

**COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE****AVIS DE LA CNEDiMTS**

16 juillet 2019

Faisant suite à l'examen du 04/06/2019, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 18/06/2019.

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 16/07/2019. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 16/07/2019

CONCLUSIONS

NAVVUS CATHETER, système à échange rapide de mesure de la fraction du flux de réserve coronarien (FFR)

Demandeur : ACIST EUROPE (France)

Fabricant : ACIST Medical Systems Inc (USA)

Modèle : NAVVUS CATHETER, réf. 014667

Indication revendiquée :	Mesure du flux de réserve coronarien [FFR] au cours d'une artériographie coronaire, en situation de coronaropathie stable, en cas de lésions pluritronculaires ou en cas de lésion monotrunculaire avec une sténose intermédiaire, lorsque les tests d'ischémie myocardiques préalables n'ont pas été contributifs ou ont été contre-indiqués.
Service Attendu (SA) :	Insuffisant Les données disponibles ne permettent pas d'établir l'intérêt de NAVVUS CATHETER.

Données analysées :	<u>Données spécifiques</u> L'étude IMPACT est un essai contrôlé randomisé en cross-over dont l'objectif était d'analyser l'impact en termes hémodynamiques de NAVVUS comparé au cathéter COMBOWIRE. Trente-deux patients (28 analysés) ayant au moins une sténose de diamètre $\geq 2,5$ mm évalué visuellement et nécessitant une évaluation physiologique ont été inclus. L'étude ACIST-FFR est une étude prospective comparative ouverte multicentrique (11 centres) non randomisée dont l'objectif principal était
---------------------	--

d'évaluer les éventuelles différences de mesure de la FFR entre NAVVUS et des systèmes « standard » (modèles non précisés). Deux cent vingt patients ayant des lésions coronaires intermédiaires de novo avec un diamètre de référence évalué par l'opérateur $\geq 2,25$ mm nécessitant une mesure FFR ont été inclus.

L'étude Pouillot et al. 2018 est une étude prospective ouverte monocentrique ayant pour objectif d'évaluer l'impact hémodynamique et clinique de la mesure de la FFR par NAVVUS (77 patients analysés).

L'étude Menon et al. 2015 est une étude prospective ouverte multicentrique, non randomisée comparant l'efficacité et la sécurité de NAVVUS au fil-guide CERTUS (version 6, 7 ou 8). Cinquante-huit patients ayant une sténose de sévérité intermédiaire localisée dans un vaisseau coronaire natif $>2,5$ mm et un flux TIMI 3 ont été inclus (50 analysées).

L'étude CONTRact (Masdjedi et al. 2017) est une étude médico-économique monocentrique dont l'objectif était d'évaluer si l'utilisation de NAVVUS en vie réelle était associée à une diminution de volume de produit de contraste utilisé, de rayonnement par rapport aux guides de FFR conventionnels.

L'étude Seligman et al. 2019 est une méta-analyse ayant pour objectif d'évaluer la corrélation des estimations de FFR réalisées avec le microcathéter NAVVUS et différents guides classiques de mesure de la FFR. La recherche était limitée aux études parues dans des revues avec comité de lecture entre mai 2000 et mai 2018 et rapportant des résultats au niveau de lésions sous forme de nuage de points.

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELE ET REFERENCE

NAVVIS CATHETER, référence 014667

01.2. CONDITIONNEMENT

Emballage unitaire stérile. Chaque unité de conditionnement contient un cathéter à usage unique, une gaine spirale et un stylet monorail.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

La demande d'inscription concerne l'indication suivante : « Mesure du flux de réserve coronarien [FFR] au cours d'une artériographie coronaire, en situation de coronaropathie stable, en cas de lésions pluritrunculaires ou en cas de lésion monotrunculaire avec une sténose intermédiaire, lorsque les tests d'ischémie myocardiques préalables n'ont pas été contributifs ou ont été contre-indiqués ».

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué par le demandeur est « Les autres guides de mesure de la fraction du flux de réserve coronarien (FFR). »

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du dispositif NAVVIS CATHETER.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Dispositif Médical de classe III, certification par BSI (0086), Royaume-Uni.

03.2. DESCRIPTION

NAVVIS CATHETER est un micro-cathéter monorail, équipé d'un capteur optique de pression, destiné à être utilisé avec un fil-guide coronaire standard de diamètre 0,014". NAVVIS CATHETER se positionne sur un guide de 0,014", pour des dimensions totales au niveau du senseur de 0,027"×0,036" et de 0,020"×0,025" au niveau de la lésion cible, soit un encombrement estimé comparable à celui d'un guide circulaire de 0,022".

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Le micro-cathéter NAVVIS CATHETER permet l'estimation de la FFR par mesure de la pression en aval de la sténose et au niveau de l'aorte, au cours d'une artériographie coronaire.

03.4. ACTE ASSOCIE

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM), l'acte associé est référencé à la subdivision 18.02.04.02 « Autres gestes complémentaires diagnostiques sur l'appareil circulatoire » : *DDQF202 : Mesure du flux de réserve coronarien [FFR] au cours d'une artériographie coronaire.*

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES

Les données non spécifiques suivantes ont été analysées par la CNEDiM TS :

Etude FAME I

FAME I a été réalisée sur une population en angor stable ou infarctus de plus de 5 jours (sténose pluritronculaire ≥ 50 % de diamètre dans au moins deux des trois coronaires majeures avec indication d'angioplastie par stent actif). L'objectif principal de cette étude contrôlée randomisée était de comparer le devenir clinique des patients après une stratégie thérapeutique d'angioplastie avec stent actif indiquée après mesure de la FFR *versus* une stratégie fondée sur le résultat de coronarographie seule sans mesure de FFR.

