

**COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ****AVIS DE LA CNEDiMTS**

19 janvier 2021

Faisant suite à l'examen du 05/01/2021, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 19/01/2021

CONCLUSIONS

FIGULLA FLEX II PFO, implant pour fermeture du foramen ovale perméable

Demandeur : Occlutech France SARL (France)

Fabricant : Occlutech France SARL (France)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 3)

Indication retenue :	Fermeture du foramen ovale perméable (FOP) chez les patients âgés entre 16 et 60 ans, ayant eu un infarctus cérébral récent (≤ 6 mois) (ce délai sera prolongé si un enregistrement prolongé du rythme cardiaque est nécessaire), avec un FOP associé à un ASIA (> 10 mm) ou à un shunt droit-gauche > 20 μ bulles ou un diamètre ≥ 2 mm. Le FOP étant la cause la plus probable de l'infarctus cérébral après un bilan étiologique par un spécialiste neurovasculaire.
Service Attendu (SA) :	Suffisant
Comparateurs retenus :	Autres dispositifs de fermeture du FOP en prévention secondaire des récurrences d'AVC inscrits à la LPPR sous la ligne générique «3121030» et AMPLATZER PFO OCCLUDER inscrit à la LPPR sous nom de marque.
Amélioration du SA :	ASA de niveau V (absence d'amélioration)
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Ont été retenues les données <u>non spécifiques</u> suivantes : - Un « position paper » européen (2018) portant sur la prise en charge des patients ayant un FOP ; - Le consensus d'experts de la SFNV et de la SFC (2019) concernant la prise en charge en prévention secondaire des patients ayant un infarctus cérébral attribuable à un FOP ; Ces recommandations sont établies sur l'analyse des six essais cliniques randomisés, dont l'étude CLOSE, comparant la fermeture du FOP par voie endovasculaire au traitement antithrombotique et leurs méta-analyses. - L'étude contrôlée randomisée CLOSE (2017), multi-dispositifs, visant à évaluer la supériorité de la fermeture du FOP suivie d'un traitement antiplaquettaire par rapport au traitement antiplaquettaire seul en prévention des AVC ischémiques récurrents ; Ont été retenues <u>deux études spécifiques des implants de fermeture de la gamme FIGULLA</u> : - L'étude de Snijder <i>et al.</i> (2019) visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de la fermeture du FOP chez plus de 200 patients implantés avec les dispositifs de la gamme FIGULLA (génération non renseignée) entre 2008 et 2015 et suivis 6 ans ; - L'étude de Trabattoni <i>et al.</i> (2017) visant à comparer deux dispositifs de fermeture du FOP en nitinol (AMPLATZER PFO OCCLUDER et FIGULLA-génération non renseignée) en termes de résultats procéduraux et cliniques chez plus de 400 patients suivis jusqu'à 1 an.
---------------------	--

Éléments conditionnant le SA :	
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel
- Modalités de prescription et d'utilisation :	Celles mentionnées au chapitre 05.2.
Etudes complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	Au total, la population cible des dispositifs de fermeture du FOP dans l'indication de prévention secondaire des récurrences d'AVC est de l'ordre de 3 000 patients par an.

Avis 1 définitif

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. MODELES ET REFERENCES

Le dispositif FIGULLA FLEX II PFO est disponible en 4 tailles chacune associée à 2 types de poussoir.

Références du kit Figulla Flex II PFO	Diamètre DAG/DAD (mm)	Taille du FOP (Ø) en mm	Référence de l'implant	Référence du poussoir
Kit Figulla Flex II PFO avec le poussoir Flex Pusher II				
Double disque				
19PFO18DF	16/18	$\text{Ø} \leq 8$	19PFO18D	51FP100
19PFO25DF	23/25	$8 < \text{Ø} \leq 13$	19PFO25D	51FP120
19PFO30DF	27/30	$13 < \text{Ø} \leq 15$	19PFO30D	51FP120
19PFO35DF	31/35	$15 < \text{Ø} \leq 18$	19PFO35D	51FP160
Kit Figulla Flex II PFO avec le poussoir Pistol Pusher (OPP)				
Double disque				
19PFO18DP	16/18	$\text{Ø} \leq 8$	19PFO18D	55PP125
19PFO25DP	23/25	$8 < \text{Ø} \leq 13$	19PFO25D	55PP165
19PFO30DP	27/30	$13 < \text{Ø} \leq 15$	19PFO30D	55PP165
19PFO35DP	31/35	$15 < \text{Ø} \leq 18$	19PFO35D	55PP210

D : double disque ; DAG : Disque auriculaire gauche ; DAD : disque auriculaire droit ; F : Flex pusher ; P : Pistol Pusher

01.2. CONDITIONNEMENT

Chacune des références est disponible sous forme de kit (coffret) incluant le dispositif d'occlusion, son poussoir, la carte du patient, le mode d'emploi du dispositif d'occlusion et celui du poussoir.

