	NR	3,8% [§]	4,7% [°] (2,4% pour AMULET)	NR	1,8% ^µ
Traitement antithrombotique au dernier suivi	– AAP : 84,1% (Mono-AAP 74,5%/Bi-AAP 6,7%) – Anticoagulant : 5,5%	– Aucun 17,9% – Mono-AAP 63,6% / Bi-AAP 8,2% – Anticoagulant : 6,4%	NR	– Absent 5,7% – Mono-AAP 68,1% / Bi-AAP 12% – Anticoagulant : 8,5%	– Absent 12,2% – Mono-AAP 64,4% / Bi-AAP 14,4% – Anticoagulant : 4,1%

[£]AVC péri-procéduraux inclus ou non dans le total des événements ; ^{\$}Taux d'AVC estimé à partir du score CHA₂DS₂-VASc des patients inclus sans anticoagulants, [§] Risque emboligène HR=2,18 [0,66 ; 7,22], [°] Incidence d'AVC chez les patients ayant un thrombus vs patients sans thrombus (11,1% vs 2,6%), ^µChez les 218 patients ayant eu une imagerie, 4 cas de thrombi ont été mis en évidence dont 1 lié à 1 AIT chez un patient

AAP : Anti-agrégation plaquettaire ; ACP : Amplatzer cardiac plug ; Amulet : Amplatzer Amulet LAAO ; CI : contre-indication CT : Scanner ; ES : Embolie systémique ; ETO : Échographie transoesophagienne ; NR : Non renseigné

Commentaires : Les résultats de ces registres multi-dispositifs portant sur AMPLATZER AMULET LAAO sont de nature descriptive. Au regard de l'indication revendiquée, le registre FLAAC 1 et le registre Ibérien portent sur une population non éligible à une anticoagulation respectivement dans les proportions de 96% et 100%.

Les principales limites méthodologiques de ces registres sont les suivantes :

- Variabilité de la définition du succès procédural entre les études*
- Hétérogénéité des risque ischémiques annualisés en fonction du score CHA₂DS₂-VASC dans les études*
- Absence d'informations sur les indications d'implantation des dispositifs de fermeture de l'AAG pour le registre belge,*
- Absence de données de suivi écho-cardiographique pour le registre LAARGE et le registre belge,*
- Absence d'adjudication indépendante des événements cliniques et de comité de surveillance des événements indésirables pour tous les registres*

AMULET OBSERVATIONAL STUDY

Objectif et méthode :

Il s'agit d'un registre de recueil prospectif, multicentrique, international incluant des patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire et éligibles à une fermeture de l'AAG avec le dispositif **AMPLATZER AMULET LAAO**.

Plusieurs critères de jugement sont prévus :

- Le taux d'AVC, d'embolies systémiques et de décès cardiovasculaires à 2 ans,
- Le taux d'hémorragies majeures à 2 ans,
- Le taux d'événements indésirables en phase aiguë (≤ 7 jours post-procédural) et tardifs (> 7 jours à 2 ans).

Les patients sont suivis à la sortie de l'hospitalisation, entre 1 et 3 mois, à 6, 12 mois et 2 ans. Les résultats des échocardiographies (ETO) en post-procédural et lors des 3 premiers mois de suivi sont examinés par un laboratoire central indépendant. L'adjudication des événements cliniques est réalisée par un comité d'événement clinique indépendant et celle des événements indésirables est réalisée par un comité de surveillance indépendant.

Résultats :

Entre juin 2015 et septembre 2016, 1088 patients ont été inclus dans 61 centres au travers de 17 pays. À un an, 950/1088 patients sont suivis et 864/1088 à 2 ans.

À l'inclusion, les patients sont âgés en moyenne de $75,2 \pm 8,5$ ans. Plus de deux-tiers sont des hommes (64,5%). Les scores CHA₂DS₂-VASc et HAS-BLED s'élèvent en moyenne à $4,2 \pm 1,6$ et $3,3 \pm 1,1$ respectivement. Parmi les patients, 71,7% (780/1088) ont une histoire de saignement majeur, 27,5% (299/1088) ont un antécédent d'AVC et 10,6% (115/1088) ont un antécédent d'AIT. La majorité des patients (83%) ont une contre-indication à une anticoagulation orale.

Le taux de succès d'implantation est de 99,1% (1078/1088) IC_{95%} [98,3-99,6%]. Parmi les 10 échecs d'implantation, 7 sont liés à une incompatibilité de taille du dispositif **AMPLATZER AMULET LAAO** au regard de l'anatomie de l'AAG. Le taux de succès de la procédure, défini par un succès d'implantation et l'absence d'événements indésirables graves pendant l'hospitalisation, est de 95,5% (1039/1088) IC_{95%} [94,1-96,6%].

Le contrôle échographique per-procédure a été réalisé par une ETO chez 88% (955/1088) des patients et une échographie intracardiaque chez 12% (130/1088) des patients.

En post-procédural, le taux de fermeture, défini comme l'absence de fuite ou comme une fuite < 3 mm passant dans l'AAG, est de 99,3% IC_{95%} [98,2-99,8%]. Chez les 797 patients ayant eu une ETO dans les 3 premiers mois suivant l'implantation, ce taux de fermeture est de 98,4% IC_{95%} [97,2-99,2%].

Les principaux événements cardiovasculaires sont décrits en suivant :

Évènements cardiovasculaires	AMPLATZER AMULET LAAO (effectifs non renseignés)
— AVC ischémiques	2,2%/an IC _{95%} [1,6-2,9%] *
— Embolies systémiques	0%/an
— Décès cardiovasculaires à 2 ans	5,5% IC _{95%} [4,3-7,1%]
Hémorragies majeures	7,2%/an IC _{95%} [6,1-8,5%]
— En lien avec la procédure et le dispositif	1,7%/an IC _{95%} [1,1-2,3%]

* Le risque de base d'AVC estimé par le score CHA₂DS₂-VASc des patients en FA sans anticoagulation = 6,7%/an

Dans les sept premiers jours, les taux de complications vasculaires liées à la procédure sont de 1,3% IC_{95%} [1,0-2,1%], les taux d'embolisations du dispositif sont de 0,2% et les taux d'épanchement péricardique sont de 1,4% IC_{95%} [1,0-2,3%].

Au suivi de 2 ans, 17 patients ont eu un thrombus sur dispositif (1,6%) parmi lesquels 83% ont été traités par anticoagulants. Deux AVC ischémiques ont été colligés dans un contexte de thrombus sur DM.

L'intégralité des événements indésirables graves survenus en post-procédural et à long terme est décrite dans le **chapitre 4.1.1.4 Événements indésirables**.

Le traitement antithrombotique à l'issue de la procédure est pour 57,7% des patients une bithérapie antiagrégante plaquettaire, 22,4% une monothérapie antiagrégante plaquettaire, 11,2% des anticoagulants oraux directs et 6,6% des anticoagulants injectables. Au suivi de 2 ans, la plupart des patients reçoit une monothérapie antiagrégante plaquettaire (62,8%) ou ne reçoit aucun traitement antithrombotique (21,5%). À ce terme, 6,6% des patients sont sous anticoagulants oraux directs.

Commentaires : Il s'agit d'une étude réalisée chez plus de 1000 patients ayant une FA non valvulaire, à haut risque d'événements thromboemboliques (CHA₂DS₂-VASc moyen = 4,2±1,6), implantés avec le dispositif AMPLATZER AMULET LAAO et suivis jusqu'à 2 ans. Au regard de l'indication revendiquée, 83% ont une contre-indication à une anticoagulation orale. Les résultats, à valeur descriptive, montrent un taux d'AVC ischémique de 2,2%/an. Le taux estimé selon le score CHA₂DS₂-VASc est de 6,7%/an. Il est à noter un taux de données cliniques manquantes de 20% à 2 ans. Par ailleurs, les données échocardiographiques dans les 3 mois sont à prendre avec précaution au regard du nombre restreint de dossiers exploités par le laboratoire central (763/1088). Enfin, l'absence d'information sur les modalités d'inclusion des patients ne permet pas d'exclure un biais de sélection.