L'étude FAME I a porté sur 1 005 patients suivis jusqu'à 2 ans ; elle est considérée comme pivot pour la technique de FFR par plusieurs institutions (AHRQ¹, NICE²) et sociétés savantes (ACP 2012, ACCF 2012 et 2013, ESC 2013, ACC 2014, ESC-EACTS 2014).

Dans son évaluation de l'acte, la HAS a noté en 2015 qu'à un an de suivi une différence significative entre les deux groupes randomisés a été obtenue pour le critère principal (critère composite incluant la survenue d'événements cardiaques graves) en faveur du groupe avec angioplastie guidée par FFR. Il n'y avait pas de différence significative pour les composantes individuelles de ce critère principal. A deux ans de suivi, ni le critère composite, ni ses composantes ne différaient significativement entre les deux groupes, excepté pour la survenue d'infarctus du myocarde (moindre dans le groupe avec mesure de FFR). La mesure de FFR n'a pas allongé significativement la durée de coronarographie mais a conduit à consommer davantage de produits de contraste.

Au total, l'essai FAME I et son suivi à deux ans ont été jugés en faveur de la mesure de FFR pour guider l'indication de pose de stent actif, chez des patients avec sténoses pluritronculaires > 50 % (sans sténose du tronc de la coronaire gauche), le bénéfice étant une réduction des événements cardiaques graves pour le suivi à moyen terme (1 an). Le score SYNTAX moyen était de $14,5 \pm 8$. Le suivi à 5 ans publié en 2015 de l'étude FAME I³ concerne 865 patients (140 patients perdus de vue dont 67 du groupe contrôle et 73 du groupe FFR, $p=0,70$) :

¹ Agency for Healthcare Research and Quality. Intravascular diagnostic procedures and imaging techniques versus angiography alone in coronary artery stenting: comparative effectiveness review. Comparative effectiveness review number 104. Rockville: AHRQ; 2013.

² National Institute for Health and Care Excellence. The PressureWire fractional flow reserve measurement system for coronary artery disease. Medtech innovation briefing. London: NICE; 2014.

³ Van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PA, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. Lancet 2015 Nov 7; 386 (10006):1853-60

Résultats à 5 ans	Groupe FFR (N=509)	Groupe contrôle (N=496)	p
Evènements cardiaques majeurs	143	154	NS
Mortalité toutes causes	44 (9%)	49 (10%)	NS
Survenue d'un infarctus du myocarde	49 (10%)	60 (12%)	NS
Mortalité cardiaque ou infarctus	66 (13%)	78 (16%)	NS
Revascularisation	92 (18%)	101 (20%)	NS
Nombre moyen de stents	1,9 ± 1,3	2,7 ± 1,2	<0,001

Les données après 5 ans de suivi sont cohérentes avec l'objectif principal de la FFR, consistant à éviter des angioplasties inutiles, sans montrer de différence sur les autres critères.

Etude FUTURE

L'essai randomisé multicentrique français FUTURE, débuté en 2013 et réalisé en partie avec les dispositifs PRESSUREWIRE, avait pour objectif d'apporter des résultats sur la place précise de la mesure de FFR dans la stratégie thérapeutique des coronaropathies stables (angioplasties et pontages coronariens). En raison d'un excès de mortalité dans le groupe assigné à la mesure de la FFR, l'arrêt prématuré des inclusions dans ce PHRC a été effectué sur décision du comité de surveillance, après le recrutement de 936 patients. Les premiers résultats consécutifs à cet arrêt ont fait l'objet d'une présentation à l'AHA le 15/11/2016⁴. Le taux de mortalité toute cause confondue lors de l'analyse intermédiaire était de 2% dans le groupe contrôle et de 4% dans le groupe FFR, correspondant à un risque multiplié par 2,39 (statistiquement significatif). La majorité de ces décès (72%) étaient d'origine cardiovasculaire sans être imputés à la procédure car survenant le plus souvent un à deux mois après la randomisation. Les promoteurs ont noté que les patients inclus avaient un score SYNTAX moyen relativement élevé, de 18 ± 8 dans le groupe contrôle et de 19 ± 8 dans le groupe FFR.

Autres études

Lors de l'évaluation de l'acte, la HAS a retenu une étude randomisée (FAMOUS-NSTEMI⁵, non concluante en termes d'efficacité) concernant les patients souffrant d'un infarctus NSTEMI⁶.

L'essai DEFER⁷, qui concernait des patients en angor stable avec sténose monotronculaire ≥ 50 % suivis cinq ans, a montré qu'en cas de lésion non ischémiant d'après le résultat de FFR ≥ 0,75, une angioplastie par stent nu, *versus* traitement médical seul avec angioplastie différée, n'aboutissait pas à une diminution de survenue des évènements cardiaques graves.