Le dispositif d'occlusion et le poussoir font chacun l'objet d'un double emballage stérile.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

Les indications revendiquées sont les suivantes :

- Fermeture du FOP chez les patients âgés entre 16 et 60 ans, ayant eu un infarctus cérébral récent (≤ 6 mois) (délai prolongé si un enregistrement prolongé du rythme cardiaque est nécessaire), avec un FOP associé à un ASIA¹ ($> 10\text{mm}$) ou à un shunt droit-gauche ($> 20 \mu\text{bulles}$ ou un diamètre $\geq 2\text{mm}$). Le FOP étant la cause la plus probable de l'infarctus cérébral après un bilan étiologique par un spécialiste neurovasculaire.
- Fermeture du FOP dans le traitement de la platypnée-orthodéoxie, dont les patients après pneumonectomie.

L'indication du marquage CE est la suivante : « *Le Figulla Flex II PFO Occluder est un système médical destiné à l'occlusion transcathéter d'un foramen ovale perméable (FOP). Il est destiné aux patients porteurs d'un shunt droit-gauche corroboré sous échocardiographie par agent de contraste lors d'une manœuvre de Valsalva et en présence d'une thromboembolie paradoxale « cryptogénique ».* »

¹ ASIA= anévrisme du septum interauriculaire

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

Dans l'indication de fermeture du FOP en prévention secondaire des récurrences d'AVC, les comparateurs revendiqués sont : « les autres dispositifs de fermeture du FOP inscrits à la LPPR sous ligne générique (ancien code : 3121030) et l'AMPLATZER PFO OCCLUDER, inscrit à la LPPR sous nom de marque. »

Dans l'indication de fermeture du FOP dans le traitement de la platypnée-orthodéoxie, dont les patients après pneumonectomie, les comparateurs revendiqués sont : « les autres dispositifs de fermeture du FOP inscrits à la LPPR sous ligne générique (ancien code : 3121030). »

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Actuellement, FIGULLA FLEX II PFO est remboursé sous ligne générique 3121030 (code d'identification individuelle² 8182727) depuis janvier 2012.

Ancien code de la ligne générique	Libellé
3121030 301A02.7	Implant exovasculaire de fermeture de malformations congénitales Implant (type ombrelle) de fermeture de malformations congénitales (canal artériel, communications intercavitaires...)

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par DEKRA (0124).

03.2. DESCRIPTION

Le dispositif d'occlusion FIGULLA FLEX II PFO est constitué d'un tressage en fils de nitinol. Il est formé de 2 disques de rétention contenant chacun un patch de polyester (PET) et reliés par une fine nervure flexible (3mm). Il dispose également d'une bille de raccordement en nitinol au niveau du disque auriculaire droit permettant une connexion au poussoir. Le disque auriculaire gauche est plus court que le droit (différence de 2mm).

Il est inséré dans une gaine d'introduction et retrouve sa forme initiale après le largage.

FIGULLA FLEX II PFO, objet de la demande, est la 3^{ème} génération de dispositif de fermeture du FOP de la société OCCLUTECH. Les deux premières générations ne sont plus commercialisées. Selon le demandeur, ces 3 générations se différencient principalement par des incréments apportés au niveau du câble de délivrance fourni avec l'implant :

- FIGULLA PFO OCCLUDER N est la 1^{ère} génération commercialisée en 2007
- FIGULLA FLEX I PFO est la 2^{ème} génération commercialisée en 2009
- FIGULLA FLEX II PFO est la dernière génération commercialisée en 2012

² Les fabricants et les distributeurs doivent désormais détenir, en vue du remboursement, un code permettant l'identification de leurs produits inscrits sur la LPPR par description générique.

Sur les premières versions, le connecteur était en acier inoxydable et soudé sur la maille de nitinol du disque auriculaire droit. A présent, ce connecteur est obtenu en soudant les fils de la maille et est par conséquent constitué de nitinol. Les mailles de la dernière génération ont un diamètre de fil plus petit ($92 \leq D \leq 146 \mu\text{m}$) que les 2 versions antérieures ($126 \leq D \leq 155 \mu\text{m}$). Le soudage sur le fil de maille en nitinol est effectué par soudage au plasma sur les deux dernières générations FLEX I et FLEX II.