Étude post-inscription FLAAC 2 (protocole et rapports d'étude fournis)²¹ :

Dans son avis du 27/01/2015, la Commission a subordonné le renouvellement d'inscription à la réalisation et à la transmission des résultats d'un registre dont les objectifs étaient d'évaluer :

- l'efficacité et la sécurité d'implantation du dispositif AMPLATZER AMULET LAAO,
- le type et la durée du traitement antithrombotique suivi par les patients en post-intervention.

Objectif et méthode :

FLAAC 2 est une étude observationnelle, de recueil prospectif, simple bras, nationale et multicentrique promue par la Société Française de Cardiologie et co-financée par les sociétés Abbott et Boston Scientific. Elle vise à évaluer l'efficacité et la sécurité de l'implantation des dispositifs de fermeture de l'AAG en vie réelle dans l'ensemble des centres pratiquant cette procédure en France.

Tous les patients pour lesquels une indication d'implantation d'un dispositif pour la fermeture de l'AAG a été posée sans restriction d'indication et indépendamment du résultat de la procédure (succès d'implantation ou non) ont été inclus. Les deux seuls critères de non-inclusion sont i) le refus de participation des patients à l'étude et les ii) les patients mineurs.

Le critère de jugement principal correspond au taux à un an d'un critère combiné regroupant les AVC ischémiques, les embolies systémiques et les décès d'origine cardiovasculaire ou inexpliquée dans les suites ou au cours de la fermeture de l'auricule gauche.

Les critères de jugement secondaires d'efficacité regroupent le taux de succès de la procédure en fin d'intervention, les données échocardiographiques et/ou scanner à trois mois, les taux des événements individuels du critère principal combiné, les taux d'AIT et de mortalité totale à un an. En matière de tolérance, les taux de complications liées à la procédure d'implantation ou au dispositif ainsi que les taux de complications hémorragiques majeurs ont été analysés. La description des traitements antithrombotiques associés a également été renseignée à chaque phase de suivi.

L'adjudication des événements a été réalisée par un comité d'événements cliniques indépendant.

La période d'inclusion attendue est de 24 mois. Le calendrier de suivi prévisionnel des patients est le suivant : en per-procédure, en fin d'hospitalisation, à 3 mois, 6 mois et 1 an soit une durée totale de l'étude de 3 ans. Le nombre de sujets à inclure s'élèvent à 1020 patients soit 510 patients par groupe en prenant en compte un taux d'événements de 3,5% avec une précision absolue de $\pm 1,6\%$, un taux d'échec attendu de la procédure de 1,6% et l'inclusion de 20 patients supplémentaires.

Résultats :

Au total, 1143 patients ont été présélectionnés indépendamment du dispositif de fermeture de l'AAG utilisé et 1053 patients ont été inclus entre le 23/08/2018 au 23/12/2019²² dans 48 centres français actifs sur 53 centres ouverts. Parmi ces centres ouverts, 56% étaient hospitalo-universitaires, 8% étaient des centres hospitaliers régionaux et 36% étaient privés. Environ 20% des patients ont été inclus au CHU de Clermont-Ferrand (n=108) ou à l'Institut Mutualiste Montsouris à Paris (n=86).

Les 82 patients non inclus ont été colligés dans le registre de non-inclusion. Les motifs de non-inclusion sont les suivants :

²¹ Étude post-inscription de fermeture percutanée de l'auricule gauche FLAAC2. Protocole de recherche non interventionnelle version n°1,5 du 05/10/2021. Rapports d'étude version 0.1 du 26/11/2021 (Cohorte globale et cohorte AMULET)

²² La période d'inclusion pour le dispositif ABBOTT s'est étendue du 23/08/2018 au 24/06/2019 et pour celui de Boston du 23/08/2018 au 23/12/2019.

- Refus du patient (n=32),
- Oubli ou manque de disponibilité du centre (n=17),
- Patients pour lesquels le centre considère que le suivi régulier ne sera pas possible (n=8),
- Autre (n=25) (troubles cognitifs, tutelle ou curatelle, non affiliation à un régime de sécurité sociale...).

D'autre part, un patient a été mis en quarantaine et considéré comme non inclus en raison d'une perte de consentement. De plus, 8 patients ont été exclus pour cause d'abandon de la procédure²³.

Les 1053 patients inclus dans cette étude ont été implantés avec **AMPLATZER AMULET LAAO** (n=525), WATCHMAN ou WATCHMAN FLX (n=528).

Parmi les 53 centres ouverts, 43 centres (81%) ont inclus des patients recevant le dispositif **AMPLATZER AMULET LAAO** (25 CHU, 4 CHG et 14 centres privés).

Le suivi moyen des patients était de 374 (IQR 52-415) jours et 5 patients ont été perdus de vue dans la cohorte totale. Pour la cohorte **AMPLATZER AMULET LAAO**, le suivi médian était de 381 jours (IQR 356 ;421) et 2 patients étaient considérés comme perdus de vue.

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion sont représentées dans le tableau suivant :

Caractéristiques des patients	Total N=1053	AMULET n= 525
Homme-n (%)	672 (63,8%)	322 (61,3%)
Age-Médiane (IQR)	79,7 (73,6-84,3)	79,6 (73-84,2)
Antécédent thromboembolique-n (%)	575 (54,6%)	298 (56,8%)
Antécédent hémorragique-n (%)	920 (87,4%)	465 (88,6%)
Score CHA ₂ DS ₂ -VASc, $\mu \pm E.T$	4,8 $\pm$ 1,3	4,8 $\pm$ 1,3
Score CHA ₂ DS ₂ -VASc $\geq$ 4-n (%)	887 (84,2%)	451 (85,9%)
Score HAS-BLED, $\mu \pm E.T$	3,1 $\pm$ 1	3,2 $\pm$ 1,1

Sur le plan rythmologique, 39,5% des patients étaient en rythme sinusal au moment de l'inclusion (35,5% pour **AMPLATZER AMULET LAAO**).

La proportion de patients répondant aux indications de la CNEDiMTS (contre-indication formelle aux anticoagulants et score CHA₂DS₂-VASc $\geq$ 4) s'élève à 817 patients (77,6%) dans la cohorte totale. Elle s'élève à 408 patients (77,7%) dans le sous-groupe **AMPLATZER AMULET LAAO**.

Les données procédurales sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Données techniques	Total N=1053	AMULET n= 525
Intubation oro-trachéale-n (%)	736/995 (74%)	384/495 (77,6%)
Durée de l'intubation (min)	60 [50 ; 78]	60 [51,5 ; 78]
Durée de la procédure (ponction veineuse à l'ablation du cathéter) (min)	42 (30 ; 60)	45 (31 ; 60)
Échographie transoesophagienne-n (%)	962/1029 (93,5%)	473/511 (92,6%)
Échographie intracardiaque-n (%)	89/990 (9%)	49/487 (10,1%)
Nombre de recaptures	0,6 $\pm$ 1,1	0,7 $\pm$ 1,2

²³ Difficultés d'abord veineux (n=2), conformation anatomique à l'ETO (n=2), mise en évidence d'un thrombus intra-auriculaire lors de l'ETO (n=3), refus de la procédure par le patient (n=1), état clinique du patient (n=1)

Le taux de succès de la procédure parmi les 525 patients du sous-groupe **AMPLATZER AMULET LAAO** a été de **98,9%** (519/525). Les 6 échecs d'implantation étaient liés à un résultat de l'implantation du DM jugé non satisfaisant (n=1), une anatomie de l'auricule gauche ne permettant pas une implantation du dispositif (n=5).