L'étude partiellement randomisée FAME II⁸ et son extension à deux ans⁹ de suivi concernait des patients en angor stable ou asymptomatiques, avec sténose monotronculaire ou bitronculaire ou tritronculaire (sauf tronc de la coronaire gauche). Elle a montré qu'en cas de lésion ischémiant d'après le résultat de FFR ≤ 0,80, une angioplastie initiale par stent actif, *versus* traitement médical seul, était associée à une diminution de survenue des évènements cardiaques graves. Cependant les composantes individuelles de ce critère principal, montraient que la différence finale résultait d'une différence portant sur les revascularisations

⁴ <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2016/11/10/15/56/mon-1145amet-future-real-world-comparison-of-ffr-guided-management-aha-2016>

⁵ Layland J, Oldroyd KG, Curzen N, *et al.* Fractional flow reserve vs. angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-segment elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation FAMOUS-NSTEMI randomized trial. *Eur Heart J* 2015;36(2):100-11.

⁶ NSTEMI : Infarctus myocardique sans sus-décalage du segment ST

⁷ Pijls NHJ, van Schaardenburgh P, Manoharan G, *et al.* Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(21):2105-11.

⁸ De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B *et al.* Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012;367(11):991-1001.

⁹ De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, *et al.* Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2014;371(13):1208-17.

coronaires (plus fréquentes dans le groupe traitement médical) ; la mortalité toute cause et la survenue d'infarctus myocardiques ne différaient pas entre les deux groupes randomisés.

En 2015 la HAS¹⁰ a émis les conclusions suivantes sur la sécurité de la mesure de la FFR :

- La mesure de la FFR fait peu augmenter la dose d'irradiation utilisée, par patient, par rapport à la coronarographie effectuée juste avant, d'après une étude belge de faible effectif (200 patients inclus) réalisée dans un centre pratiquant plus de 1 000 mesures de FFR par an¹¹. La mesure de FFR soit allonge un peu la durée de procédure par rapport à celle de la coronarographie, notamment en cas de mesure de FFR dans trois lésions, en comparant les patients avant et après mesures de FFR, soit ne modifie pas la durée de procédure en comparant deux groupes de patients (ceux avec mesure de FFR et ceux sans mesure de FFR)¹².
- Le volume de produit de contraste utilisé lors d'une coronarographie avec mesure de FFR a été trouvé soit un peu augmenté (volume supplémentaire compris entre 30 et 90 ml, médiane = 50 ml) en comparant les patients avant et après mesures de FFR, soit plus faible qu'en cas de coronarographie seule en comparant deux groupes de patients (ceux avec mesure de FFR et ceux sans mesure de FFR).
- Dans les essais randomisés, les complications procédurales attribuées à la mesure de FFR s'observent surtout en cas de STEMI (2,6 %)¹³ et NSTEMI (0,6 %)¹⁴. Les risques liés à l'administration d'adénosine sont connus. Toutefois, des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou une insuffisance cardiaque sévère constituent des précautions d'emploi, avec un risque accru d'hypotension artérielle sévère.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Un argumentaire d'équivalence technique par rapport aux guides déjà examinés par la Commission (cf. tableau ci-dessous), 1 étude contrôlée randomisée et 4 études contrôlées prospectives (soit 5 études publiées spécifiques à NAVVUS) sont fournis. Une méta-analyse a été identifiée.

*Comparaison des caractéristiques techniques
des guides FFR Navvus, PressureWire et Verrata / Verrata Plus*

Caractéristiques	Acist Navvus / système Acist RXi	St. Jude Medical PressureWire	Volcano Verrata, Verrata Plus
Diamètre	0,020"×0,025" (0,027"×0,036") *	0,014"	0,014"
Longueur totale	150 cm	175 cm	185 cm ou 300 cm
Longueur de la partie flexible du guide	26 cm	31 cm	30 cm
Longueur de l'extrémité distale	Non applicable / système d'échange rapide **	3 cm	3 cm
Forme de l'extrémité distale	Droite	Droite	Droite et en J
Revêtement	PTFE (lumière interne) / PTFE (proximal)	Hydrophile (distal)/ PTFE (proximal)	Hydrophile (GlyDx)/ PTFE (proximal)

¹⁰ Mesure de la fraction du flux de réserve coronarien FFR lors d'une coronarographie. HAS, 04/2015, www.has-sante.fr

¹¹ Ntalianis A, Trana C, Muller O, Mangiacapra F, Peace A, De Backer C, *et al.* Effective radiation dose, time, and contrast medium to measure fractional flow reserve. JACC Cardiovasc Interv 2010;3(8):821-7.

¹² Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, *et al.* Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. N Engl J Med 2009;360(3):213-24.

¹³ Layland J, Oldroyd KG, Curzen N, Sood A, Balachandran K, Das R, *et al.* Fractional flow reserve vs. angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-segment elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation FAMOUS-NSTEMI randomized trial. Eur Heart J 2015;36(2):100-11.

¹⁴ Layland J, Oldroyd KG, Curzen N, Sood A, Balachandran K, Das R, *et al.* Fractional flow reserve vs. angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-segment elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation FAMOUS-NSTEMI randomized trial. Eur Heart J 2015;36(2):100-11.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Modalité de mesure de pression	Détection optique	Transducteur piézo-électrique	Transducteur piézo-électrique
Gammes de mesure de pression	- 30 à + 300 mmHg	- 30 à + 300 mmHg	- 30 à + 300 mmHg
Précision de la mesure de pression	± 1mmHg plus ± 3% à la lecture	± 1mmHg plus ± 3% à la lecture	De -30 à +100 mmHg : ± 3 mmHg De +100 à +300 mmHg : ± 3%
Dérive du zéro	< 7 mmHg / h	< 7mm Hg / h	< 5 mm Hg / 10 min

