

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MÉDICAUX****WATCHMAN FLX****Dispositif 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 : BOSTON SCIENTIFIC SAS (France)**Fabricant** : BOSTON SCIENTIFIC CORPORATION (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 anticoagulants 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 non spécifiques : Six registres multicentriques réalisés en France et à l'International documentant l'efficacité et la sécurité en vie réelle des dispositifs de fermeture de l'appendice auriculaire gauche dont WATCHMAN de 1^{ère} génération

Données spécifiques :

- SWISS-APERO : étude réalisée en Europe, contrôlée, randomisée, multicentrique, en ouvert comparant AMPLATZER AMULET LAAO aux dispositifs de la gamme WATCHMAN (WATCHMAN de 1^{ère} génération et WATCHMAN FLX v.2) chez 220 patients ayant une indication de fermeture de l'AAG et suivis 45 jours (Galéa *et al.* 2021)
- Une étude observationnelle, multicentrique, mono bras, de recueil prospectif, visant à évaluer la faisabilité précoce de WATCHMAN FLX v.2 chez 165 patients avec un suivi médian de 57 jours (Cruz Gonzalez *et al.* 2021)
- ASTLER-FLX : étude observationnelle, multicentrique, réalisée en Europe, mono bras, de recueil rétrospectif, visant à évaluer la faisabilité et la sécurité de WATCHMAN FLX v.2 chez 164 patients suivis 3 mois (Paitazoglou *et al.* 2022)
- 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 528 patients implantés avec les dispositifs de la gamme WATCHMAN (WATCHMAN de 1^{ère} génération et WATCHMAN FLX v.2) entre le 23/08/2018 et le 23/12/2019

Éléments conditionnant le Service rendu (SR)

- **Spécifications techniques**
- **Modalités de prescription et d'utilisation**

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

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 WATCHMAN FLX 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	7
3.4 Acte associé	7
4. Service rendu (SR)	7
4.1 Intérêt du produit	7
4.2 Intérêt de santé publique	24
4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)	25
5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)	26
5.1 Spécifications techniques minimales	26
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	26
6. Amélioration du Service rendu (ASR)	28
6.1 Comparateurs retenus	28
6.2 Niveaux d'ASR	28
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	28
8. Durée d'inscription proposée	28
9. Population cible	28
Annexes	30

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

Diamètre du dispositif (mm)	Références
20	M365WS50200
24	M365WS50240
27	M365WS50270
31	M365WS50310
35	M365WS50350

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

Le dispositif **WATCHMAN FLX** est conditionné avec le système de mise en place (cathéter) sur lequel il est préchargé.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande de renouvellement d'inscription 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 « l'absence d'alternative chez les patients ayant une contre-indication formelle aux anticoagulants au long cours. »

1.4.3 ASR revendiqué

Le demandeur revendique une amélioration du service rendu mineure (ASR IV) par rapport à « l'absence d'alternative dans l'indication de prévention des évènements 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. »

2. Historique du remboursement

WATCHMAN FLX 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 07/12/2016 (Journal officiel du 09/12/2016)² : Implant exovasculaire, fermeture AAG, BOSTON, WATCHMAN FLX.

Concernant le dispositif de fermeture de l'AAG WATCHMAN 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,
- Le 30/06/2020, la Commission s'est prononcée pour la radiation de ce dispositif. L'arrêté portant radiation de WATCHMAN date du 05/10/2020 (Journal Officiel du 09/10/2020)⁴.

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'appendice auriculaire gauche **WATCHMAN FLX** est un système non résorbable, de structure monobloc, auto expansible, à base de nitinol. La stabilité de ce dispositif est assurée par la présence de crochets stabilisateurs et par le choix d'un dispositif de taille supérieure à celle de l'auricule pour assurer une compression suffisante au niveau des parois. Il est également muni d'une membrane perméable en polyéthylène téréphtalate (PET) sur sa partie proximale destinée à servir de tamis pour empêcher la migration d'éventuel thrombus intra-auriculaire. Cette membrane favorise l'occlusion de l'orifice de l'AAG en servant de support durant la phase d'incorporation tissulaire du dispositif. Des marqueurs radio-opaques permettent de repérer et de positionner le dispositif en fluoroscopie. Après avoir été déployé et jusqu'à son relargage, le dispositif peut être si nécessaire réintroduit dans la gaine, repositionné ou échangé pour un autre dispositif tout en maintenant l'abord trans-septal. Le dispositif est disponible en 5 tailles allant de 20 à 35 mm.

² Arrêté du 7 décembre 2016 portant inscription du dispositif de fermeture de l'appendice auriculaire gauche WATCHMAN FLX de la société BOSTON SCIENTIFIC 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 09/12/2016

³ Arrêté du 16 juin 2016 portant inscription du dispositif de fermeture de l'appendice auriculaire gauche WATCHMAN de la société BOSTON SCIENTIFIC 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

⁴ Arrêté du 5 octobre 2020 portant radiation de produits 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 09/10/2020

WATCHMAN FLX est la 2^{ème} génération de dispositif de fermeture transcutanée de l'AAG développée par BOSTON qui remplace le dispositif WATCHMAN de 1^{ère} génération, lequel n'est actuellement plus commercialisé en France.

Il convient de noter que le laboratoire Boston a effectué, le 29 mars 2016, un retrait mondial volontaire de la 1^{ère} version de **WATCHMAN FLX** évaluée par la CNEDiMTS en 2015 [\[lien\]](#). Ce retrait fait suite à un taux d'embolisation du dispositif de 3,8% (8/209), lequel était plus élevé que la valeur théorique prédite et celui rapporté avec WATCHMAN de 1^{ère} génération⁵.

Des modifications ont été apportées et ont abouti à la 2^{ème} version de **WATCHMAN FLX** (appelée v.2 dans la suite du document), objet de la demande de renouvellement d'inscription. Elles portent sur le dessin de l'implant et son système d'ancrage. Elles correspondent à :

- Une réduction de l'angle de conicité qui passe d'environ 12 à 16 degrés à environ 7 à 9 degrés,
- Une modification de l'extrémité proximale avec un profil en S non aplati,
- Une modification du mécanisme de fixation avec 2 rangées de 18 fixations au lieu de 12 pour la 1^{ère} version de **WATCHMAN FLX**.