Les données d'imagerie en post-procédural et au cours du suivi sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Données d'imagerie, n (%)	Total N=1053	AMULET n= 525
Post-procédural (ETT)		
Épanchement péricardique	55/934 (5,9%)	36/480 (7,5%)
Thrombus	2/820 (0,2%)	2/442 (0,5%)
Fuite péri-prothétique	20/829 (2,4%)	15/443 (3,4%)
M3		
Pourcentage d'occlusion de l'AG (ETO)	160/209 (76,6%)	54/73 (74%)
Fuite résiduelle (ETO)	28/194 (14,4%)	3/67 (4,5%)
M12		
Thrombose sur le versant atrial (ETO ou scanner)	36/739 (4,9%)	4/335 (1,2%)

Les principaux résultats cliniques à 1 an de suivi sont repris dans le tableau suivant :

Critères cliniques à 1 an, % [IC _{95%}]	Total N=1053	AMULET n=525
CJP combiné (AVC ischémiques, embolies systémiques, décès d'origine cardiovasculaire ou inexpliquée)	7,9 % [6,4 ; 9,8]	7,8% [5,7 ; 10,5]
Décès toutes causes	11,3% (133/1042) [9,5 ; 13,4]	10,8% (62/519) [8,4 ; 13,8]
Décès cardiovasculaires ou inexpliqués	6,0 % (64/1042) [4,7 ; 7,7]	5,8% (32/519) [4,1 ; 8,2]
Évènements thromboemboliques	3,1 % [2,2 ; 4,4]	3,0% [1,8 ; 5,0]
AVC ischémiques	2,3 % (24/1042) [1,5 ; 3,4]	2,2% (12/519) [1,2 ; 4,0]
Embolies systémiques*	0,8 % (8/1042)	0,8% (4/519)
AIT*	0,4 % (4/1042)	0,2% (1/519)

* IC_{95%} non renseigné

Par ailleurs, la fréquence de survenue de l'ensemble des évènements thromboemboliques (AVC, AIT, embolies périphériques) a été comparée à une cohorte historique de patients (disponible sous la forme de publication²⁴) en FA ne prenant pas de traitement anticoagulant en fonction de la durée de suivi et du score CHA₂DS₂-VASc de chaque patient. Dans la cohorte **AMPLATZER AMULET LAAO**, la réduction du risque relatif thromboembolique estimée après fermeture de l'AAG est de 71% par rapport au risque estimé dans la population (risque de base non rapporté dans le rapport).

En matière de tolérance :

²⁴ Leif Friberg 1, Mårten Rosenqvist, Gregory Y H Lip. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study Eur Heart J 2012 Jun;33(12):1500-10. doi: 10.1093/eurheartj/ehr488. Epub 2012 Jan 13.

- 8,5% (89/1053) des patients ont eu des complications liées au DM ou à la procédure à la fin du suivi dans la cohorte totale,
- 7,6% (40/523) des patients ont eu des complications liées au DM ou à la procédure à la fin du suivi dans le sous-groupe **AMPLATZER AMULET LAAO**

Au cours des 7 jours après la procédure ou avant la sortie de l'hôpital, les complications rapportées dans le sous-groupe de patients implantés avec **AMPLATZER AMULET LAAO** correspondent à une embolisation du dispositif survenue de façon précoce chez 3/525 patients (0,6%). Le dispositif a été récupéré par voie chirurgicale chez 2 patients et au lasso chez 1 patient. Un épanchement péricardique ayant nécessité un drainage a été réalisé chez 10 patients (1,9%). D'autre part, 4 décès ont été rapportés au cours des 7 jours après la procédure ou avant la sortie de l'hôpital si ultérieure à J7 et sont liés à :

- La migration du dispositif avec lésion de la valve mitrale, geste chirurgical, décès de choc cardiogénique,
- Infarctus mésentérique avec état de choc,
- Mort subite dans la nuit,
- AVC multiples bilatéraux.

L'intégralité des événements indésirables liés ou potentiellement liés à la procédure ou au dispositif dans la période per ou post-procédurale et à long terme sont détaillés dans **le chapitre 4.1.1.4 Événements indésirables**.

La description du traitement antithrombotique en post-procédural et sur la période de suivi est résumée dans le tableau ci-dessous :

	Total N=1053			AMULET n=523		
Traitement antithrombotique-n (%)	Post-procédure N=1037	M6 N=812	1 an N=877	Post-procédure n=435	M6 n=401	1 an n=442
Anti-agrégant plaquettaire (AAP)						
– Monothérapie	535 (51,6%)	565 (69,6%)	569 (64,9%)	293 (67,4%)	276 (68,8%)	276 (62,4%)
– Bithérapie	288 (27,8%)	32 (3,9%)	20 (2,3%)	9 (2,1%)	16 (4,0%)	11 (2,5%)
– Non précisé	3 (0,3%)	4 (0,5%)	6 (0,7%)	2 (0,5%)	2 (0,5%)	4 (0,9%)
Anticoagulation seule	110 (10,6%)	36 (4,4%)	43 (4,9%)	22 (5,1%)	10 (2,5%)	21 (4,8%)
Anticoagulation associée à un ou deux AAP	35 (3,4%)	16 (2,0%)	13 (1,5%)	6 (1,4%)	9 (2,2%)	7 (1,6%)
Héparine associée à un ou deux AAP	15 (1,4%)	à	2 (0,2%)	1 (0,2%)	0	1 (0,2%)
Héparine seule	10 (1%)	0	2 (0,2%)	2 (0,5%)	0	0
Aucun	41 (4%)	159 (19,6%)	222 (25,3%)	100 (23%)	88 (21,9%)	122 (27,6%)

Les auteurs déclarent que « les données présentes dans la base ne permettaient pas de calculer la durée moyenne de prescription des AAP ou anticoagulants, certains traitements étant toujours en cours à la fin du suivi ».

Commentaires : L'étude en vie réelle FLAAC 2 est fournie pour étayer la demande de renouvellement d'inscription émise par la Commission pour le renouvellement d'inscription des dispositifs de fermeture de l'AAG. Au total, il s'agit d'un registre décrivant de façon exhaustive les patients français implantés

avec les dispositifs WATCHMAN et AMULET entre le 23/08/2018 et le 23/12/2019. Sur les 1053 patients inclus, 525 ont été implantés avec le dispositif AMPLATZER AMULET LAAO.

La population de la cohorte AMPLATZER était composée d'une majorité d'hommes (61,3%), âgée de 79,6 ans (maximum 84 ans) et caractérisée par un risque thrombo-embolique élevé, avec un score moyen CHA₂DS₂-VASC de 4,8±1,3. L'implantation a été considérée comme un succès chez 98,9% des patients à la fin de l'intervention. Le critère de jugement principal combinant les AVC ischémiques, les embolies systémiques et les décès d'origine cardiovasculaire et inexpliquée est survenu chez 7,8% IC_{95%} [5,4 ; 10,5%] des patients au terme d'un an de suivi. L'estimation de la réduction relative du risque thromboembolique (AVC + AIT+ Embolies systémique) comporte des limites sur le plan méthodologique (biais de confusion) et est citée à titre exploratoire. En matière de sécurité, les complications liées ou potentiellement liées à la procédure ou au DM sont essentiellement rapportées en phase post-procédurale, avec un taux de migration de dispositif de 0,6% et un taux d'épanchement péricardique de 1,9% dont 0,6% ayant nécessité un drainage par voie chirurgicale. Le taux de mortalité lié à la procédure est de 0,8%. Le taux de décès toutes causes à 1 an est élevé (10,8%) et en lien avec une population dotée d'une forte comorbidité. Chez les 335 patients ayant eu une imagerie à M12 (ETO ou scanner), un thrombus sur le versant atrial du dispositif a été mis en évidence chez 4 patients (1,2%). Un accident thromboembolique a été observé chez 2 des 4 patients. Le traitement antithrombotique à chaque phase de suivi est bien décrit. Chez les 401 patients suivis 6 mois, 78% prennent un traitement antithrombotique correspondant dans la majorité des cas à une monothérapie antiplaquettaire (68,8%).