* *Navvus catheter se positionne sur un guide de 0,014", pour des dimensions totales au niveau du senseur de 0,027"×0,036" et de 0,020"×0,025" au niveau de la lésion cible, soit un encombrement estimé comparable à celui d'un guide circulaire de 0,022".*

** *Le capteur est situé à 5 mm de l'extrémité distale du microcathéter NAVVUS.*

Etude IMPACT

L'étude contrôlée randomisée en cross-over IMPACT¹⁵ (Wijntjens et al. 2016, cf. annexe) avait pour objectif d'analyser l'impact en termes hémodynamiques de NAVVUS utilisé avec COMBOWIRE (cathéter de 0,014") comparé à COMBOWIRE utilisé seul. L'étude a inclus 32 patients (28 analysés) ayant au moins une sténose de diamètre ≥ 2,5 mm évalué visuellement et nécessitant une évaluation physiologique.

Le critère de jugement principal était la différence d'indice HSR de résistance de la sténose en hypérémie (mesure par microcathéter et par fil guide COMBOWIRE). La randomisation concernait l'ordre de lecture : COMBOWIRE / NAVVUS ou NAVVUS / COMBOWIRE.

Résultats

Quatre patients ont été exclus de l'analyse, dont 2 pour impossibilité de franchir la sténose avec NAVVUS, un pour incompatibilité entre NAVVUS et le fil guide et un cas d'absence de donnée adéquate sur la vitesse du flux coronaire.

COMBOWIRE seul (n=28)	NAVVUS + COMBOWIRE (n=28)	p
0,37 ± 0,19	0,48 ± 0,26	p<0,001

Commentaires

L'étude a comme principales limites méthodologiques : le nombre limité de patients, les caractéristiques des patients à l'inclusion dans chaque groupe non rapportées et l'absence de calcul du nombre de sujets nécessaires.

Etude ACIST-FFR

L'étude ACIST-FFR¹⁶ (Fearon et al. 2017) est une étude prospective comparative ouverte multicentrique (11 centres) non randomisée dont l'objectif principal était d'évaluer les éventuelles différences de mesure de la FFR entre NAVVUS et des systèmes « standard » (Abbott Vascular ou Philips Healthcare, modèles non précisés). Les critères d'inclusion concernaient des lésions coronaires intermédiaires de novo avec un diamètre de référence évalué par l'opérateur ≥ 2,25 mm, nécessitant une mesure FFR.

Résultats

Cette étude a inclus 245 patients dont 13 ont été exclus pour absence de mesure de la FFR, 9 pour absence de vérification de la dérive du zéro, et 13 pour échec de la mesure de FFR (dysfonctionnement ou impossibilité de franchir la sténose).

¹⁵ Wijntjens, G.W., van de Hoef, T.P., Kraak, R.P. et al. The IMPACT study (influence of sensor-equipped microcatheters on coronary hemodynamics and the accuracy of physiological indices of functional stenosis severity). *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 2016 9(12), e004645

¹⁶ Fearon WF, Chambers JW, Seto AH, Sarembock IJ, Raveendran G, Sakarovich et al. ACIST-FFR Study Investigators. ACIST-FFR Study (Assessment of Catheter-Based Interrogation and Standard Techniques for Fractional Flow Reserve Measurement). *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10(12), e005905

La mesure de la FFR a été réalisée avec les deux méthodes chez 210 patients. Après exclusion de 41 patients pour des tracés de pression jugés inutilisables, 169 ont été analysés. La mesure moyenne de la FFR obtenue avec NAVVUS était de 0,81 versus 0,83 avec les guides standard ($p < 0,001$). Les mesures de la FFR étaient en moyenne inférieures de 0,022 points avec NAVVUS (IC95% -0,029 à -0,015). Le désaccord entre valeurs mesurées par les deux méthodes avait une conséquence en termes diagnostique dans 3% des cas (5 patients), compte tenu des critères de décision utilisés pour la revascularisation (mesure par fil-guide $> 0,80$ et mesure par NAVVUS $< 0,75$). Le taux de succès de la procédure était de 98,7% avec les file-guides et de 95% avec NAVVUS.

Commentaires

Les principales limites méthodologiques de l'étude sont l'absence de randomisation des mesures et de calcul de nombre de sujets nécessaires.

Etude Pouillot et al. 2018

L'étude Pouillot et al. 2018¹⁷ est une étude prospective ouverte monocentrique ayant pour objectif d'évaluer l'impact hémodynamique et clinique de la mesure de la FFR par NAVVUS. Une première mesure « FFRw » était réalisée par un guide St Jude Medical seul (modèle non précisé), suivie d'une mesure « FFRmc » par NAVVUS au même endroit et enfin une mesure « FFRmc-w » réalisée par le guide avec NAVVUS en place.

Une première mesure (FFRw) était réalisée par un guide St Jude Medical seul (modèle non précisé), suivie d'une mesure par NAVVUS (FFRmc) au même endroit et enfin une mesure par le guide avec NAVVUS en place (FFRmc-w).

Résultats

L'étude a inclus 99 patients consécutifs (123 lésions) dont 77 (88 lésions) ont été jugés éligibles. Au total 22 patients et 35 lésions ont été exclus :

- 8 patients / 15 lésions pour échec de franchissement de lésion par NAVVUS,
- 1 patient / 1 lésion pour dysfonctionnement NAVVUS,
- 1 patient / 1 lésion pour dysfonctionnement du guide de référence,
- 1 lésion pour échec de repositionnement du guide de référence après 1^{ère} mesure,
- 1 patient / 2 lésions pour problème de dérive du zéro avec guide de référence,
- 11 patients / 15 lésions pour violation de protocole (absence de correction de la dérive du zéro de NAVVUS).