Les différentes caractéristiques techniques entre WATCHMAN et les deux versions de **WATCHMAN FLX** sont synthétisées dans le tableau ci-dessous :

Caractéristiques	WATCHMAN	WATCHMAN FLX v.1	WATCHMAN FLX v.2
Matériau des mailles	Nitinol (alliage nickel titane)		
Nombre de colonnes	10	18	
Extrémité distale	ouverte	fermée	
Matériau du filtre	PET		
Taille des pores du filtre	160 µm		
Système d'accès	Identique		
Système de pose		Ajout d'un capuchon de centrage sur la partie distale du guide afin de repérer aisément l'implant dans la gaine lors de la recapture	
Taille de l'implant (diamètre externe après déploiement complet)	21, 24, 27, 30 et 33mm (appendices de 17 à 31mm)	20, 24, 27, 31 et 35mm (appendices de 15 à 32mm)	20, 24, 27, 31 et 35mm (appendices de 14 à 31,5mm)
Longueur de l'implant	21, 24, 27, 30 et 33 mm	20, 24, 27, 31 et 35 mm	20,24,27,31 et 35 mm
Forme de la face proximale	Profil en S	Profil en S aplati	Profil en S avec conicité réduite
Mécanisme de fixation	10 ancrés en 1 rangée	12 ancrés en 2 rangées	18 ancrés en 2 rangées
Longueur du filtre	Entre 7 et 11mm (augmente avec la taille du dispositif)	Entre 11 et 17mm (augmente avec la taille du dispositif)	

Le laboratoire déclare que le retrait volontaire de marché de la 1^{ère} version de **WATCHMAN FLX** a entraîné une « re-certification du marquage CE obtenue le 28 février 2019 ».

⁵ Grygier M, Olasińska-Wisniewska A, Araszkiwicz A, Trojnarowska O, Babicz-Sadowska A, Lesiak M. The Watchman FLX - a new device for left atrial appendage occlusion - design, potential benefits and first clinical experience. Postępy Kardiologii Interwencyjnej. 2017;13(1):62-66. doi: 10.5114/aic.2017.66188. Epub 2017 Mar 10.

3.3 Fonctions assurées

Le dispositif **WATCHMAN FLX** 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 06/10/2015 [\[lien\]](#), la Commission s'est prononcée sur **WATCHMAN FLX** 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 $CHA_2DS_2-VASc \geq 4$ 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'appendice auriculaire gauche. »

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

- L'évaluation technologique [\[lien\]](#) 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 $CHA_2DS_2-VASc \geq 4$ et une contre-indication formelle aux anticoagulants oraux⁶. Ces conclusions reposent principalement sur des données cliniques évaluant le dispositif WATCHMAN de 1^{ère} génération,

⁶ Rapport d'évaluation technologique. Évaluation de l'occlusion de l'appendice auriculaire par voie transcutanée. Haute Autorité de Santé [\[lien\]](#)

- Des données publiées après cette évaluation ont également été retenues et analysées. Elles sont issues des recommandations canadiennes sur la fibrillation auriculaire⁷, d'un consensus européen d'expert sur la fermeture de l'appendice auriculaire gauche publié⁸ et d'une méta-analyse des études PROTECT-AF, PREVAIL et de leur registre respectif⁹.

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 de **WATCHMAN FLX** 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 européennes¹⁰ portant sur la prise en charge des fibrillations atriales. Ces recommandations sont reprises dans le **chapitre 4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique**. Les recommandations cliniques américaines¹¹ en vigueur sur la prise en charge des fibrillations atriales ont également été prises en compte dans ce chapitre.
- Quatre méta-analyses visant à comparer la sécurité et l'efficacité de différentes stratégies thérapeutiques (WATCHMAN de 1^{ère} génération, nouveaux anticoagulants oraux, AVK) en prévention des AVC chez les patients ayant une fibrillation auriculaire non valvulaire (Bajaj *et al.* 2016¹², Koifman *et al.* 2016¹³, Sahay *et al.* 2017¹⁴, Tereshchenko *et al.*¹⁵). Ces études n'ont pas été retenues car elles regroupent des essais avec une population implantée qui n'est pas représentative de celle revendiquée.
- Une étude réalisée en Allemagne et générée sur bases de données à partir de codes hospitaliers correspondant aux procédures de fermeture de l'AAG entre 2011 et 2015¹⁶. Compte tenu du nombre et de la nature des informations manquantes (exemples : indications d'implantation, données procédurales, nom du DM implanté), cette étude n'a pas été retenue.

⁷ Verma A, Cairns JA, Mitchell LB, Macle L, Stiell IG, Gladstone D *et al.* 2014 focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol.* 2014 Oct;30(10):1114-30.

⁸ EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion. Meier B, Blaauw Y, Khattab AA, Lewalter T, Sievert H, Tondo C, Glikson M; Europace. 2014 Oct;16(10):1397-416

⁹ Holmes DR Jr, Doshi SK, Kar S, Price MJ, Sanchez JM, Sievert H *et al.* Left Atrial Appendage Closure as an Alternative to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Patient-Level Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Jun 23;65(24):2614-23.

¹⁰ 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

¹¹ 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)

¹² Comparison of Approaches for Stroke Prophylaxis in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: Network Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials. *PLoS One.* 2016;11(10):e0163608. doi:10.1371/journal.pone.0163608

¹³ Koifman E, Lipinski MJ, Escarcega RO, *et al.* Comparison of WATCHMAN device with new oral anti-coagulants in patients with atrial fibrillation: A network meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2016;205:17-22. doi:10.1016/j.ijcard.2015.11.181

¹⁴ Sahay S, Nombela-Franco L, Rodes-Cabau J, *et al.* Efficacy and safety of left atrial appendage closure versus medical treatment in atrial fibrillation: a network meta-analysis from randomised trials. *Heart Br Card Soc.* 2017;103(2):139-147. doi:10.1136/heartjnl-2016-309782

¹⁵ Tereshchenko LG, Henrikson CA, Cigarroa J, Steinberg JS. Comparative Effectiveness of Interventions for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Network Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(5). doi:10.1161/JAHA.116.003206

¹⁶ Hobohm L, von Bardeleben RS, Ostad MA, *et al.* 5-Year Experience of In-Hospital Outcomes After Percutaneous Left Atrial Appendage Closure in Germany. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12(11):1044-1052. doi:10.1016/j.jcin.2019.04.002

- Six registres multicentriques réalisés en France et à l'International (Europe et hors Europe) visant à évaluer en vie réelle les patients éligibles à une fermeture de l'AAG quelle que soit la raison^{17,18,19,20,21,22,23,24}. Ces études sont retenues et analysées dans le tableau ci-dessous :

¹⁷ 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.