La représentativité de l'étude a été documentée par la mise en place d'un registre de non-inclusion, la description des établissements recruteurs et du profil des investigateurs ainsi que par la réalisation du croisement des inclusions avec les données de vente par le fabricant. Les patients non inclus n'étaient pas différents des patients inclus en termes d'âge et de sexe. Il y a une bonne représentativité des centres implantateurs, comptant 2/3 de centres universitaires et 1/3 de centres privés.

Les indications d'implantation dans ce registre ne sont pas strictement superposables aux indications concernées par le remboursement : 78% de patients en FA non-valvulaire avaient une contreindication au traitement anticoagulant et un score CHA₂DS₂-VAS_c ≥ 4 conformément à l'indication retenue par la HAS.

Par ailleurs, cette étude ne répond pas aux attentes de la Commission sur les points suivants :

- les motifs de contre-indication formelle et permanente aux anticoagulants ne sont pas clairement décrits,
- les analyses des critères de jugement principaux et secondaires dans les sous-groupes de patients implantés dans le cadre des indications validées par la HAS et en dehors de ces indications n'ont pas été fournies alors que celles-ci étaient prévues au protocole.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

SWISS APERO

Les événements indésirables liés ou potentiellement liés à la procédure ou au dispositif dans la période per ou post-procédurale et à long terme sont détaillés dans tableau ci-dessous :

Évènements indésirables-n (%)	AMULET N=111	WATCHMAN/FLX N=110	RR [IC _{95%}]
Complications liées à la procédure	36 (32,4%)	21 (19,1%)	1,7 [1,06 ; 1,7]
Complications majeures liées à la procédure	10 (9%)	3 (2,7%)	3,3 [0,9 ; 11,7]
Décès	2 (1,8%)	0	

Évènement cérébrovasculaire	2 (1,8%)	0	
Embolie pulmonaire ou systémique	1 (0,9%)	0	
Embolie gazeuse	2 (1,8%)	0	
Type d'hémorragies	28 (25,2%)	15 (13,6%)	1,85 [1,05 ; 3,27]
– Hémorragies majeures	8 (7,2%)	2 (1,8%)	3,96 [0,86 ; 18,25]
– Hémorragies mineures	29 (26,1%)	19 (17,3%)	1,68 [0,89 ; 3,16]
Effusions péricardiques	19 (17,1%)	7 (6,4%)	2,7 [1,18 ; 6,14]
– Cliniquement significatives	3 (2,7%)	0	
– Non cliniquement significatives	16 (14,4%)	7 (6,4%)	2,27 [0,97 ; 5,29]
Complications au point d'accès vasculaire	6 (5,4%)	5 (4,5%)	1,19 [0,37 ; 3,78]
Complications liées au DM	5 (4,5%)	6 (5,5%)	0,8 [0,26 ; 2,63]

AMULET OBSERVATIONAL STUDY

Patients avec des évènements indésirables graves ≤ 7 jours post-procédure

– Effusion péricardique ou tamponnade	1,4% IC _{95%} [3 ; 5,4]
– Complication vasculaire majeure	1,3% IC _{95%} [1 ; 2,1]

Patients avec des évènements indésirables graves à long terme

– Évènement en lien avec le dispositif ou la procédure	2,4% IC _{95%} [1,6 ; 3,5%]
– Thrombus lié au DM	1,6% IC _{95%} [1 ; 2,6%]

Étude post-inscription FLAAC 2 :

Les évènements indésirables liés ou potentiellement liés à la procédure ou au dispositif dans la période per ou post-procédurale et à long terme sont détaillés dans tableau ci-dessous :

Évènements indésirables-n (%)	≤J7 ou la sortie si >J7		J7 à la fin de l'étude	
	Total N=1053	AMULET n=523	Total N=1053	AMULET n=523
Épanchement péricardique drainé	21 ^E (2%)	10 (1,9%)	2 (0,2%)	1 (0,2%)
– Drainage chirurgical	– 8 (0,8%)	– 3 (0,6%)	– 1 (0,1%)	
– Drainage percutané	– 13 (1,2%)	– 7 (1,3%)	– 1 (0,1%)	
Récidive d'épanchement péricardique nécessitant un second drainage	0	0	2 (0,2%)	-
Migration	5 ^S (0,5%)	3 (0,6%)	– 0	0
– Récupération chirurgicale	– 2 (0,2%)	– 2 (0,4%)		
– Récupération au lasso	– 1 (0,2%)	– 1 (0,2%)		
AVC ischémiques ou embolie systémique*	5 (0,5%)	4 (0,8%)	8 (0,8%)	2 (0,4%)
AIT*	1 (0,1%)	0	0	0
Complication vasculaire et/ou hémorragique (vasculaire, ORL, œsophage)	44 (4,2%)	17 (3,2%)	0	0
Embolie gazeuse	3 (0,3%)	3 (0,6%)	0	0
Syndrome confusionnel post-procédure	1 (0,1%)	1 (0,2%)	0	0

Décès°	7 (0,7%)	4 (0,8%)	2 (0,2%)	1 (0,2%)
--------	----------	----------	----------	----------

[°]La majorité des interventions a été réalisée le jour de la procédure

[°]Toutes les migrations ont été diagnostiquées de façon très précoce

^{*}Considérées comme potentielles complications si associées à un thrombus du côté atrial du dispositif et/ou considérés comme potentiellement liés au dispositif par l'investigateur local

[°]Les décès durant la période de suivi ont été considérés comme potentielles complications s'ils ont été considérés comme potentiellement liés à la prothèse et/ou au dispositif par l'investigateur local ou sont la conséquence d'un événement thromboembolique lui-même considéré comme potentiellement lié à la prothèse et/ou au dispositif

La cause des cinq décès dans la cohorte AMULET est la suivante :

- En post-procédural : migration du dispositif avec lésion de la valve mitrale, geste chirurgical et décès de choc cardiogénique ; infarctus mésentérique avec état de choc ; mort subite dans la nuit ; AVC multiples bilatéraux,
- Pendant la période de suivi : embolie du membre inférieur chez un patient avec antécédent de thrombus sur le dispositif.

Matériorigilance

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur au niveau français, européen et mondial concernant la période du 1^{er} avril 2016 au 31 septembre 2021 :

- En France, incidence : 1,2%. Les occurrences les plus notables concernent des embolisations/migrations du dispositif (0,4%), des effusions péricardiques (0,4%), des tamponnades cardiaques (0,16%) et des thrombi (0,07%). Les données de matériovigilance concernant le dispositif **AMPLATZER AMULET LAO** dont dispose l'ANSM sur la période de 2015 à 2022 font état de signalements rapportant les mêmes complications et sont compatibles avec celles transmises par le laboratoire.
- En Europe (hors France), incidence : 0,5%. Les occurrences les plus notables concernent des embolisations/migrations du dispositif (0,2%), des effusions péricardiques (0,1%), des tamponnades cardiaques (0,08%) et des thrombi (0,06%).
- Dans le Monde (hors Europe), incidence : 0,7%. Les occurrences les plus notables concernent des effusions péricardiques (0,1%), des embolisations/migrations du dispositif (0,1%), des thrombi (0,1%) et des tamponnades cardiaques (0,03%).