Deux modèles de poussoir sont disponibles :

- Flex-pusher II : Le raccordement entre le dispositif d'occlusion FIGULLA FLEX II PFO et le poussoir est réalisé à l'aide d'une poignée située à l'extrémité proximale du poussoir.
- Occlutech Pistol Pusher : Ce poussoir est disponible depuis septembre 2019. Il s'agit d'une évolution du poussoir flex-pusher II. Il dispose d'une gâchette située sur le manche pour contrôler la connexion des mâchoires du poussoir au connecteur sphérique situé sur FIGULLA FLEX II PFO.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

FIGULLA FLEX II PFO agit en occluant les FOP, jusqu'à 18mm, y compris les FOP en tunnel, avec 2 disques maintenus contre le septum interauriculaire. Le patch en polyester cousu dans chaque disque auriculaire permet l'arrêt immédiat du flux sanguin et la croissance des tissus.

03.4. ACTES

La nouvelle version de la Classification Commune des Actes (CCAM-version 66³, 02/01/2021) intègre une modification de l'acte de fermeture du FOP (DASF005) correspondant à l'ajout de l'indication de prévention secondaire des récurrences d'AVC à la subdivision « 04.06.01.01 – Actes thérapeutiques sur les cloisons du cœur, à l'étage atrial » :

Code	Libellé
DASF005	Fermeture d'un foramen ovale perméable, par voie veineuse transcutanée Avec ou sans : mesure des pressions intracardiaques Indication : - platypnée-orthodéoxie chez un patient sous oxygénothérapie au long cours - FOP associé à un ASIA (> 10mm) ou à un shunt droit-gauche > 20 µbulles ou un diamètre ≥ 2mm chez un patient âgé entre 16 et 60 ans, ayant eu un infarctus cérébral récent (≤ 6 mois) (ce délai sera prolongé si un enregistrement prolongé du rythme cardiaque est nécessaire). Le FOP étant la cause la plus probable de l'infarctus cérébral après un bilan étiologique par un spécialiste neuro-vasculaire. Formation : définie par les recommandations de bonne pratique de la Société française de cardiologie Environnement : défini par les recommandations de bonne pratique de la Société française de cardiologie Facturation : établissement de santé titulaire d'une autorisation d'activité interventionnelle sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie

³ Note d'information base CCAM version 66 [\[Lien\]](#)

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES

Les données analysées par la HAS pour l'admission au remboursement sous nom de marque du dispositif **AMPLATZER PFO OCCLUDER** sont versées à la demande :

- Le « position paper » européen (Pristipino *et al.* 2018)⁴ et le consensus d'experts de la société française neuro-vasculaire et de la société française de cardiologie (Mas *et al.* 2019)⁵. Ces deux publications étant détaillées dans l'avis d'AMPLATZER, un rappel synthétique est effectué (*cf infra*).
- L'essai contrôlé randomisé CLOSE (Mas *et al.* 2017)⁶, réalisé dans le cadre d'un STIC et multi-dispositifs (6% d'utilisation de FIGULLA FLEX II PFO) avait pour objectif de comparer la fermeture du FOP suivie d'un traitement antiplaquettaire au traitement antiplaquettaire seul en prévention des récurrences d'AVC. Cette étude a été retenue.
- L'essai contrôlé randomisé RESPECT (Saver *et al.* 2017)⁷ n'a pas été retenu car il est spécifique du dispositif AMPLATZER PFO OCCLUDER. De plus il est intégré à la fois dans le « position paper » européen et le consensus d'experts de la SFNV/SFC.

« Position paper » européen de l'EAPCI :

L'EAPCI (*European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions*) a publié en août 2018 un « position paper » portant sur les stratégies thérapeutiques des patients ayant un FOP. Il est fondé sur une revue systématique de la littérature suivie d'une analyse statistique quantitative (méta-analyse) et qualitative effectuées par un groupe de travail. Ces recommandations étaient rédigées par consensus selon le système GRADE en réponse à des questions PICO.