Pour les 88 lésions analysées, les moyennes de FFR mesurées avec le guide de référence étaient significativement plus élevées en comparaison de celles obtenues avec NAVVUS : FFRw ($0,831 \pm 0,07$) vs. FFRmc ($0,797 \pm 0,10$; $p = 0,012$) et vs. FFRmc-w ($0,796 \pm 0,096$; $p = 0,008$). Les mesures FFRmc et FFRw-mc n'étaient pas significativement différentes.

		p / FFRmc	p / FFRmc-w
FFRw	$0,831 \pm 0,07$	0,008	0,012
FFRmc	$0,797 \pm 0,10$	-	NS
FFRmc-w	$0,796 \pm 0,096$	NS	-

Les auteurs en concluent que la mesure par NAVVUS aboutit à surestimer la gravité de la sténose. Avec un seuil de décision fixé à une valeur de FFR de 0,80 la revascularisation aurait été décidée à tort pour 20/88 lésions et 18/77 patients (soit 23% dans les deux cas).

L'absence de randomisation des mesures et le nombre limité de patients constituent les principales limites méthodologiques.

¹⁷ Pouillot C, Fournier S, Glasenapp J, Rambaud G, Bougrini K, et al. Pressure wire versus microcatheter for FFR measurement: a head-to-head comparison. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*, 2018 10(1), 25-26.

Etude Menon et al. 2015

L'étude Menon et al. 2015¹⁸ est une étude prospective ouverte multicentrique, non randomisée, qui a comparé l'efficacité et la sécurité de NAVVUS au fil-guide CERTUS (version 6, 7 ou 8), sur des patients admis pour angiographie coronaire. Les patients avec une sténose de sévérité intermédiaire pouvaient être inclus dans l'étude, à condition qu'elle soit localisée dans un vaisseau coronaire natif > 2,5 mm et un flux TIMI 3. Les critères de jugement comprenaient la mesure de la FFR et la dérive des mesures. Chaque patient était son propre témoin.

Résultats

L'étude a inclus 58 patients dont 50 ont été analysés (52 lésions). Huit patients ont été exclus de l'analyse dont 4 cas de non franchissement de la lésion, un cas de guide endommagé (lésion tortueuse), un cas d'échec de la mesure à la fois avec CERTUS et NAVVUS, un cas d'erreur lié à la console Navvus et un patient intolérant à l'adénosine. La mesure de la FFR était en moyenne de $0,79 \pm 0,12$ avec NAVVUS et de $0,81 \pm 0,11$ avec CERTUS. La corrélation entre les mesures a été jugée bonne ($r = 0,87$).

Commentaires

Les principales limites méthodologiques de l'étude concernent le nombre limité de patients, l'absence de randomisation, la description incomplète des caractéristiques des patients.

Etude CONTRACT

L'étude CONTRAct¹⁹ (Masdjedi et al. 2017) est une étude médico-économique monocentrique qui avait pour objectif de vérifier si l'utilisation de NAVVUS CATHETER était associée, en vie réelle et par rapport aux guides « standard » (CERTUS, AERIS, PRIMEWIRE PRESTIGE ou COMBOWIRE XT), à une diminution de volume de produit de contraste utilisé, de rayonnement ou de coût global (critères principaux).

Résultats

L'étude a inclus 238 patients dont 97 diagnostiqués avec le système NAVVUS. Aucune différence significative entre les deux groupes n'a été mise en évidence, ni sur les critères principaux ni en termes de durée d'intervention. Il n'y a eu aucune complication liée aux procédures. Le taux d'échec de la procédure était de 15,5% dans le groupe NAVVUS et de 3,5% dans le groupe contrôle.

	NAVVUS (n=82)	Guide standard (n=136)	p
Volume total de produit de contraste	50 ± 77ml	147 ± 79ml	NS
Quantité de rayonnement	6200 ± 4601 centiG*cm ²	5076 ± 4655 centiG*cm ²	NS
Durée de la procédure	72 ± 26 min	73 ± 40 min	NS
Taux d'échec	15,5%	3,5%	NS

Commentaires

L'étude comporte de nombreuses limitations méthodologiques, dont l'absence de randomisation et de contrôle de la mesure à l'aide des deux guides.

Etude Seligman et al. 2019

L'étude Seligman et al. 2019²⁰ est une méta-analyse ayant pour objectif d'évaluer la corrélation des estimations de FFR réalisées avec le microcathéter NAVVUS et différents

¹⁸ Menon, M., Jaffe, W., Watson, T., and Webster, M. Assessment of coronary fractional flow reserve using a monorail pressure catheter: the first-in-human ACCESSNZ trial. *EuroIntervention* 2015, 11, 257–263.

¹⁹ Masdjedi K, Van Mieghem NM, Diletti R, van Geuns RJ, de Jaegere P, Regar E et al. Navvus FFR to reduce CONTRAst, Cost and radiaTion (CONTRACT); insights from a single-centre clinical and economical evaluation with the RXi Rapid-Exchange FFR device. *International journal of cardiology*, 2017, 233, 80-84

²⁰ Seligman H, Shun-Shin MJ, Vasireddy A, Cook C., Ahmad YY, Howard J et al, Fractional flow reserve derived from microcatheters versus standard pressure wires: a stenosis-level meta-analysis. *Open Heart*, 2019, 6(1), e000971.

guides classiques de mesure de la FFR. La recherche était limitée aux études parues dans des revues avec comité de lecture entre mai 2000 et mai 2018 et rapportant des résultats au niveau de lésions sous forme de nuage de points.