4.1.1.5 Bilan des données

Au total,

Par rapport à l'évaluation de 2015, huit nouvelles études ont été retenues dont cinq registres incluant **AMPLATZER AMULET LAO**, une étude contrôlée randomisée comparant **AMPLATZER AMULET LAO** aux dispositifs de la gamme **WATCHMAN** et une étude post-inscription demandée par la Commission en 2015 et décrivant les patients implantés avec les dispositifs **AMULET**, **WATCHMAN** et **WATCHMAN FLX** en France entre 08/2018 et 12/2019.

L'étude contrôlée randomisée **SWISS APERO** ne montre pas de différence statistiquement significative entre **AMPLATZER AMULET LAO** et les dispositifs de la gamme **WATCHMAN** en termes de perméabilité résiduelle à 45 jours de suivi. Néanmoins, bien que le pronostic clinique de ces fuites reste à déterminer, les typologies de fuite sont différentes entre ces dispositifs (péri-prothétiques ou mixtes pour les dispositifs de la gamme **WATCHMAN** et intra-dispositif pour **AMULET**).

L'étude post-inscription FLAAC 2 a fait l'objet d'une analyse globale et d'une analyse en sous-groupe définie a priori des patients implantés avec le dispositif AMPLATZER AMULET LAAO. Dans ce dernier, les résultats relatifs au critère de jugement principal (AVC ischémiques, embolies systémiques et décès d'origine cardiovasculaire et inexpliquée) rapportent un taux de 7,8% IC95% [5,7 ;10,5%] au terme d'un an de suivi. Ce taux est dans la fourchette haute en lien avec le profil polypathologique et thrombo-embolique de ces patients, chez lesquels l'embolie (en principe majoritairement auriculaire) peut apparaître en dehors de l'auricule. En termes de sécurité, les complications sont essentiellement rapportées en phase post-procédurale. Contrairement à ce qui était prévu au protocole, les motifs de contre-indication aux anticoagulants ne sont pas documentés. D'autre part, les résultats ne permettent ni de différencier les résultats cliniques en fonction des indications admises ou non au remboursement ni de les distinguer selon la génération du dispositif implantée.

Les données de matériovigilance relatives au dispositif AMPLATZER AMULET LAAO transmises par le demandeur font état principalement d'embolisations de l'implant nécessitant une extraction chirurgicale et d'épanchements péricardiques traduisant les complications les plus fréquemment observées au cours ou dans les suites de l'intervention de fermeture de l'AAG.

Au total, la Commission estime que ces nouvelles données ne sont pas de nature à remettre en cause la balance bénéfices/risques du dispositif AMPLATZER AMULET LAAO chez ces patients à haut risque thrombo-embolique pour lesquels la fermeture de l'AAG est utilisée en dernier recours en prévention du risque thrombo-embolique.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

La décision de mise sous anticoagulant oral dans la prévention des accidents thromboemboliques chez les patients ayant une FA se base sur le score CHA₂DS₂-VAS_C prédictif du risque d'accident thromboembolique. Selon les dernières recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) de 2020⁶ :

- chez les hommes avec un score CHA₂DS₂-VAS_C ≥ 2 et les femmes avec un score ≥ 3, un traitement anticoagulant oral est recommandé [Classe I Niveau A],
- chez les hommes avec un score CHA₂DS₂-VAS_C égal à 1 et les femmes avec un score égal à 2, le traitement anticoagulant devrait être considéré en fonction des caractéristiques individuelles et des préférences du patient [Classe IIa Niveau B],
- les patients à faible risque (score CHA₂DS₂-VAS_C égal à 0 chez les hommes et score égal à 1 chez les femmes) ne devraient pas avoir un traitement antithrombotique [Classe I Niveau A].

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

Facteurs de risque et définitions	Score CHA ₂ DS ₂ -VAS _C
Insuffisance cardiaque ou dysfonction du ventricule gauche	1
Hypertension artérielle	1
Age ≥ 75 ans	2
Diabète	1
Antécédent d'AVC, d'AIT ou d'embolie systémique	2
Pathologie vasculaire (infarctus du myocarde, vasculaire périphérique ou plaque de l'aorte)	1

Age compris entre 65 et 74 ans	1
Sexe féminin	1
Score maximum	9

Le risque thromboembolique augment proportionnellement avec le score CHA₂DS₂-VAS_C avec un score allant de 0 à 9. Ce score est associé à un risque thromboembolique annualisé compris entre 0% et 15,2%²⁵.

Le traitement de référence dans la prévention des complications thromboemboliques associées à la fibrillation auriculaire non valvulaire est le traitement par anticoagulant oral au long cours. Lors de l'instauration d'un traitement, un médicament anti-vitamine K (AVK) ou un anticoagulant oral direct (AOD) peut être prescrit en première intention. Le choix entre ces deux classes pharmacologiques doit se faire au cas par cas en tenant compte notamment du risque hémorragique, de l'âge et du poids, de la fonction rénale, de la qualité prévisible de l'observance, de la capacité du patient à suivre le degré d'anticoagulation pour les AVK, et la préférence du patient après une information adaptée²⁶.

Chez les patients en FA, l'absence de contraction rythmique au niveau de l'appendice de l'oreillette gauche et les multiples cryptes que forme cette cavité ont été identifiées comme responsables de modifications hémodynamiques avec un risque de stase sanguine. Pour ces raisons, l'appendice auriculaire gauche est considéré comme un site privilégié (mais non exclusif) de formation de thrombus dans cette pathologie. En raison de ce potentiel thrombogène, des techniques de fermeture de l'AAG ont été développées dans le but de réduire le risque de migration de thrombus vers la circulation générale. Une approche chirurgicale a d'abord été employée avant que des approches moins invasives par voie transcutanée soient mises au point pour permettre la fermeture de l'AAG. En revanche, quelle que soit l'approche, la réalisation d'une telle occlusion ne peut permettre de prévenir les AVC ayant une origine autre qu'un thrombus localisé au niveau de l'appendice auriculaire gauche. Une revue récente de la littérature a suggéré qu'un tiers des AVC chez les patients en FA serait d'origine non embolique. D'après les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie et de l'Association américaine de cardiologie (AHA), la fermeture de l'AAG **peut être considérée** en prévention des AVC chez les patients en FA avec une contre-indication à un traitement anticoagulant à long terme (par exemple : hémorragie intracrânienne sans cause réversible). [**Recommandations Classe IIB, Niveau B**]^{5,6}

D'autre part, les dernières recommandations de l'ESC soulignent que « la prise en charge antithrombotique après occlusion de l'AAG n'a jamais été évaluée dans le cadre d'un essai randomisé et se base sur des études de cohortes historiques incluant au moins une monothérapie par aspirine ».

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au dispositif de fermeture transcutanée de l'appendice auriculaire gauche AMPLATZER AMULET LAAO.

²⁵ European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2010 Oct;31(19):2369-429. doi: 10.1093/eurheartj/ehq278. Epub 2010 Aug 29. Erratum in: Eur Heart J. 2011

²⁶ Haute Autorité de santé. Fibrillation auriculaire non valvulaire. Quelle place pour les anticoagulants oraux ? Fiche de bon usage du médicament. Saint Denis La Plaine :HAS ; 2018

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

La gravité de la fibrillation auriculaire est liée essentiellement au risque thromboembolique artériel qu'elle entraîne. L'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique est une des complications les plus graves de la fibrillation auriculaire. La FA est un facteur de risque indépendant d'AVC, responsable de 15 à 20 % des AVC ischémiques²⁷. La fréquence de survenue d'un AVC ischémique chez les patients en FA sans atteinte valvulaire rhumatismale, persistante ou paroxystique est de l'ordre de 5 % par an, soit environ 5 fois plus que pour les patients en rythme sinusal.