L'analyse quantitative est basée sur les 6 essais cliniques randomisés (ECR) qui ont comparé la fermeture de FOP par voie endovasculaire associée au traitement médical par rapport à un traitement médical seul chez les patients âgés de 18 à 60 ans ayant un FOP et un infarctus cérébral cryptogénique : CLOSURE I (2012)⁸, PC TRIAL (2013)⁹, RESPECT (2013, 2017)^{7,10}, CLOSE (2017)⁶, REDUCE (2017)¹¹ et DEFENSE PFO (2018)¹² (*cf. Annexe 1*). Les résultats

⁴ Pristipino C. *et al.* European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *Eurointervention* 2018

⁵ Mas JL, Derex L, Guérin P, Guillon B, Habib G, Juliard JM *et al.* Transcatheter closure of patent foramen ovale to prevent stroke recurrence in patients with otherwise unexplained ischaemic stroke: Expert consensus of the French Neurovascular Society and the French Society of Cardiology. *Arch Cardiovasc Dis.* 2019 Aug - Sep;112(8-9):532-542

⁶ Mas JL, Derumeaux G, Amarenco P, Arquizan C, Aubry P, Barthelet M, Bertrand B, Brochet E, Cabanes L, Donal E, Dubois-Randé JL, Durand-Zaleski I, Ernande L, Finet G, Fraisse A, Giroud M, Guérin P, Habib G, Juliard JM, Leys D, Lièvre M, Lussion JR, Marcon F, Michel P, Moulin T, Mounier-Vehier F, Pierard L, Piot C, Rey C, Rodier G, Roudaut R, Schleich JM, Teiger E, Turc G, Vuillier F, Weimar C, Woimant F, Chatellier G; CLOSE investigators. close : Closure of patent foramen ovale, oral anticoagulants or antiplatelet therapy to prevent stroke recurrence: Study design. *Int J Stroke.* 2016 Aug;11(6):724-32.

⁷ Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, Smalling RW, MacDonald LA, Marks DS, Tirschwell DL; RESPECT Investigators. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *N Engl J Med.* 2017 Sep 14;377(11):1022-1032

⁸ Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW *et al.* Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med.* 2012 Mar 15;366(11):991-9

⁹ Meier B, Kalesan B, Mattle HP, Khattab AA, Hildick-Smith D, Dudek D *et al.* Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med.* 2013 Mar 21;368(12):1083-91

¹⁰ Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S, MacDonald LA, Marks DS, Tirschwell DL; RESPECT Investigators. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2013 Mar 21;368(12):1092-100

¹¹ Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, Homma S *et al.* An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology.* 2013 Aug 13;81(7):619-25.

¹² Lee PH, Song JK, Kim JS, Heo R, Lee S, Kim DH, Song JM, Kang DH, Kwon SU, Kang DW, Lee D, Kwon HS, Yun SC, Sun BJ, Park JH, Lee JH, Jeong HS, Song HJ, Kim J, Park SJ. Cryptogenic Stroke and High-Risk Patent Foramen Ovale: The DEFENSE-PFO Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018 May 22;71(20):2335-2342.

des premiers ECR : CLOSURE I, RESPECT et PC TRIAL, comparant la fermeture percutanée du FOP à un traitement antithrombotique seul chez des patients ayant présenté un AVC cryptogénique sans autre cause retrouvée que le FOP étaient négatifs. En 2017, l'étude CLOSE, réalisée chez des patients ayant un FOP à haut risque a démontré la nette supériorité de la fermeture du FOP par rapport au traitement antiplaquettaire pour réduire les récives d'infarctus cérébral.

Le tableau ci-dessous reprend les positionnements tels que décrits dans la publication :