Résultats

Les auteurs ont identifié 10 études et retenu 6 articles (Fearon et al, Ali et al²¹, Menon et al, Pouillot et al, Wijntens et al, Diletti et al²²), soit un total de 413 patients et 440 lésions étudiées. Les risques de biais ont été jugés faibles pour les cinq premières publications et incertains pour l'étude Diletti et al.

La méta-analyse constate une sous-estimation moyenne de la FFR de 0,029 unités lors de la mesure par NAVVUS. En l'absence de prise en compte d'une correction (seuil de décision maintenu à 0,80) il en résultait une modification de classification de la lésion dans 23% des cas, modifiant la décision de revascularisation.

La dérive du zéro était comparable pour les deux techniques. Le taux d'échec global était de 7,1% dans le groupe NAVVUS et de 2% dans le groupe guides classiques.

La méthodologie de la méta-analyse est adaptée aux objectifs. Ses principales limites sont liées à la méthodologie des études retenues (réalisées en ouvert) et à l'extrapolation des données originales à partir des nuages de points.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Le demandeur indique que [REDACTED] guides NAVVUS ont été utilisés en Europe de début 2016 à fin 2018, dont [REDACTED] en France.

En termes de matériovigilance, 83 réclamations qualité (sans impact clinique) ont été rapportées, dont :

- 20 microcathéters endommagés;
- 54 microcathéters inactifs après branchement ;
- 4 cas d'absence de détection de pression ;
- 3 cas de problème de dérive du zéro ;
- 1 cas d'impossibilité de normaliser/maintenir la pression ;
- 1 cas de revêtement protecteur du microcathéter endommagé.

Au total, cinq études contrôlées (dont une est également randomisée) spécifiques à NAVVUS CATHETER ont été fournies par le demandeur. Une revue de la littérature avec méta analyse a également été identifiée. Ces études signalent un risque de surestimation de la gravité de la sténose par NAVVUS CATHETER (susceptible de provoquer des décisions de revascularisation à tort), et un plus grand risque d'échec de la procédure, lié à l'encombrement du dispositif NAVVUS CATHETER.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE DIAGNOSTIQUE

Quatre stratégies thérapeutiques pour les patients en situation d'angor stable ont été identifiées par la HAS en 2015 :

- traitement médical seul associant des modifications hygiéno-diététiques (arrêt du tabac, activité physique, régime pour perdre du poids en cas d'obésité ou d'excès pondéral) et des médicaments agissant sur les facteurs de risque cardiovasculaire (statines, antidiabétiques, antihypertenseurs), sur les symptômes d'angor (bêtabloquants,

²¹ Ali ZA, Parviz Y, Brinkman M, et al. Pressure wire compared to microcatheter sensing for coronary fractional flow reserve: the perform study. *EuroIntervention* 2018;14:e459–66.

²² Diletti R, Van Mieghem NM, Valgimigli M, Karanasos A, Everaert BR, Daemen J et al. Rapid exchange ultra-thin microcatheter using fibre-optic sensing technology for measurement of intracoronary fractional flow reserve. *EuroIntervention*, 2015 11(4), 428-432.

calcibloqueurs, ivabradine) et sur le risque de thrombose artérielle (antiagrégants plaquettaires) ;

- traitement médical plus revascularisation par angioplastie coronaire, technique interventionnelle percutanée non chirurgicale, consistant à faire disparaître la sténose à l'aide d'un ballonnet puis à étayer la paroi artérielle en implantant une prothèse (stent nu ou stent actif libérant localement un principe actif) ;
- traitement médical plus revascularisation par pontages coronaires, traitement chirurgical court-circuitant les artères coronaires sièges de sténoses significatives ;
- plus rarement, traitement hybride associant traitement médical, angioplasties et pontages coronaires.

D'après les recommandations de l'ESC de 2013 concernant la prise en charge de l'angor stable²³, une revascularisation (par angioplastie ou pontage) associée au traitement médical est à proposer en cas d'échec du traitement médical sur les symptômes pour les patients à faible risque de mortalité (risque < 1 % par an), ou d'emblée si le risque de mortalité égale ou dépasse 3 % par an. Elle est à discuter, *versus* traitement médical seul, en cas de risque de mortalité supérieur ou égal à 1 % et inférieur à 3 %, en tenant compte des préférences du patient.

Le choix du mode de revascularisation (angioplastie ou pontages) dépend du nombre de lésions, de leurs sièges et aussi des comorbidités associées (notamment diabète, présence ou absence de contre-indications à une anesthésie générale). Les cas difficiles doivent être discutés en réunion pluridisciplinaire. Néanmoins, l'ESC/EACTS ont émis des recommandations précises d'indications et de mode de revascularisation coronaire pour un grand nombre de situations, y compris pour des populations particulières (insuffisants cardiaques, insuffisants rénaux, diabétiques, patients en arythmie, patients nécessitant un remplacement valvulaire, patients avec artérite périphérique associée, patients avec sténose carotidienne associée...) en 2010²⁴.