La FA augmente de 50% le risque de décès, de séquelles et de handicap dans les 3 mois suivant le 1er AVC, indépendamment des autres facteurs de risque²⁸. Le taux de mortalité après un AVC ischémique lié à une FA est de 30 % à 1 an^{29,30}. Dans les pays industrialisés, les AVC représentent la 3ème cause de mortalité après les cardiopathies et les cancers, et la première cause de handicap acquis de l'adulte.

La fibrillation auriculaire est une affection grave engageant le pronostic vital

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

La FA est l'arythmie la plus fréquemment diagnostiquée en pratique clinique. Sa prévalence, de l'ordre de 1 à 2% dans la population générale, augmente rapidement avec l'âge pour doubler chaque décennie à partir de 55 ans^{31,32}. Survenant chez moins de 1% des sujets de moins de 60 ans, elle est de 5 à 15% chez ceux de 80 ans et plus³³.

En France, la FA concerne entre 600 000 et un million de personnes, dont deux tiers de plus de 75 ans et l'incidence est estimée entre 110 000 et 230 000 nouveaux cas. En 2008, 412 000 patients hospitalisés ont eu un diagnostic de FA selon les données du PMSI. Selon les estimations, la prévalence de cette pathologie devrait doubler durant les 50 prochaines années pour atteindre entre 1,1 et 1,2 millions de français³⁴.

4.2.3 Impact

AMPLATZER AMULET LAAO répond à un besoin déjà couvert par les autres dispositifs d'occlusion de l'AAG inscrits sur la LPPR.

²⁷ Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, Kannel WB, Levy D Am Heart J. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: The Framingham Study. Am Heart J. 1996 Apr;131(4):790-5.

²⁸ Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, Basile AM, Trefoloni . Characteristics, outcome, and care of stroke associates with atrial fibrillation in Europe. Stroke 2001;32:392-398

²⁹Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. Med Clin North Am. 2008;92:17-40

³⁰ Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2009;119:e21-181

³¹ Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke. 1991 Aug;22(8):983-8.

³² Feinberg WM1, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. Arch Intern Med. 1995 Mar 13;155(5):469-73.

³³ Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. Circulation. 1998 Sep 8;98(10):946-52.

³⁴ Charlemagne A, Blacher J, Cohen A, Collet JP, Diévert F et al. Epidemiology of atrial fibrillation in France: extrapolation of international epidemiological data to France and analysis of French hospitalization data. Arch Cardiovasc Dis. 2011 Feb;104(2):115-24. doi: 10.1016/j.acvd.2010.11.012. Epub 2011 Mar 2. Review

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Du fait de leur mode d'action, les dispositifs de fermeture transcutanée de l'AAG dont AMPLATZER AMULET LAAO fait partie, ont un intérêt de santé publique compte tenu du caractère de gravité de la pathologie concernée.

4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service rendu (SR) est suffisant pour le renouvellement d'inscription de AMPLATZER AMULET LAAO 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 les indications suivantes : Prévention des événements thromboemboliques chez les patients en fibrillation auriculaire non valvulaire à haut risque thromboembolique avec un score CHA2DS2-VASc ≥ 4 et une contre-indication formelle et permanente aux anticoagulants (validée par un comité pluridisciplinaire).

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

5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)

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

Environnement technique

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

Les établissements doivent disposer :

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

Composition des équipes

Doivent être présents en salle d'intervention :

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

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

Sélection des patients

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

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

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

Bilan préopératoire

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

Volume d'activité

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

Modalités de suivi du patient

- traitement antiagrégant antiplaquettaire post-intervention : le schéma thérapeutique et la durée (au minimum de 6 mois) doivent être discutés et validés au cas par cas de façon collégiale lors de la sélection du patient,
- contrôle « pré-sortie » avec échographie transthoracique de contrôle (pour exclure un épanchement péricardique ou un déplacement de la prothèse),
- suivi (thrombus intracardiaque, fuite résiduelle et autre EI) par ETO ou scanner dans les 3 mois post-intervention et par échographie transthoracique à 12 et 24 mois en l'absence d'événement cardio-vasculaire.

La Commission recommande la mise en œuvre de l'article L.1151-1 du code de la santé publique pour l'encadrement des actes associés par renouvellement de l'arrêté du 12 mai 2016³⁵.

³⁵Arrêté du 12 mai 2016 limitant la pratique de l'acte de « fermeture de l'appendice auriculaire gauche par voie transcutanée » à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de santé publique - Légifrance (legifrance.gouv.fr) [[Lien](#)]

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable **AMPLATZER AMULET LAAO** est **IRM compatible sous conditions**. Les conditions de sécurité émises par le fabricant sont les suivantes :

- champ magnétique statique de 3 Tesla ou moins,
- champ magnétique à gradient spatial de 720 G/cm ou moins,
- taux d'absorption spécifique (SAR) moyenné maximum pour le corps total de 3 W/kg pendant 15 minutes d'examen IRM.

La Commission recommande la mise en conformité des informations données au patient selon la réglementation en vigueur pour les dispositifs médicaux implantables (règlement européen 2017/745, articles R.1112-1-2, R.5212-38 et R.5212-40 du code de la santé publique)³⁶.

6. Amélioration du Service rendu (ASR)

6.1 Comparateurs retenus

Dans l'indication retenue par la Commission pour le dispositif **AMPLATZER AMULET LAAO**, d'autres dispositifs de fermeture transcutanée de l'AAG sont inscrits sur la LPPR. Les comparateurs retenus sont donc les autres dispositifs de fermeture transcutanée de l'AAG inscrits sur la LPPR.

6.2 Niveaux d'ASR

Aucune étude disponible n'a démontré la supériorité du dispositif **AMPLATZER AMULET LAAO** par rapport à un autre dispositif de fermeture de l'AAG en dernier recours chez les patients à haut risque thrombo-embolique avec une contre-indication formelle et permanente aux anticoagulants.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service rendu (ASR V) de AMPLATZER AMULET LAAO par rapport aux autres dispositifs de fermeture transcutanée de l'AAG inscrits sur la LPPR.

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

Aucune étude post-inscription spécifique complémentaire n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter toutes 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.

³⁶ Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDIMTS. HAS. 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264825/fr/evaluation-de-la-compatibilite-irm-des-dispositifs-medicaux-implantables-par-la-cneditmts

9. Population cible

La prévalence de la FA est estimée à 1 à 2% de la population soit entre 600 000 à 1 000 000 de patients en France. Dans le registre GARFIELD, les patients avec score CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 représentaient 25% des patients avec un diagnostic de FA³⁷. Les experts estiment qu'environ 10% des patients présentent une contre-indication formelle et définitive aux anticoagulants oraux.

La proportion de patients présentant une contre-indication absolue aux anticoagulants oraux et un score CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 peut être estimée entre 2 et 4% des patients en FA non valvulaire, soit entre 10 000 et 30 000 patients⁴.

À titre informatif, les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) permettent de dénombrer la population rejointe ayant eu un acte de fermeture de l'AAG par voie percutanée sur la période de 2017 à 2021 :

Code CCAM	Intitulé de l'acte	2017	2018	2019	2020	2021
DASF074	Fermeture de l'appendice atrial gauche par dispositif par voie veineuse transcutanée et voie transseptale avec guidage échographie-doppler par voie transoesophagienne	1 186	1 478	1 544	1 583	1 878

Compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID-19, les données portant sur la population rejointe au titre de l'année 2020 et 2021 sont à prendre en compte avec précaution. Elles sont donc données uniquement à titre informatif.

La population cible des dispositifs de fermeture transcutanée de l'AAG est comprise entre 10 000 et 30 000 patients par an en France.

³⁷ Bassand JP, Apenteng PN, Atar D, Camm AJ, Cools F, Corbalan R *et al.* GARFIELD-AF: a worldwide prospective registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke. *Future Cardiol.* 2021 Jan;17(1):19-38. doi: 10.2217/fca-2020-0014. Epub 2020 Jul 22.