Question PICO	« La fermeture du FOP par rapport au traitement médical* devrait être utilisée en prévention secondaire des AVC ou autres thromboembolies circulatoires chez les patients ayant un FOP à haut risque ? »
Force de la recommandation	« Recommandation forte »
Positionnements	Le consensus positionne : <i>« la fermeture du FOP percutanée chez des patients rigoureusement sélectionnés âgés de 18 à 65 ans ayant un antécédent confirmé d'AVC, d'AIT, ou d'embolie systémique cryptogénique et une forte probabilité du rôle causal du FOP évalué par des critères cliniques, anatomiques et par imagerie.</i> <i>Cette procédure interventionnelle doit être proposée à chaque patient en évaluant la probabilité du bénéfice individuel fondé sur 1) le lien causal entre le FOP et l'évènement thromboembolique et 2) les bénéfices et les risques à long terme inhérents au traitement médical à long terme [...]</i> <i>Le choix du dispositif de fermeture doit tenir compte du fait que les preuves disponibles ont été obtenues avec les implants AMPLATZER PFO OCCLUDER [...] ou GORE CARDIOFORM SEPTAL OCCLUDER. Un plus faible taux de fermeture complète et un plus haut risque de fibrillation atriale doivent être considérés avec ce dernier comparativement au traitement médical. L'utilisation potentielle d'autres dispositifs qu'AMPLATZER ou CARDIOFORM et les risques inhérents, devraient être pris en compte dans la décision partagée avec le patient à la lumière des critères techniques, anatomiques et d'imagerie. »</i>
Justification	Efficacité <i>Notre méta-analyse incluant les 6 ECR démontre la nette supériorité de la fermeture du FOP par rapport au traitement médical seul (HR=0,38 IC95% [0,18-0,80] I²=53%) en termes de réduction de récive d'AVC à 3,8 ans de suivi et corroborent les résultats des récentes méta-analyses (dont la méta-analyse de Turc et al. 2018¹³) »</i> Tolérance <i>Les résultats de la méta-analyse issue de ces recommandations montrent que la « procédure interventionnelle n'implique pas de plus haut risque de complications à l'exception du risque de fibrillations auriculaires plus élevé après la fermeture du FOP vs traitement médical (HR=4,15 IC95% [2,42-7,13] I²=1%). Toutefois ce risque était plus faible lorsque le dispositif AMPLATZER PFO OCCLUDER était utilisé (HR=2,64 IC95% [1,33-5,25] I²=0%) [...] »</i> Niveau de preuve <i>Faible [...] « Malgré les biais individuels des études impliquant un niveau de preuve global faible, ce niveau de preuve augmente chez les patients ayant un FOP à haut risque tel que cela est montré par la réduction de l'hétérogénéité dans les méta-analyses et la récente méta-analyse séquentielle de Turc et al. Erreur ! Signet non défini. »</i>
Analyses en sous-groupe	<i>« L'analyse en sous-groupe n'a pas montré de différences d'efficacité entre les dispositifs. [...] »</i>

¹³ Turc G, Calvet D, Guérin P, Sroussi M, Chatellier G, Mas JL; CLOSE Investigators. Closure, Anticoagulation, or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke With Patent Foramen Ovale: Systematic Review of Randomized Trials, Sequential Meta - Analysis, and New Insights From the CLOSE Study. J Am Heart Assoc. 2018 Jun 17;7(12). pii: e008356. doi: 10.1161/JAHA.117.008356. Review.

Ce « position paper » est de bonne qualité méthodologique. Les objectifs et la méthode de la méta-analyse sont clairement définis avec une rédaction des recommandations fondée sur consensus, une mise en place d'un système de gradation et une relecture par un comité d'experts indépendants. Les analyses en sous-groupes ont une valeur exploratoire.

Consensus d'experts de la SFNV et de la SFC :

L'objectif de ce consensus d'experts publié en septembre 2019 était de déterminer la prise en charge en prévention secondaire des patients ayant un infarctus cérébral associé à un FOP. Ces préconisations ont été rédigées par un groupe de travail composé de 5 cardiologues représentant la SFC et 5 neurologues de la SFNV puis relues par l'ensemble des experts.

Ce consensus d'experts est principalement fondé sur les résultats des **6 ECR** précités et leurs méta-analyses dont la méta-analyse de Turc *et al.*¹³ de haut niveau de preuve. Cette dernière regroupe 3560 patients et montre que la fermeture du FOP est associée à une réduction de 64% du risque de récurrence d'AVC comparativement au traitement antithrombotique seul (RR=0,36 [IC_{95%} 0,17-0,79], $p=0,01$, $I^2=58,7\%$). Les risques absolus de récurrences d'AVC étaient faibles : 0,29 ([IC_{95%} 0,02-0,76] $I^2=83\%$) et 1,27 pour 100 patients-années ([IC_{95%} 0,84-1,78] $I^2=53\%$) respectivement dans le groupe fermeture du FOP et le groupe traitement médical standard soit une différence absolue de 1 pour 100 personnes-années.

L'effet de la fermeture du FOP sur le risque de récurrence d'infarctus cérébral était plus important chez les patients ayant un FOP à haut-risque (RR = 0.27, IC_{95%} = 0.11-0.70), c'est à dire associé à un ASIA ou à un shunt important, qu'en l'absence de ces caractéristiques (RR = 0.80, IC_{95%} = 0.43-1.47). Aucune récurrence d'AVC n'était survenue après fermeture du FOP dans les essais CLOSE et DEFENSE PFO, dans lesquels seuls les patients à haut risque ont été inclus, contrairement aux autres essais qui ont inclus des patients ayant tous types de FOP, dans lesquels les taux de récurrence après fermeture restaient non négligeables et les récurrences parfois liées à des causes alternatives.