Les recommandations thérapeutiques de l'*American College of Physicians* (ACP) de 2012 portant sur les coronaropathies chroniques²⁵ proposent un algorithme pour les différentes composantes du traitement médical, mais pas pour les indications ni pour les modalités de revascularisation coronaire, laissées à l'appréciation des équipes médico-chirurgicales (*Heart Team*).

Les recommandations nord-américaines de 2014 limitées aux angioplasties coronaires en situation stable et en syndrome coronarien aigu²⁶ ne proposent pas de tableau décisionnel thérapeutique. Concernant les patients pluritronculaires à haut risque et score SYNTAX élevé (>32), les recommandations 2014 de l'ESC/EACTS²⁷ préconisent la revascularisation par pontage.

²³ European Society of Cardiology, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, *et al.* 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013.

²⁴ European Society of Cardiology, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions, Wijns W, Kolh P, Danchin N, *et al.* Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2010;31(20):2501-55.

²⁵ American College of Physicians, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society of Thoracic Surgeons, *et al.* Diagnosis of Stable Ischemic Heart Disease: Summary of a Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians/American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association/American Association for Thoracic Surgery/Preventive Cardiovascular Nurses Association/ Society of Thoracic Surgeons. Ann Intern Med 2012;157(10):729-34.

²⁶ American College of Cardiology, American Heart Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American Medical Association-Convened Physician Consortium for Performance Improvement, National Committee for Quality Assurance, Nallamothu BK, *et al.* ACC/AHA/SCAI/AMA-Convened PCPI/NCQA 2013 Performance Measures for Adults Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Performance Measures, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, the American Medical Association-Convened Physician Consortium for Performance Improvement, and the National Committee for Quality Assurance. J Am Coll Cardiol 2014.

²⁷ Kolh P, Windecker S, Alfonso F *et al.* 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic

Dans l'indication retenue le seuil de décision en faveur d'une revascularisation par angioplastie, de préférence au traitement médical seul, est une FFR $\leq 0,80$.

Compte tenu de leurs résultats, les études cliniques disponibles ne permettent pas d'établir la place de NAVVUS CATHETER dans la stratégie diagnostique des coronaropathies.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Compte tenu des données disponibles, l'intérêt de NAVVUS CATHETER ne peut être établi dans l'indication revendiquée.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Globalement, les maladies cardiovasculaires représentent la deuxième cause de mortalité après les cancers en France. D'après le rapport 2017 de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees) sur l'état de santé de la population en France²⁸, les taux de décès standardisés pour 100 000 habitants par cardiopathie ischémique en France métropolitaine étaient en 2013 de 62,0 pour les hommes et de 41,9 pour les femmes.

La gravité des angors stables avec atteinte monotronculaire est très variable selon les facteurs associés de risque cardiovasculaire, notamment diabète, tabagisme, et selon l'observance des règles hygiéno-diététiques et du traitement médicamenteux. La pathologie de ces patients peut rester stable ou se compliquer d'angor instable, d'infarctus myocardique (mortel ou non), ou de mort subite, et/ou atteindre d'autres coronaires (sténoses coronaires pluritonculaires et risque d'insuffisance cardiaque ischémique), et/ou la pathologie athéromateuse peut s'étendre à d'autres artères avec artériopathie oblitérante des membres inférieurs et/ou accident vasculaire cérébral.

Les coronaropathies sont des affections graves pouvant engager le pronostic vital.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

La maladie coronaire est la deuxième cause de décès en France, avec 6,5 % de la mortalité globale et 25 % de la mortalité cardiovasculaire. D'après le rapport 2017 de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees) sur l'état de santé de la population en France et les données de l'INVS sur la santé publique mis à jour en 2018²⁹, 33 923 décès par cardiopathies ischémiques ont été enregistrés en 2013.

Selon l'étude française RAY'ACT³⁰ ayant analysé plus de 50 000 coronarographies diagnostiques ou suivies d'angioplastie, effectuées durant l'année 2010 par 44 centres hospitaliers publics non universitaires ou militaires ou privés à but non lucratif, la mesure de la FFR était effectuée dans 1,9 % des coronarographies diagnostiques (543 cas) et 2 % des angioplasties (479 cas).

Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European journal of cardio-thoracic surgery*, 46(4), 517-592.

²⁸ Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. L'état de santé de la population en France. Rapport 2017. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/esp2017.pdf>

²⁹ Santé publique France. Maladies cardio-neuro-vasculaires. Les cardiopathies ischémiques [En ligne]. Saint-Maurice : SPF; mise à jour du 25/09/2018. <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-cardio-vasculaires/Les-cardiopathies-ischemiques#>

³⁰ Georges J-L, Belle L, Ricard C et al. Patient exposure to X rays during coronary angiography and percutaneous transluminal coronary intervention: Results of a multicenter national survey. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 2014, 83(5), 729-738.

04.2.3. IMPACT

L'intérêt de la mesure de la FFR est de contribuer à éviter des angioplasties inutiles et de rationaliser les pratiques d'actes de revascularisation, en fondant la décision de pratiquer une angioplastie sur le pronostic attendu des patients (survenue d'évènements cardiovasculaires graves).

Ce bénéfice est limité aux patients concernés par les techniques de revascularisation par angioplastie, correspondant aux recommandations des sociétés savantes et à la population recrutée dans l'étude FAME I.