¹⁸ 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.

¹⁹ 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

²⁰ Holmes DR, Reddy VY, Gordon NT, et al. Long-Term Safety and Efficacy in Continued Access Left Atrial Appendage Closure Registries. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(23):2878-2889. doi:10.1016/j.jacc.2019.09.064

²¹ Boersma LV, Ince H, Kische S, et al. Efficacy and safety of left atrial appendage closure with WATCHMAN in patients with or without contraindication to oral anticoagulation: 1-Year follow-up outcome data of the EWOLUTION trial. *Heart Rhythm*. 2017;14(9):1302-1308. doi:10.1016/j.hrthm.2017.05.038

²² Boersma LV, Ince H, Kische S, Pokushalov E, Schmitz T, Schmidt B et al. Evaluating Real-World Clinical Outcomes in Atrial Fibrillation Patients Receiving the WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Technology: Final 2-Year Outcome Data of the EWOLUTION Trial Focusing on History of Stroke and Hemorrhage. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019 Apr;12(4):e006841.

²³ Bergmann MW, Ince H, Kische S, Schmitz T, Meincke F, Schmidt B, et al. Real-world safety and efficacy of WATCHMAN LAA closure at one year in patients on dual antiplatelet therapy: results of the DAPT subgroup from the EWOLUTION all-comers study. *EuroIntervention*. 2018 Apr 20;13(17):2003-2011.

²⁴ Freeman JV, Varosy P, Price MJ, et al. The NCDR Left Atrial Appendage Occlusion Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(13):1503-1518. doi:10.1016/j.jacc.2019.12.040

Tableau 1-Principaux résultats d'efficacité et de sécurité des registres incluant WATCHMAN de 1^{ère} génération

Registres	LAARGE ¹⁷	FLAAC 1 ¹⁸	BELGIAN Registry ¹⁹	CAP/CAP2 ²⁰	EWOLUTION ²¹²²²³	NCDR LAAO ²⁴
Pays (centres)	Allemagne (38)	France (36)	Belgique (21)	États-Unis (26/48)	Europe (hors France) (47)	États-Unis (495)
Période d'inclusion	07/2014 - 01/2016	04/2013 - 09/2015	06/2009 – 11/2016	2008-2010/2012-2014	10/2013-05/2015	01/2016 - 12/2018
Suivi	1 an	16M	12,3M	50,1M/50,3M	2 ans	NR
Patients inclus	641	816	457	566/578	1025	38 158
Hommes	61,2%	62,7%	63%	65,5%/60,4%	59,9%	58,9%
Age	77	75	75	74/75	73	76
CHA ₂ DS ₂ -VASc	4,5±1,6	4,6±0,1	4±0	3,9±1,5/4,5±1,3	4,5±1,6	4,6±1,5
HAS-BLED	3,9±1,1	3,2±0,05	3,5±0,7	2,3±1/2±0,9	2,3±1,2	3,0±1,1
CI à un anticoagulant oral	19%	96%	NR	Pas de CI	73%	NR
DM évalués	Watchman (43,5%) Amulet (25,7%) ACP (27,9%) autres (2,8%)	Amulet ou ACP(58%) Watchman (42%)	Watchman (30%) Amulet (32%) ACP (38%)	Watchman (100%)	Watchman (100%)	Watchman (100%)
Succès procédural	98,1%	98,5%	97,5%	94,3%/94,3%	98,5%	92,8%
AVC ischémique [£]	1,3%	3,3% (AVC + ES)	1,2%	1,3%/2,2% pt-année	1,3/100 pt-année [°]	NR
Taux estimé ^{\$}	4,6%	7,3%	4%	5,86%/7,1%	7,2%	NR
Migration du DM	0,9%	0,8%	0,4% (0 Watch.)	0,2%/0	0,2%	0,07%
Effusion péricardique	2,3%	2,1%	1,9% (2,9% Watch.)	1,2%/0,5%	0,3%	1,4%
Décès liés au DM/Procédure	0,3%	1,1%	0,6% (0,7% Watch.)	0/0,2%	0,4%	0,2%
Thrombus sur DM (ETO ou CT)	NR	3,8% [§]	NR	2,6%/3,9% ^µ	3,7%	NR
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%	Aucun 5,7% Mono-AAP 68,1% / Bi-AAP 12% Anticoagulant : 8,5%	NR	1 an : Anticoagulant 8%/ Mono-AAP 55% / Bi-AAP 28%/Aucun 9% 2 ans : Anticoagulant 8%/ Mono-AAP 71% / Bi-AAP 7% / Aucun 14%	NR

[£]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, [°] Le taux d'AVC = 1,4% dans le sous-groupe de patients traités par bi-AAP plaquettaire ; [§] Risque emboligène HR=2,18 [0,66 ; 7,22] ; ^µ Taux de patient avec un thrombus lié à AVCi = 0,1/100 pt-année (CAP) et 0,2/100 pt-année (CAP2)

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 portant sur WATCHMAN de 1^{ère} génération sont de nature descriptive. Au regard de l'indication revendiquée, le registre FLAAC 1 coordonné par la Société Française de Cardiologie et réalisé dans 36 centres en France ainsi que le registre européen EWOLUTION portent sur une population non éligible à une anticoagulation respectivement dans les proportions de 96% et 73%. Les registres CAP et CAP2 respectifs des études contrôlées randomisées PROTECT-AF et PREVAIL ayant évalué WATCHMAN de 1^{ère} génération en comparaison aux AVK portent sur une population éligible à une anticoagulation. Cette population est en miroir des indications approuvées par la FDA pour les dispositifs de la gamme WATCHMAN aux ETATS-UNIS.