Le consensus place la fermeture du FOP chez des patients répondant aux critères suivants :

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

Pour les patients ne répondant pas strictement aux critères définis ci-dessus, il est précisé que *« la décision doit être prise chez un patient clairement informé des incertitudes et de l'absence de preuve concernant le bénéfice de la fermeture dans leur cas et de l'existence d'autres options thérapeutiques. Il s'agit principalement des patients ayant une ou plusieurs des caractéristiques suivantes : Age > 60 ans ; AIT ; Infarctus cérébral datant de plus de 6 mois ; Séquelle à l'imagerie d'un infarctus asymptomatique ; Infarctus sévère (Rankin ≥ 3) ; Autre cause associée d'infarctus cérébral ; FOP ≤ 20 μ bulles (sans ASIA) ; Patient nécessitant un traitement anticoagulant au long cours pour une autre raison ; Femme enceinte »*

Etude CLOSE

L'étude CLOSE est prospective, multicentrique (32 centres en France et 2 en Allemagne), contrôlée, randomisée, de supériorité, en ouvert. Le double objectif était d'une part d'évaluer la supériorité de la fermeture du FOP par voie endovasculaire suivi d'un traitement antiplaquettaire par rapport au seul traitement antiplaquettaire dans la prévention des AVC ischémiques récurrents et d'autre part de comparer le traitement anticoagulant au traitement antiplaquettaire.

Les patients inclus étaient âgés de 16 à 60 ans, avaient un antécédent d'AVC ischémique d'étiologie indéterminée récent (6 mois) et un FOP à haut risque : associé à un ASIA (excursion >10mm) ou un FOP avec shunt important (>30μbulles).

Les patients ont été randomisés selon un ratio 1 :1 :1 :

- **Groupe 1** sans contre-indication : fermeture du FOP associé à un traitement antiplaquettaire, traitement antiplaquettaire seul et traitement anticoagulant oral seul.
- **Groupe 2** avec contre-indication aux anticoagulants oraux : fermeture du FOP associé à un traitement antiplaquettaire et traitement antiplaquettaire seul.
- **Groupe 3** avec contre-indication à la fermeture du FOP : traitement antiplaquettaire seul ou traitement anticoagulant oral seul.

FIGULLA FLEX II PFO a été utilisé dans 6% (15/235) des procédures. Les autres dispositifs de fermeture sont détaillés dans le résumé tabulé en annexe 2.

Le critère de jugement principal était l'incidence d'AVC fatal ou non. Les critères de jugement secondaires regroupaient notamment i) un critère clinique composite incluant l'AVC ischémique, l'accident ischémique transitoire ou l'embolie systémique ii) les critères indépendants de ce critère composite iii) la mortalité toutes causes iiiii) les taux de succès de la procédure et de la fermeture du FOP.

L'analyse principale a été effectuée sur la population en *intention de traiter*.

Résultats

Entre décembre 2008 et décembre 2016 :

- 524 patients ont été randomisés dans le **groupe 1** : 180 dans le bras anticoagulant, 171 dans le bras antiplaquettaire et 173 dans le bras fermeture du FOP ;
- 129 patients ont été randomisés dans le **groupe 2** : 65 dans le bras fermeture du FOP et 64 dans le bras antiplaquettaire ;
- 10 patients ont été randomisés dans le **groupe 3** : 3 dans le groupe antiplaquettaire et 7 dans le groupe anticoagulants oraux.

Groupe 1 vs groupe 2 : fermeture du FOP vs traitement antiplaquettaire

Les caractéristiques initiales agrégées des patients dans les groupes de randomisation 1 et 2 sont décrits dans le tableau ci-dessous :

	Groupe fermeture FOP N=238	Groupe traitement antiplaquettaire N=235
Age (ans)	42,9 ± 10,1	43,8 ± 10,5
Sexe masculin	137 (57,6%)	142 (60,4%)
Type d'AVC qualifiant		
Carotidien	146 (61,3%)	139 (59,1%)
Vertébro-basilaire	92 (38,7%)	96 (40,9%)

	Groupe fermeture du FOP N=238	Groupe traitement antiplaquettaire N=235
Score mRS		
≤1	197 (82,8%)	189 (80,4%)
2 ou 3	41 (17,2%)	46 (19,6%)
Score RoPE	7,4 ± 1,3	7,2 ± 1,3
Anomalies septales		
FOP associé à un large shunt sans ASIA	157 (66%)	161 (68,5%)
FOP associé à un large shunt et ASIA	59 (24,8%)	62 (26,4%)
FOP associé à un shunt faible et ASIA	22 (9,2%)	12 (5,1%)

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart-type ou quantité et %

La durée moyenne de suivi était de 5,4±1,9 ans dans le bras fermeture du FOP et de 5,2±2,1 ans dans le bras antiplaquettaire seul.