NAVVUS répond à un besoin déjà couvert par les autres guides de mesure de la FFR.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

L'intérêt thérapeutique de NAVVUS CATHETER ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu de NAVVUS CATHETER est insuffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

ANNEXE I Données cliniques

Référence	The IMPACT Study (Influence of Sensor-Equipped Microcatheters on Coronary Hemodynamics and the Accuracy of Physiological Indices of Functional Stenosis Severity). Wijntjens GW, van de Hoef TP, Kraak RP, Beijk MA, Sjaauw KD, Vis MM, Madera Cambero MI, Brinckman SL, Plomp J, Baan J Jr, Koch KT, Wykrzykowska JJ, Henriques JP, de Winter RJ, Piek JJ. <i>Circ Cardiovasc Interv.</i> 2016 Dec;9(12) e004645
Type de l'étude	Etude prospective, randomisée, monocentrique, en cross-over
Date et durée de l'étude	Décembre 2015 à juillet 2016
Objectif de l'étude	Analyser l'impact en termes hémodynamiques de NAVVUS comparé à un cathéter de 0,014" utilisé seul (COMBOWIRE)
METHODE	
Critères de sélection	<u>Critères d'inclusion :</u> - Age adulte ; - Au moins une sténose $\geq 2,5$ mm de diamètre évalué visuellement et nécessitant une évaluation physiologique. <u>Critères de non inclusion :</u> - Sténose significative de l'artère coronaire principale nécessitant une revascularisation ; - Arythmies cardiaques ; - Artères coronaires extrêmement tortueuses ou calcifiées ; - Infarctus du myocarde récent (<6 semaines) avec ou sans élévation du segment ST ; - Anomalies valvulaires graves nécessitant une intervention chirurgicale, - Atteinte sévère de la fonction ventriculaire gauche définie comme une fraction d'éjection ventriculaire gauche <30% ; - Hypertrophie ventriculaire gauche (épaisseur de paroi septale > 13 mm) ; - Utilisation de l'adénosine contre-indiquée, - Pontage aorto-coronarien au vaisseau cible ; - Sténoses en tandem ; - Lésions ostiales ; - Insuffisance rénale avec filtration glomérulaire <30 L / min par 1,73 m².
Cadre et lieu de l'étude	1 centre (Pays Bas).
Produits étudiés	Fil guide de 0,014" COMBOWIRE (Philips-Volcano) utilisé seul ou avec le microcathéter NAVVUS.
Critère de jugement principal	Différence d'indice de résistance de la sténose en hyperhémie (HSR : <i>hyperemic stenosis resistance</i>) avant et après introduction du microcathéter NAVVUS.
Critères de jugement secondaires	Différence entre les mesures de FFR ; Indice basal de résistance à la sténose (BSR : basal stenosis resistance) ; Différence des valeurs de pression distales et aortiques à l'inclusion (rapport Pd / Pa) ; Rapport instantané sans onde (iFR : instantaneous wave-free ratio) Relation entre les différences de mesures ; Relation entre le diamètre des sténoses et le diamètre de référence des vaisseaux ; Relation entre ces différences et le diamètre de la sténose à l'angiographie, ainsi que le diamètre du vaisseau de référence.
Méthode de calcul de la taille de l'échantillon	non rapporté
Méthode de randomisation	Après angiographie coronaire (QCA : quantitative coronary angiography) permettant de confirmer l'éligibilité, randomisation stratifiée par bloc, générée par ordinateur pour déterminer quelle mesure de FFR sera réalisée en premier. La randomisation porte sur l'ordre de réalisation des mesures par le capteur NAVVUS et par le capteur du fil-guide COMBOWIRE.
Méthode d'analyse des résultats	La normalité de la distribution des valeurs a été évalué à l'aide du test de Shapiro-Wilk ; L'homogénéité des variances a été évalué à l'aide du test de Levene ; Les différences entre les groupes ont été analysées à l'aide du test de Student, ou du test de Wilcoxon par rang apparié. Les erreurs systématiques de mesures ont été évaluées à l'aide de l'analyse de Bland–

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

	Altman et Passing–Bablok ; L'association entre les différences dans chaque index physiologique évaluée entre les deux groupes et le diamètre de la sténose et le diamètre du vaisseau de référence ont été déterminés à l'aide d'une analyse de régression linéaire ; Les valeurs telles que p<0,05 ont été considérés comme significative.		
RESULTATS			
Nombre de sujets analysés	32 patients enrôlés dans l'étude et 28 analysés (28 sténoses), soit 14 dans chaque bras (28 mesures réalisées avec chaque dispositif après cross-over). 4 patients exclus de l'étude : 2 patients : le microcathéter NAVVUS n'a pas pu traverser la sténose ; 1 patient : problème de compatibilité entre le fil guide COMBOWIRE et le microcathéter Navvus ; 1 patient : aucune donnée adéquate sur la vitesse du flux coronaire.		
Durée du suivi	Limitée à l'intervention		
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les caractéristiques des patients dans chaque groupe n'ont pas été analysées.		
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Indice HSR		
	COMBOWIREseul (n=28)	NAVVUS + COMBOWIRE (n=28)	p
	0,37 ± 0,19	0,48 ± 0,26	p<0,001
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires		COMBOWIRE seul (n=28)	NAVVUS + COMBOWIRE (n=28)
	FFR	0,86 ± 0,06	0,82 ± 0,07
	BSR	0,30 ± 0,18	0,42 ± 0,24
	Pd/Pa	0,95 ± 0,03	0,93 ± 0,04
	iFR	0,94 ± 0,04	0,91 ± 0,05
Événements indésirables	Non rapportés.		