Les principales limites méthodologiques de ces registres sont les suivantes :

- Variabilité de la définition du succès procédural entre les études,
- Hétérogénéité des niveaux de scores CHA₂DS₂-VASc inclus et des risques ischémiques annuels estimés 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, EWOLUTION et NCDR LAAO,
- Absence de données de suivi écho-cardiographique pour le registre LAARGE, le registre belge et NCDR LAAO,
- Absence d'adjudication indépendante des événements cliniques et de comité de surveillance des événements indésirables pour tous les registres hormis NCDR LAAO

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

Les éléments de preuve s'appuient sur :

- Une étude contrôlée, randomisée, en ouvert, multicentrique, visant à évaluer la non-infériorité des dispositifs de fermeture de l'AAG (AMPLATZER AMULET LAAO, WATCHMAN et **WATCHMAN FLX**) par rapport aux nouveaux anticoagulants oraux directs chez 415 patients ayant une FA non valvulaire sur un critère combiné associant AVC ou AIT, embolie systémique, hémorragie cliniquement significative, mortalité cardiovasculaire et complications liées à la procédure ou au dispositif (PRAGUE-17²⁵). Cette étude compare deux populations éligibles à une anticoagulation orale alors que selon les indications revendiquées, la fermeture de l'AAG n'est pas considérée comme une alternative aux anticoagulants oraux. D'autre part, les patients inclus ont un score thromboembolique CHA₂DS₂-VASc inférieur à celui revendiqué. Enfin, seuls 2,8% des patients ont été implantés avec **WATCHMAN FLX**, sans précision sur les dates d'implantation de ce dispositif, créant ainsi une incertitude sur la version de **WATCHMAN FLX** implantée. Dans ces conditions, cette étude n'a pas été retenue.
- Une étude contrôlée randomisée multicentrique de supériorité comparant AMPLATZER AMULET LAAO à **WATCHMAN FLX** v.2 et sa génération antérieure WATCHMAN chez 220 patients suivis 45 jours (SWISS APERO²⁶). Cette étude est retenue et détaillée en suivant.
- Une étude de recueil prospectif, multicentrique dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la sécurité de **WATCHMAN FLX** v.2 (PINNACLE FLX²⁷). Cette étude, réalisée dans le cadre de l'approbation de ce dispositif aux États-Unis, n'a pas été retenue au motif que la population implantée dans cette étude n'est pas représentative de celle concernée par le remboursement

²⁵ Osmancik P, Herman D, Neuzil P, et al. Left Atrial Appendage Closure Versus Direct Oral Anticoagulants in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2020;75(25):3122-3135. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.067

²⁶ 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

²⁷ Kar S, Doshi SK, Sadhu A, et al. Primary Outcome Evaluation of a Next-Generation Left Atrial Appendage Closure Device: Results From the PINNACLE FLX Trial. Circulation. 2021;143(18):1754-1762. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050117

(inclusion de patients ayant une FA non valvulaire éligibles aux anticoagulants). Comme le rappelle les auteurs : « ces résultats ne doivent pas être extrapolés aux patients ayant une contre-indication absolue à une anticoagulation orale. »

- Une méta-analyse fournie sous la forme d'une lettre publiée visant à comparer **WATCHMAN FLX** (n=999) à **AMPLATZER AMULET LAAO** (n=3187) en termes de résultats procéduraux et de sécurité à court terme²⁸. En l'absence de précisions sur la qualité méthodologique de cette méta-analyse, cette dernière n'a pas été retenue.
- Une étude de recueil prospectif, multicentrique, réalisée en Europe, dont l'objectif est d'évaluer la faisabilité et la sécurité de **WATCHMAN FLX v.2** (Cruz-Gonzalez *et al.*²⁹). Cette étude est retenue et analysée.
- Une étude de recueil rétrospectif visant notamment à décrire les données procédurales du registre **ALSTER-FLX** portant sur 164 patients implantés avec **WATCHMAN FLX v.2** et suivis 3 mois (Paitazoglou *et al.*³⁰). Cette étude est retenue et analysée.
- 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. 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 **WATCHMAN** ou **WATCHMAN FLX v.2**.

SWISS APERO²⁶

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 **WATCHMAN FLX v.2** et **WATCHMAN** (1^{ère} génération) 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 tomodensitométrie (coroscaner) à 45 jours post-implantation. La perméabilité de l'AAG est définie par une densité de l'AAG ≥ 100 unités de Hounsfield 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**. Dans ce dernier, les 25/110 (22,7%) patients inclus avant octobre 2019 ont été implantés avec le dispositif **WATCHMAN** de 1^{ère} génération et les 85 (77,3%) patients inclus après octobre 2019 ont été implantés avec le dispositif **WATCHMAN FLX v.2**.

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

²⁸ Della Rocca D., Magnocavallo M., Gianni C., Mohanty S., Natale V., Al-Ahmad A. *et al.* Procedural and short-term follow-up outcomes of Amplatzer Amulet occluder versus Watchman FLX device: A meta-analysis. 1547-5271/© 2022 Heart Rhythm Society. *).*

²⁹ Cruz-González I, Korsholm K, Trejo-Velasco B, *et al.* Procedural and Short-Term Results With the New WATCHMAN FLX Left Atrial Appendage Occlusion Device. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13(23):2732-2741. doi:10.1016/j.jcin.2020.06.056

³⁰ Christina Paitazoglou *et al.* , The ALSTER-FLX Registry: 3-Month outcomes after left atrial appendage occlusion using a next-generation device, a matched-pair analysis to EWOLUTION, *Heart Rhythm*, 2022 Feb 16;S1547-5271(22)00134-5.

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 [IC _{95%}] p (supériorité)
Taux de perméabilité résiduelle évaluée par coroscanner à J45	71/105 (67,6%)	70/100 (70%)	0,97 [0,8-1,16] p=NS

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 (77% des patients implantés avec WATCHMAN FLX v.2 à partir d'octobre 2019) 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).

Objectif et méthode :

Il s'agit d'une étude de recueil prospectif, multicentrique, conçue pour évaluer la faisabilité précoce du dispositif **WATCHMAN FLX v.2** dans le cadre de sa mise préalable sur le marché.

Résultats :

Entre mars et juin 2019, 165 patients éligibles à une fermeture de l'AAG ont été inclus dans 12 centres en Europe.