Critère de jugement principal <i>Intention de traiter</i>	Bras fermeture du FOP N=238	Bras traitement antiplaquettaire N=235	Hazard ratio [IC _{95%}]
Taux d'AVC fatal ou non	0	14*	0,03 [0-0,26] p supériorité<0,001

*Les auteurs précisent que les récides observées n'avaient pas d'autre cause que le FOP.

A noter parmi les 14 récides d'AVC, 9 récides chez 74 patients ayant un FOP et un ASIA et 5 récides chez les 161 patients ayant un FOP sans ASIA.

La réduction du risque absolu du risque de récide était de 1% par an, **soit 1 AVC évité à 5 ans pour 20 patients traités par fermeture.**

Quatorze patients (5,9%) du groupe 1 : fermeture du FOP ont eu une complication liée à la fermeture du FOP (dans les 30 jours de la procédure), principalement une fibrillation atriale transitoire. La survenue d'une fibrillation auriculaire était plus fréquente chez les patients du groupe fermeture du FOP comparativement aux patients traités par antiplaquettaires seul (i.e. 4,6% vs 0,9%).

Les résultats inhérents à la comparaison critères secondaires sont présentés dans le résumé tabulé en annexe 2.

Cette étude contrôlée randomisée est de bonne qualité méthodologique. Elle montre que la fermeture du FOP par voie endovasculaire suivie d'un traitement antiplaquettaire diminue le risque de récide d'infarctus cérébral par rapport au traitement antiplaquettaire seul, chez des patients de moins de 60 ans ayant un AVC cryptogénique et un FOP associé soit à un ASIA soit à un shunt important (i.e. HR 0,03 IC_{95%} 0-0,26 p=<0,001). Aucune récide d'AVC n'est survenue après fermeture à un suivi moyen de 5,3 ans. La réduction absolue du risque de récide était d'environ 1% par an, soit 1 AVC évité à 5 ans pour 20 patients traités par fermeture. FIGULLA FLEX II PFO a été utilisé dans 6% des cas mais il n'y a pas d'individualisation des résultats en fonction du dispositif de fermeture.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Quatorze études observationnelles ont été fournies par le demandeur. Aucune étude contrôlée randomisée spécifique des dispositifs de la gamme FIGULLA n'est disponible.

Les données cliniques retenues sont les suivantes :

- L'étude de Snijder *et al.* (2019)¹⁴ évaluant l'efficacité et la sécurité de la fermeture du FOP chez plus de 200 patients implantés avec les dispositifs de la gamme FIGULLA (génération non renseignée) entre 2008 et 2015 et suivis 6 ans.
- L'étude de Trabattoni *et al.* (2017)¹⁵ visant à comparer deux dispositifs de fermeture du FOP en nitinol (AMPLATZER PFO OCCLUDER et FIGULLA-génération non renseignée) en termes de résultats procéduraux et cliniques jusqu'à 1 an.

Les douze autres études fournies n'ont pas été retenues pour les motifs suivants :

Etudes non comparatives :

- Les études de Krizanac *et al.* (2008, 2010)^{16,17} portaient sur la première génération de la gamme FIGULLA (PFO OCCLUDER N) évalué sur un faible effectif de patients (n<40) suivis à court terme (6 mois) .
- L'étude de Van den Branden *et al.* (2011)¹⁸ et celles de Aytemir *et al.* (2012, 2013)^{19,20} n'ont pas été retenues car outre leur caractère monocentrique, ces études évaluent la fermeture percutanée du FOP (génération de FIGULLA non renseignée) et des communications interauriculaires, cette dernière entité étant hors indication revendiquée.
- L'étude de Neuser *et al.* (2016)²¹ bien que spécifique de FIGULLA FLEX II PFO n'a pas été retenue en raison de son caractère rétrospectif, monocentrique et portant sur un faible effectif de patients (n=57) suivis à court terme (6 mois).
- Le registre OPPOSE (Hildick-Smith *et al.* 2017)²² bien que spécifique de FIGULLA FLEX II PFO n'a pas été retenue compte tenu de son suivi à court terme (6 mois) et au regard de l'étude de Snijder *et al.* 2019 ayant un plus fort recul sur des critères échocardiographiques et cliniques et retenue par ailleurs.
- L'étude PROOF est une étude de recueil prospectif, en ouvert, multicentrique et simple bras pour laquelle le protocole²³ et le rapport d'étude²⁴ sont fournis. Son double objectif est d'une part i) de déterminer la supériorité de FIGULLA FLEX II PFO par rapport au traitement médicamenteux et ii) la non-infériorité de FIGULLA FLEX II PFO par rapport aux autres dispositifs de fermeture du FOP pour prévenir la récurrence des AVC. Cette étude en cours n'a pas été retenue au regard des résultats parcellaires fournis (13 patients évalués sur 863 patients attendus).