Annexes

Annexe 1. Résumé tabulé de l'étude SWISS-APERO

Référence	Galea R, De Marco F, Meneveau N, Aminian A, Anselme F, Gräni C, et al. Amulet or Watchman Device for Percutaneous Left Atrial Appendage Closure: Primary Results of the SWISS-APERO Randomized Clinical Trial. Circulation. 2021 Nov 6;CIRCULATIONAHA
Type de l'étude	Étude institutionnelle, de recueil prospectif, contrôlée, randomisée, multicentrique, en ouvert, de supériorité conduite en Europe
Date et durée de l'étude	Inclusion entre le 19/06/2018 et 18/05/2021 Suivi prévisionnel jusqu'à 5 ans, durée totale de l'étude = 8 ans
Objectif de l'étude	Démontrer la supériorité de AMPLATZER AMULET LAAO par rapport à WATCHMAN (1ère génération et WATCHMAN FLX) en termes de perméabilité résiduelle de l'appendice auriculaire gauche (AAG) à J45 post-implantation et de croisement vers le dispositif non alloué lors de l'implantation
Méthode	
Critères de sélection	Principaux critères d'inclusion : - Patients ≥ 18 ans avec une fibrillation auriculaire non valvulaire - Éligibles à une indication clinique de fermeture de l'AAG - Score CHA2DS2-VASC ≥ 2 - Score HAS-BLED ≥ 3 ou présence d'un risque élevé hémorragique défini par consensus³⁸ Principaux critères de non-inclusion : - Insuffisance cardiaque au stade NYHA IV - Communication interauriculaire (CIA) ou DM de fermeture de CIA - Épisode unique de FA - Prothèse valvulaire mécanique implantée - Transplantation cardiaque - Clairance de la créatinine < 30 ml/min Critères d'exclusion écho-cardiographiques (au regard du panel de tailles des DM) : - WATCHMAN 1ère génération : taille de l'ostium < 16,8mm ou > 30,4mm et/ou profondeur < largeur de l'orifice de l'AAG - WATCHMAN FLX : taille de l'ostium < 14mm ou > 31,5mm et/ou profondeur < moitié de la taille du DM - AMULET : zone d'implantation < 11mm ou > 31mm et/ou profondeur < 10-12mm - FEVG < 20% - Thrombus intracardiaque
Cadre et lieu de l'étude	Étude réalisée dans 8 centres en Europe (Suisse n=2, Belgique n=1, France n=439, Italie n=1)
Produits étudiés	Groupe WATCHMAN (Boston Scientific) : dispositif en nitinol auto-expansible avec un revêtement poreux sur la face proximale disponible en 5 tailles. Les deux générations (WATCHMAN 1ère génération avant 10/2019 et WATCHMAN FLX après 10/2019) ont été utilisées dans l'étude. Groupe AMPLATZER AMULET LAAO (Abbott) : dispositif en nitinol auto-expansible avec un disque proximal et un lobe distal reliés par une taille articulée (taille de 16 à 34mm) La procédure de fermeture de l'AAG a eu lieu sous guidage angiographique et échocardiographique
Critère de jugement principal	Critère de jugement principal composite combinant le taux de croisement vers le dispositif non alloué lors de l'implantation et le taux de perméabilité de l'AAG évalué par angiographie coronarienne par tomodensitométrie (coroscaner) à J45 post-implantation ⁴⁰
Critères de jugement	Critères de jugement secondaires :

³⁸ Tzikas A, Holmes DR, Jr., Gafoor S, Ruiz CE, Blomstrom-Lundqvist C, Diener HC et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion: the Munich consensus document on definitions, endpoints, and data collection requirements for clinical studies. Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. 2017;19:4-15.

³⁹ CHRU Hôpital Jean Minjoz à Besançon ; Hôpital cardiologique Haut Lévêque à Pessac ; Hôpitaux Henri-Mondor à Créteil ; CHU de Rouen

⁴⁰ La perméabilité de l'AAG était définie par une densité de l'AAG ≥ 100 unités de Hounsfield (HU) ou ≥ 25% de celle de l'oreillette gauche

secondaires hiérarchisés	non	– Perméabilité de l'AAG évaluée par coroscanner à J45 et M13 dans la population en « per-protocol » et « traitée » – Décès toutes causes, AVC, embolie pulmonaire ou périphérique et infarctus du myocarde spontané – Décès cardiovasculaire – AVC ischémique – AVC hémorragique – Évènements hémorragiques selon la classification BARC à chaque suivi – Complications liées à la procédure – Taux de patients sous anticoagulants oraux à J45 et M6 – Thrombus sur DM évalué par ETO/coroscanner à J45 et par coroscanner à M13 dans la population en « per-protocol » et « traitée » – Faisabilité (nombre de tentatives d'implantation, durée totale de la procédure...) – Perméabilité de l'AAG évaluée à J45 par ETO dans la population en « per-protocol » et « traitée »
Taille de l'échantillon		200 patients selon les hypothèses suivantes : – Taux d'évènements de 50% dans le groupe WATCHMAN et 30% dans le groupe AMULET – Réduction du risque relatif de 40% – Puissance (1-β) = 80% – Risque α = 5%
Méthode de randomisation		Randomisation centrale informatique (ICE-Advice Pharma) selon un ratio 1 :1 par blocs de 4-6 et stratification par centre
Méthode d'analyse des résultats		Toutes les analyses statistiques ont été réalisés par une unité de recherche clinique académique indépendante en Suisse Populations d'analyse : – ITT : CJP et CJS – Per-protocol : CJP, perméabilité de l'AAG et thromboses liées au DM évaluées et autres critères cliniques – As-treated : CJP, perméabilité de l'AAG et thromboses liées au DM évaluées et autres critères cliniques Variables continues : moyenne, écart-type, médiane, IQR. Comparaison par un test T de Student bilatéral ou test de Mann-Whitney Variables catégorielles : effectifs et pourcentages. Comparaison par un test χ^2 ou test exact de Fisher Analyses de survie selon la méthode de Kaplan-Meier et comparaison par un test du logrank Analyses en sous-groupes (âge, genre, FEVG, diabète, antécédent hémorragique ou thromboembolique, génération de WATCHMAN)

Résultats

Nombre de sujets analysés	<pre> graph TD A[Procédure de fermeture de l'AAG effectuée n=423] --> B[Randomisés n=221] A --> C[Exclusion n=202 Inclus dans un autre essai n=47 Absence de consentement n=44 Insuffisance rénale chronique sévère n=40 Screening incomplet n=25 Expérience limitée de l'opérateur avec un des 2 DM n=18 Thrombus intracardiaque n=10 Morphologie incompatible avec l'un des 2 DM n=9 Autres critères d'éligibilité non remplis n=9] B --> D[Groupe AMULET n=111 Amulet implanté n=107 Amulet non implanté n=4 • WATCHMAN FLX implanté n=3 • Cross-over justifié n=1 • Procédure abandonnée n=1] B --> E[Groupe WATCHMAN FLX n=110 WATCHMAN FLX implanté n=110 WATCHMAN FLX non implanté n=0 • Amulet implanté n=0 • Cross-over justifié n=0 • Procédure abandonnée n=0] D --> F[Patients en vie n=108 ACTC réalisée n=107] D --> G[Fermeture de l'AAG annulé et décès n=1 Perdu de vue n=0 Retrait de consentement n=1 Décès n=1] E --> H[Patients en vie n=106 ACTC réalisée n=101] E --> I[Fermeture de l'AAG annulée n=0 Perdu de vue n=0 Retrait de de consentement n=0 Décès n=4] F --> J[Perméabilité de l'AAG non évaluable n=2] F --> K[Considérés pour l'analyse du critère principal n=105] H --> L[Perméabilité de l'AAG non évaluable n=1] H --> M[Considérés pour l'analyse du critère principal n=100] </pre>
Durée du suivi	Analyse du CJP à J45 :