À l'inclusion, les patients sont âgés en moyenne de 75,4±9 ans. Plus de deux-tiers sont des hommes (70,3%). Les scores CHA₂DS₂-VASc et HAS-BLED s'élèvent en moyenne à 4,4±1,4 et 3,5±1,2 respectivement. Parmi les patients, 128/165 (77,6%) ont une histoire de saignement majeur, 60/165 (36,3%) ont un antécédent d'AVC ou d'AIT. Au total, 128/165 (77,6%) patients ont une contre-indication à une anticoagulation orale à long terme.

Le taux de succès de la procédure est de 100%. Néanmoins, chez 3,6% des patients (6/165), le recours à un 2^{ème} dispositif WATCHMAN FLX a été nécessaire en raison d'un scellement incomplet de l'auricule avec le dispositif initial. La procédure a duré en moyenne 44,8±20,7min.

Les taux de complications péri-procédurales sont de 1,8% (comprenant 1 épanchement péricardique avec drainage percutané et 2 complications vasculaires majeures). Aucun décès ni migration du dispositif n'a été décrit en peri-procédural.

Au suivi médian de 57 jours (IQR 44-76), 147/165 (89%) des patients ont un suivi écho-cardiographique par ETO (82,3%), scanner (33,3%) ou les deux (16,3%). Une fuite péri-prothétique résiduelle ≥ 5mm et une thrombose de dispositif ont été mises en évidence chez 1 patient (0,8%) et 7 patients (4,7%) respectivement. Ces thromboses n'ont pas été associées à un événement cérébrovasculaire.

Au suivi médian de 55 jours (IQR 45-148), un patient a eu un AVC ischémique (0,8%).

Le traitement antithrombotique post-intervention est pour 63,6% des patients une bithérapie antiagrégante plaquettaire, 29,7% une monothérapie antiagrégante plaquettaire et 3,6% des anticoagulants oraux directs.

Commentaires : Les résultats descriptifs de cette étude portent sur WATCHMAN FLX v.2 disponible depuis 2019. Au regard de l'indication revendiquée, 77,6% ont une contre-indication à une anticoagulation au long cours. Toutefois, compte tenu de sa faible qualité méthodologique (absence de calcul d'échantillon, absence d'information sur l'inclusion consécutive des patients, faible effectif, suivi à court terme, absence d'un comité d'adjudication des événements cliniques et d'un comité de surveillance des événements indésirables indépendant...) ces résultats sont à interpréter avec prudence.

Paitazoglou et al. 2022³⁰

Objectif et méthode :

L'objectif de cette étude est de comparer les données du registre de recueil rétrospectif ALSTER-FLX (n=164) spécifique de **WATCHMAN FLX v.2** réalisé en Europe et portant sur des patients tout-venants à celles du registre de recueil prospectif EWOLUTION (n=1025) spécifique de WATCHMAN de 1^{ère} génération à 3 mois de suivi (comparaison sans méthode d'ajustement et comparaison faisant appel à la méthode des scores de propension).

La comparaison par scores de propension n'est pas rapportée car toutes les variables cliniques d'intérêt n'ont pas été prises en compte dans l'appariement et les résultats relatifs à l'analyse par score de propension sont difficilement exploitables. Les résultats à long terme du registre EWOLUTION ayant été précédemment décrits, seuls les résultats du registre ALSTER-FLX sont rapportés :

Résultats :

Entre mars 2019 et novembre 2020, 164 patients consécutifs ont été inclus dans 4 centres en Europe. Ils sont âgés en moyenne de 73,7±8,3 ans. Deux-tiers sont des hommes (60%). Les scores CHA₂DS₂-VASc et HAS-BLED s'élèvent en moyenne à 4,6±1,4 et 3,2±0,8 respectivement. Plus de 75% des patients ont un score CHA₂DS₂-VASc ≥4. Parmi les patients, 126/164 (77,4%) ont une histoire de saignement majeur et 56/164 (34%) ont un antécédent d'AVC.

Le taux de succès de la procédure est de 100% (164/164). Le nombre de recapture du dispositif s'élève à 1,04±1,9. En post-implantation, le taux de patients ayant un scellement complet de l'auricule évalué par ETO s'élève à 94% (154/164) et le taux de patients ayant une fuite résiduelle < 5mm s'élève à 6% (10/164). Concernant les complications péri-procédurales, 4/164 (2,4%) complications vasculaires et 1/164 (0,6%) saignement majeur sont rapportés. Aucune migration du dispositif ni effusion péricardique n'a été rapportée. Le traitement post-opératoire correspond à une bithérapie antiplaquettaire dans 93% des cas.

Au suivi moyen de 94±44 jours, 121/164 (74%) ont eu une ETO. Parmi ces patients, 3/121 (2,4%) ont eu une thrombose sur dispositif et des fuites résiduelles < 5mm ont été mises en évidence chez 12/121 (10%) des patients.

Commentaires : Seule la description des patients implantés avec WATCHMAN FLX v.2 est rapportée. Cette étude est de faible qualité méthodologique (faible effectif, suivi à court terme, indication d'implantation non rapportée, absence d'un comité d'adjudication des événements cliniques et d'un comité de surveillance des événements indésirables indépendant) et donc à interpréter avec prudence.

Étude post-inscription FLAAC 2 (protocole et rapports d'étude fournis)³¹ :

Dans son avis du 06/10/2015, 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 WATCHMAN FLX,*
- 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 étaient 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

³¹ 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 WATCHMAN)

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 attendue 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 23/12/2019³² 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 :

- 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 procédure³³.

Les 1053 patients inclus dans cette étude ont été implantés avec AMPLATZER AMULET LAAO (n=525), WATCHMAN ou **WATCHMAN FLX v.2** (n=528).

Parmi les 53 centres ouverts, 35 centres (66%) ont inclus des patients recevant le dispositif WATCHMAN ou **WATCHMAN FLX v.2** (21 CHU, 3 CHG, 11 centres privés). Le dispositif **WATCHMAN FLX v.2** a été implanté à partir de juin 2019.

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

Caractéristiques des patients	Total N=1053	WATCHMAN/ FLX n=528
Homme-n (%)	672 (63,8)	350 (66,3)
Age-Médiane (IQR)	79,7 (73,6-84,3)	79,8 (74,7-84,4)
Antécédent thromboembolique-n (%)	575 (54,6)	277 (52,5)
Antécédent hémorragique-n (%)	920 (87,4)	455 (86,2)
Score CHA ₂ DS ₂ -VASc, $\mu\pm$ E.T	4,8 $\pm$ 1,3	4,7 $\pm$ 1,3
Score CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 4 n (%)	887 (84,2)	436 (82,6)
Score HAS-BLED, $\mu\pm$ E.T	3,1 $\pm$ 1	3,1 $\pm$ 1,0

³² 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.

³³ 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)

Sur le plan rythmologique, 39,5% des patients étaient en rythme sinusal au moment de l'inclusion (43,5% pour WATCHMAN/WATCHMAN FLX v.2).

La proportion de patients répondant aux indications de la CNEDiMTS (contre-indication formelle aux anticoagulants et score CHA₂DS₂-VASc ≥ 4) s'élève à 817 patients (77,6%) dans la cohorte totale. Elle s'élève à 409 patients (77,5%) dans le sous-groupe WATCHMAN ou **WATCHMAN FLX** v.2.

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

Données techniques	Total N=1053	WATCHMAN/ FLX n=528
Intubation oro-trachéale-n (%)	736/995 (74%)	352/500 (70,4%)
Durée de l'intubation (min)	60 [50 ;78]	60 [45 ;76]
Durée de la procédure (ponction veineuse à l'ablation du cathéter) (min)	42 (30 ;60)	39 (28 ;56)
Échographie transoesophagienne-n (%)	962/1029 (93,5%)	489/518 (94,4%)
Échographie intracardiaque-n (%)	89/990 (9%)	40/503 (8%)
Nombre de recaptures, $\mu\pm$ E.T	0,6 $\pm$ 1,1	0,5 $\pm$ 1,0

Le taux de succès de la procédure parmi les 528 patients du sous-groupe WATCHMAN ou **WATCHMAN FLX** v.2 a été de 99,1% (523/528). Les 5 échecs d'implantation étaient liés à des difficultés d'abord veineux (n=1), un résultat de l'implantation du DM jugé non satisfaisant (n=2), la découverte d'un aspect hyperéchogène au fond de l'auricule en cours de procédure (n=1) ou des difficultés techniques (n=1).

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	WATCHMAN/FLX n=528
Post-procédural (ETT)		
Épanchement péricardique	55/934 (5,9%)	19/454 (4,2%)
Thrombus	2/820 (0,2%)	0/378 (0%)
Fuite péri-prothétique	20/829 (2,4%)	5/386 (1,3%)
M3		
Pourcentage d'occlusion de l'AG (ETO)	160/209 (76,6%)	106/136 (77,9%)
Fuite résiduelle (ETO)	28/194 (14,4%)	25/127 (19,7%)
M12		
Thrombose sur le versant atrial (ETO ou scanner)	36/739 (4,9%)	32/404 (7,9%)

Le suivi médian des patients était de 374 (IQR 52 ; 415) jours et 5 patients ont été perdus de vue dans la cohorte totale. Pour la cohorte WATCHMAN ou **WATCHMAN FLX** v.2, le suivi médian était de 369 jours (IQR 350 ;406) et 3 patients ont été considérés comme perdus de vue.

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

Critères cliniques à 1 an, % [IC95%]	Total N=1053	WATCHMAN/ FLX n=528
CJP combiné (AVC ischémiques, embolies systémiques, décès d'origine cardiovasculaire ou inexpliquée)	7,9 % [6,4 ; 9,8]	8,1% [6 ; 10,9]
Décès toutes causes	11,3% (133/1042) [9,5 ; 13,4]	11,8% (71/523) [9,3 ; 15]
Décès cardiovasculaires ou inexpliqués	6,0 % (64/1042) [4,7 ; 7,7]	6,3% (32/523) [4,4 ; 8,8]
Évènements thromboemboliques	3,1 % [2,2 ; 4,4]	3,1% [1,9 ; 5,1]
AVC ischémiques	2,3 % (24/1042) [1,5 ; 3,4]	2,3% (12/NR) [1,3 ; 4,1]
Embolies systémiques*	0,8 % (8/1042)	0,8% (4/523)
AIT*	0,4 % (4/1042)	0,6% (3/523)

* IC95% non renseigné

Par ailleurs, la fréquence de survenue de l'ensemble des évènements thromboemboliques (AVC, AIT, embolies systémiques) a été comparée à une cohorte historique de patients (disponible sous la forme de publication³⁴) 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 WATCHMAN, la réduction du risque relatif thromboembolique estimée après fermeture de l'AAG est de 66% par rapport au risque estimé dans la population (risque de base non rapporté dans le rapport).

En matière de tolérance :

- 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,
- 9,3% (49/528) des patients ont eu des complications liées au DM ou à la procédure à la fin du suivi dans le sous-groupe WATCHMAN ou **WATCHMAN FLX v.2**

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 WATCHMAN ou **WATCHMAN FLX v.2** correspondent à une embolisation du dispositif survenue de façon précoce chez 2 patients (0,4%). Le dispositif a été récupéré au lasso chez ces 2 patients. Un épanchement péricardique ayant nécessité un drainage a été réalisé chez 12 patients (1,9%). D'autre part, 3 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 :

- Une tamponnade post-procédure,
- Un patient décédé au cours de la nuit, les investigateurs évoquent la possibilité d'une fausse route,
- Un décès par inhalation dans un contexte de vomissements fécaloïdes.

L'intégralité des 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 **le chapitre 4.1.1.4 Événements indésirables**.

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

	Total N=1053	WATCHMAN/FLX n=528
--	--------------	--------------------

³⁴ 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.