Caractéristiques
des patients et
comparabilité des
groupes

	Amulet N=111	Watchman/FLX N=110
Age (ans)	76.5 ± 7.1	77.3 ± 8.4
Hommes	79 (71,2%)	77 (70%)
IMC (kg/m2)	26.3 ± 4.8	27.4 ± 5.0
HTA	87 (78,4%)	90 (81,8%)
ATCDT coronarien	39 (35,1%)	41 (37,3%)
ATCDT IDM	10 (9%)	14 (12,7%)
ATCDT cérébrovasculaire	45 (40,5%)	42 (38,2%)
FEVG	54.5 ± 12.6	55,7 ± 11.2
FA paroxystique	43 (38,7%)	44 (40%)
Score CHA2DS2-VASC	4.2 ± 1.4	4.4 ± 1.4
Facteurs de risque de saignement		
Score HAS-BLED	3.1 ± 0.8	3.2 ± 1.0
ATCDT hémorragique	98 (88,3%)	96 (87,3%)
– Intracrâniens	– 39 (35,1%)	– 33 (30%)
– Gastrointestinaux	– 31 (27,9%)	– 47 (42,7%)
– Autres	– 21 (18%)	– 10 (9,1%)
Traitement antithrombotique à l'état basal		
Aucun	31 (27,9%)	47 (42,7%)
Monothérapie AAP	25 (22,5%)	17 (15,5%)
Bithérapie AAP	4 (3,6%)	9 (8,2%)
Anticoagulant oral	37 (33,3%)	45 (40,9%)
Autres	14 (12,6%)	12 (10,9%)

Résultats inhérents
au critère de juge-
ment principal

Taux de cross-over vers le dispositif non alloué : un patient du groupe AMULET a reçu le dispositif non alloué (WATCHMAN FLX)			
Aucun patient du groupe WATCHMAN n'a eu de croisement avec le dispositif non alloué			
	Amulet N=111	Watchman/FLX N=110	RR [IC95%] p
Taux de perméabilité résiduelle à J45	71/105 (67,6%)	70/100 (70%)	0,97 [0,8-1,16] p supériorité =NS

Résultats inhérents
aux critères de ju-
gement secondaires
non hiérarchisés

Données procédurales et antithrombotiques :		
	Amulet N=111	Watchman/FLX N=110
Durée randomisation-FAAG, jours	0,1 ± 0.5	0.1 ± 0.5
Anesthésie générale	46 (41,4%)	43 (39,1%)
Durée de la procédure	45.9 ± 25.1	43.0 ± 23.1
Durée de fluoroscopie	12,3 ± 8.1	12,8 ± 9.2
Dose X-ray, cGy/cm2	2777 (699-5673)	2768 (1075-5762)
Succès d'implantation à la première tentative	74 (66,7%)	63 (57,3%)
Procédure abandonnée	1 (0,9%)	0
À la fin de la procédure		

Fuite péri-prothétique détectée par ETO ou coroscanner	5 (4,5%)	13 (11,8%)
Traitement antithrombotique à J45		
Aucun	5 (4,6%)	6 (5,7%)
Monothérapie AAP	47 (43,5%)	40 (37,7%)
Bithérapie AAP	49 (45,4%)	55 (51,9%)
Anticoagulant oral	5 (4,6%)	2 (1,9%)
Autres (AAP + Anticoagulant ou triple thérapie)	2 (1,9%)	3 (2,8%)
Critères secondaires échographiques à J45 :		
	Amulet N=111	Watchman/FLX N=110
Coroscanner à J45		
Nombre d'examens réalisés à J45	107 (96,4%)	101 (91,8%)
Perméabilité de l'AAG	71 (67,6%)	70 (70%)
– Fuite intra-dispositif	– 47 (44,8%)	– 23 (23%)
– Fuite péri-prothétique	– 20 (19%)	– 20 (20%)
– Fuites mixtes	– 4 (3,8%)	– 14 (14%)
– AAG sans fuite visible	– 10 (9,5%)	– 21 (21%)
Thromboses liées au DM certaines	1 (0,9%)	3 (3%)
Thromboses liées au DM possibles	3 (2,8%)	7 (6,9%)
ETO à J45		
Nombre d'examens réalisée à J45	95 (85,6%)	91 (82,7%)
– Fuite péri-prothétique	– 13 (13,7%)	– 25 (27,5%)
– Fuite multiple	– 0	– 2 (2,2%)
– Profondeur de la fuite autour du dispositif	– 0,1 ± 0,5	– 0,1 ± 0,5
Thromboses liées au DM	2 (2,1%)	5 (5,5%)
Critères secondaires cliniques à J45 :		
	Amulet N=111	Watchman/FLX N=110
Critère composite associant décès, AVC ou embolie systémique	3 (2,7%)	5 (4,5%)
Décès	2 (1,8%)	4 (3,6%)
Décès cardiovasculaire	2 (1,8%)	4 (3,6%)
Évènement cérébrovasculaire	2 (1,8%)	2 (1,8%)
– AVC	– 2 (1,8%)	– 2 (1,8%)
• AVC ischémique	• 2 (1,8%)	• 1 (0,9%)
• AVC hémorragique	• 0	• 1 (0,9%)
Embolie pulmonaire ou systémique	1 (0,9%)	1 (0,9%)
Infarctus du myocarde	0	0
Type d'hémorragies	36 (32,4%)	25 (22,7%)
– Hémorragies mineures (BARC 1-2)	– 29 (26,1%)	– 19 (17,3%)
– Hémorragies majeures (BARC 3-5)	– 9 (8,1%)	– 7 (6,4%)

Effusions péricardiques	22 (19,8%)	8 (7,3%)
– Cliniquement significatives	– 4 (3,6%)	– 0
– Non cliniquement significatives	– 18 (16,2%)	– 8 (7,3%)

Les analyses en sous-groupe prévues au protocole sur le critère de jugement principal concordent avec les résultats retrouvés dans la population générale

Effets indésirables	Évènements cliniques liés à la procédure :		
		Amulet N=111	Watchman/FLX N=110
	Complications liées à la procédure	36 (32,4%)	21 (19,1%)
	Complications majeures liées à la procédure	10 (9%)	3 (2,7%)
	Décès	2 (1,8%)	0
	Évènement cérébrovasculaire	2 (1,8%)	0
	Embolie pulmonaire ou systémique	1 (0,9%)	0
	Embolie gazeuse	2 (1,8%)	0
	Type d'hémorragie	28 (25,2%)	15 (13,6%)
	– Hémorragies majeures (BARC 3-5)	– 8 (7,2%)	– 2 (1,8%)
	– Hémorragies mineures (BARC 1-2)	– 22 (19,8%)	– 13 (11,8%)
	Effusions péricardiques	19 (17,1%)	7 (6,4%)
	– Cliniquement significatives	– 3 (2,7%)	– 0
	– Non cliniquement significatives	– 16 (14,4%)	– 7 (6,4%)
	Complications au point d'accès vasculaire	6 (5,4%)	5 (4,5%)
	Complications liées au DM	5 (4,5%)	6 (5,5%)
Commentaires	– Étude sponsorisée par l'hôpital de Bern en Suisse – CJP non clinique et suivi court – Cross-over et évènements cliniques adjudiqués par un comité d'évènement clinique indépendant et multidisciplinaire en aveugle du groupe alloué – Perméabilité résiduelle de l'AAG évaluée par un laboratoire central indépendant composé de 3 experts – Environnement pharmacologique post-implantation composé dans la majorité des cas d'un traitement antiplaquettaire – Population sélectionnée (48% de patients exclus)		