Traitement antithrombotique-n (%)	Post-procédure N=1037	M6 N=812	1 an N=877	Post-procédure n=528	M6 n=411	1 an n=435
Anti-agrégant plaquettaire (AAP)						
– Monothérapie	535 (51,6%)	565 (69,6%)	569 (64,9%)	256 (49,1%)	289 (70,3%)	293 (67,4%)
– Bithérapie	288 (27,8%)	32 (3,9%)	20 (2,3%)	161 (30,9%)	16 (3,9%)	9 (2,1%)
– Non précisé	3 (0,3%)	4 (0,5%)	6 (0,7%)	1 (0,2%)	2 (0,5%)	2 (0,5%)
Anticoagulation seule	110 (10,6%)	36 (4,4%)	43 (4,9%)	61 (11,7%)	26 (6,3%)	22 (5,1%)
Anticoagulation associée à un ou deux AAP	35 (3,4%)	16 (2,0%)	13 (1,5%)	16 (3,1%)	7 (1,7%)	6 (1,4%)
Héparine associée à un ou deux AAP	15 (1,4%)	0 (0%)	2 (0,2%)	9 (1,7%)	0	1 (0,2%)
Héparine seule	10 (1%)	0 (0%)	2 (0,2%)	5 (1%)	0	2 (0,5%)
Aucun	41 (4%)	159 (19,6%)	222 (25,3%)	12 (2,3%)	71 (17,3%)	100 (23%)

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, WATCHMAN FLX v.2 et AMPLATZER AMULET LAAO entre le 23/08/2018 et le 23/12/2019. Sur les 1053 patients inclus, 528 ont été implantés avec le dispositif WATCHMAN ou WATCHMAN FLX v.2.

La population de la cohorte WATCHMAN était composée d'une majorité d'hommes (66,3%), âgée de 79,8 ans (maximum 84 ans) et caractérisée par un risque thrombo-embolique élevé, avec un score moyen CHA₂DS₂-VASC de 4,7±1,3. L'implantation a été considérée comme un succès chez 99,1% 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 8,1% IC_{95%} [6 ; 10,9%] 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 0,4% et un taux d'épanchement péricardique de 2,1% dont 0,9% ayant nécessité un drainage par voie chirurgicale. Le taux de mortalité liée à la procédure est de 0,6%. Le taux de décès toutes causes à 1 an est élevé (11,8%) et en lien avec une population dotée d'une forte comorbidité. Chez les 404 patients ayant eu une imagerie à M12 (ETO ou scanner), un thrombus sur le versant atrial du dispositif a été mis en évidence chez 32 patients (7,9%). Un surrisque embolique d'un facteur 8 est décrit dans le rapport [HR : 7,9 (2,7 ; 23,2). Il convient de noter que 2 des 35 centres regroupent plus de la moitié de ces cas de thromboses. Le traitement antithrombotique à chaque phase de suivi est bien décrit. Chez les 411 patients suivis 6 mois, 82,7% prennent un traitement antithrombotique correspondant dans la majorité des cas à une monothérapie antiplaquettaire (70,3%).

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 : 77,5% de patients en FA non-valvulaire avaient une contreindication au traitement anticoagulant et un score CHA₂DS₂-VASC ≥ 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,
- le ratio WATCHMAN/WATCHMAN FLX v.2 n'est pas renseigné,
- les données relatives à WATCHMAN/WATCHMAN FLX v.2 n'ont pas été différenciées en fonction de ces générations.

4.1.1.4 Événements indésirables

Recommandations de pratique clinique

Les dernières recommandations de pratique clinique de la Société Européenne de Cardiologie¹⁰ soulignent qu'un : « large registre européen a rapporté un taux élevé de succès d'implantation (98%) avec un taux acceptable de complications liées à la procédure s'élevant de 4% à 30 jours ». Il s'agit du registre EWOLUTION décrit ci-dessus et ayant évalué des patients implantés avec le dispositif WATCHMAN de 1^{ère} génération. « Néanmoins, la procédure d'implantation peut causer de graves complications (des taux élevés d'événements ont été rapportés dans des analyses en vie réelle comparativement aux études industrielles, identifiant possiblement des biais de publications) et l'embolisation de dispositif ne devrait pas être une constatation anodine ».

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 :

Événements 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]

Étude post-inscription FLAAC 2 :

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 le tableau ci-dessous :

Évènements indésirables-n (%)	≤J7 ou la sortie si >J7		J7 à la fin de l'étude	
	Total N=1053	WATCHMAN/FLX n=528	Total N=1053	WATCHMAN/FLX n=528
Épanchement péricardique drainé	21 [£] (2%)	11 (2,1%)	2 (0,2%)	1 (0,2%)
– Drainage chirurgical	– 8 (0,8%)	– 5 (0,9%)	– 1 (0,1%)	– 0
– Drainage percutané	– 13 (1,2%)	– 6 (1,1%)	– 1 (0,1%)	– 1 (0,2%)
Récidive d'épanchement péricardique avec un second drainage	0	0	2 (0,2%)	2 (0,2%)
Migration	5 ^{\$} (0,5%)	2 (0,4%)	0	0
– Récupération chirurgicale	– 2 (0,2%)	– 0		
– Récupération au lasso	– 1 (0,2%)	– 2 (0,4%)		
AVC ischémiques ou embolie systémique*	5 (0,5%)	1 (0,2%)	8 (0,8%)	6 (1,1%)
AIT*	1 (0,1%)	1 (0,2%)	0	0
Complication vasculaire et/ou hémorragique	44 (4,2%)	27 (5,1%)	0	0
Embolie gazeuse	3 (0,3%)	0	0	0
Syndrome confusionnel post-procédure	1 (0,1%)	0	0	0
Décès°	7 (0,7%)	3 (0,6%)	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 de 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 quatre décès dans la cohorte WATCHMAN est la suivante :

- En post-procédural : tamponnade post-procédure, décès au cours de la nuit (fausse route), décès par inhalation dans un contexte de vomissements fécaloïdes,
- Pendant la période de suivi : ischémie mésentérique chez un patient avec antécédent de thrombus sur le dispositif.

Matérovigilance

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur au niveau français et mondial :

- En France, sur la période de 2019 à 2021 : incidence 1,2%. Les occurrences les plus notables concernent des chirurgies (0,3%) dont des extractions chirurgicales secondaires à une embolisation du dispositif, des embolisations du dispositif (0,3%), des épanchements péricardiques (0,3%). Le taux

de décès lié à la procédure est de 0,06%. Les données de matériovigilance concernant le dispositif **WATCHMAN FLX v.2** enregistrées par l'ANSM sur la période de 2019 à 2022 font état de ces mêmes complications et sont compatibles avec celles transmises par le demandeur.

- Dans le Monde (dont la France), sur la période de 2016 à 2021 : incidence 0,9%. Les occurrences les plus notables concernent des thromboses tardives du dispositif (0,3%), des épanchements péricardiques (0,2%), des embolisations du dispositif (0,2%), des chirurgies (0,08%) et des décès (0,04%) dont la moitié est potentiellement liée au dispositif ou à la procédure.

4.1.1.5 Bilan des données

Au total,

La Commission a pris note que le laboratoire Boston a effectué, en mars 2016, un retrait volontaire du dispositif **WATCHMAN FLX** (version 1 initialement évaluée par la Commission en 2015), à la suite d'un taux élevé d'embolisations du dispositif rapportées au début de sa mise sur le marché. Par la suite, des modifications techniques ont été apportées au niveau du dessin de l'implant et de son système de fixation pour aboutir à la version 2 de **WATCHMAN FLX**, objet de cette demande de renouvellement d'inscription. Le laboratoire Boston déclare que « ce retrait a entraîné une re-certification du marquage CE obtenue le 28 février 2019 ».

Ont été retenues cinq registres non spécifiques portant sur **WATCHMAN** de 1^{ère} génération, une étude contrôlée randomisée comparant **AMPLATZER AMULET LAAO** à **WATCHMAN/WATCHMAN FLX v.2**, deux études préalables de mise sur le marché de **WATCHMAN FLX v.2** de faible niveau de preuve et une étude post-inscription demandée par la Commission en 2015 et décrivant les patients implantés avec les dispositifs **AMULET**, **WATCHMAN** et **WATCHMAN FLX v.2** en France entre 08/2018 et 12/2019.

L'étude contrôlée randomisée **SWISS APERO** ne montre pas de différence statistiquement significative entre **AMPLATZER AMULET LAAO** et **WATCHMAN/ WATCHMAN FLX v.2** 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 **WATCHMAN/ WATCHMAN FLX v.2** 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 les dispositifs de fermeture de la gamme **WATCHMAN** à savoir **WATCHMAN** de 1^{ère} génération et **WATCHMAN FLX v.2**, sans précision sur le nombre exact de ces générations implantées. Dans ce dernier, les résultats descriptifs relatifs au critère de jugement principal (AVC ischémiques, embolies systémiques et décès d'origine cardiovasculaire et inexpliquée) rapportent un taux de 8,1% IC95% [6 ;10,9%] 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 clairement 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 implanté.

Les données de matériovigilance relatives à **WATCHMAN FLX v. 2** disponibles depuis mars 2019 transmises par le demandeur font état principalement d'embolisations de l'implant 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 de WATCHMAN FLX 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 2020¹⁰ :

- 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 augmente 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%³⁵.

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

³⁵ 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

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 adaptée³⁶.

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**]^{11,10}

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 WATCHMAN FLX.

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 ischémiques³⁷. 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 risque³⁸. Le taux de mortalité après un AVC

³⁶ 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

³⁷ 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.

³⁸ 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

ischémique lié à une FA est de 30 % à 1 an^{39,40}. 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^{41,42}. Survenant chez moins de 1% des sujets de moins de 60 ans, elle est de 5 à 15% chez ceux de 80 ans et plus⁴³.

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 annuels. 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 français⁴⁴.

4.2.3 Impact

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

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Du fait de leur mode d'action, les dispositifs de fermeture transcutanée de l'AAG dont **WATCHMAN FLX** 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 **WATCHMAN FLX sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.**

³⁹Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. Med Clin North Am. 2008;92:17-40

⁴⁰Lloyd-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

⁴¹Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke. 1991 Aug;22(8):983-8.

⁴²Feinberg 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.

⁴³Benjamin 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.

⁴⁴Charlemagne 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

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 anticoagulants 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 2016⁴⁵.

IRM compatibilité

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

- champs magnétiques statiques de 3 Tesla ou 1,5 Tesla,
- champ de gradient spatial ≤ 2500 gauss/cm,
- produit de champ gradient spatial ≤ 37 T²/m,
- le débit d'absorption spécifique corporel maximal total sera limité à 2,0 W/kg pour une application continue d'énergie d'imagerie à résonnance magnétique de 15 minutes,
- scanner d'imagerie par résonnance magnétique en mode opératoire normal.

La compatibilité IRM de ce dispositif hors de ces conditions n'a pas été évaluée. La Commission recommande la mise en conformité des informations données au patient selon la réglementation en

⁴⁵Arrêté 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) [\[Lien\]](#)

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)⁴⁶.

6. Amélioration du Service rendu (ASR)

6.1 Comparateurs retenus

Dans l'indication retenue par la Commission pour le dispositif **WATCHMAN FLX**, 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 **WATCHMAN FLX** par rapport à un autre dispositif de fermeture de l'AAG en dernier recours chez les patients à haut risque thromboembolique 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 WATCHMAN FLX 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.

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 FA⁴⁷. Les experts estiment qu'environ 10% des patients présentent une contre-indication formelle et définitive aux anticoagulants oraux.

⁴⁶ Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDiMTS. HAS. 2021. [\[lien\]](#)

⁴⁷ 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.

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 patients⁶.

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.

Annexes

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

Référence	<i>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</i>
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 (1 ^{ère} génération et WATCHMAN FLX v.2) 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 consensus⁴⁸ 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 1^{ère} 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=4 ⁴⁹ , 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 1^{ère} 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 (coroscanner) à J45 post-implantation ⁵⁰
Critères de jugement	Critères de jugement secondaires :

⁴⁸ 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.

⁴⁹ CHRU Hôpital Jean Minjot à Besançon ; Hôpital cardiologique Haut Lévêque à Pessac ; Hôpitaux Henri-Mondor à Créteil ; CHU de Rouen

⁵⁰ 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 – Événements 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'événements de 50% dans le groupe WATCHMAN et 30% dans le groupe AMULET – Réduction du risque relatif de 40% – Puissance $(1-\beta) = 80\%$ – Risque $\alpha = 5\%$
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 réalisées 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/m ²)	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 CHA ₂ DS ₂ -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] <i>p supériorité =NS</i>

Résultats inhérents
aux critères de juge-
ment 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/cm ²	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 plus large que celle revendiquée – Population sélectionnée (48% de patients exclus)		