¹⁴ Snijder RJR, Renes LE, Suttrop MJ, Ten Berg JM, Post MC. Percutaneous patent foramen ovale closure using the Occlutech Figulla device: More than 1,300 patient-years of follow up. Catheter Cardiovasc Interv. 2019 May 1;93(6):1080-1084.

¹⁵ Trabattoni D, Gaspardone A, Sgueglia GA, Fabbicocchi F, Giofrè G, Montorsi *et al.* AMPLATZER versus Figulla occluder for transcatheter patent foramen ovale closure. EuroIntervention. 2017 Apr 20

¹⁶ Krizanac F, Sievert H, Pfeiffer D, Konorza T, Ferrari M, Figulla HR. Clinical evaluation of a novel occluder device (Occlutech) for percutaneous transcatheter closure of patent foramen ovale (PFO). Clin Res Cardiol. 2008 Dec;97(12):872-7.

¹⁷ Krizanac F, Sievert H, Pfeiffer D, Konorza T, Ferrari M, Hijazi Z *et al.* The Occlutech Figulla PFO and ASD occluder: a new nitinol wire mesh device for closure of atrial septal defects. J Invasive Cardiol. 2010 Apr

¹⁸ Van Den Branden BJ, Post MC, Plokker HW, Ten Berg JM, Suttrop MJ. Percutaneous atrial shunt closure using the novel Occlutech Figulla® device: 6-month efficacy and safety. J Interv Cardiol. 2011 Jun

¹⁹ Kudret Aytemir, Ali Oto, Süheyla Özkutlu, Ergün Barış Kaya, Uğur Canpolat, Hikmet Yorgun *et al.* Early-mid term follow-up results of percutaneous closure of the interatrial septal defects with occlutech figulla devices: a single center experience. J Interv Cardiol 2012 Aug;25(4):375-81.

²⁰ Kudret Aytemir, Ali Oto, Süheyla Özkutlu, Uğur Canpolat, Ergün Barış Kaya, Hikmet Yorgun *et al.* Transcatheter interatrial septal defect closure in a large cohort: midterm follow-up results. Congenit Heart Dis. Sep-Oct 2013;8(5):418-27.

²¹ Jonas Neuser, Muharrem Aki, Udo Bavendiek, Tibor Kempf, Johann Bauersachs, Julian D. Widder. Mid-term results of interventional closure of patent foramen ovale with the Occlutech Figulla® Flex II Occluder. BMC Cardiovasc Disord 2016 Nov 10;16(1):217

²² David Hildick-Smith, Timothy Williams, Philip MacCarthy, Narbeh Melikian, Mark Monaghan, Mark Spence *et al.* Occlutech percutaneous patent foramen ovale closure: Safety and efficacy registry (OPPOSE). Int J Cardiol 2017 Oct 15; 245:99-104.

²³ Post Market Clinical Follow-Up Report-P12FOR015. PFO_All_PMCF_Report_1.0. 16 décembre 2019

²⁴ PROOF Study Occ2019_01CIP Version 1.1-P12FOR001_Clinical investigation plan- 23 Aout 2019

Etudes comparatives non randomisées ne permettant pas la comparabilité initiale des groupes :

- L'étude de Saguner *et al.* (2010)²⁵ comparant FIGULLA vs AMPLATZER et portant sur 40 patients n'a pas été retenue en raison de son caractère monocentrique limitant sa transposabilité et de son faible effectif (n=20 patients dans le groupe FIGULLA). D'autre part, le dispositif FIGULLA utilisé était la référence simple disque (23/25mm) déconseillé pour les FOP en tunnel et ne faisant pas l'objet de la demande.
- L'étude de Vitarelli *et al.* (2014)²⁶ visant à comparer AMPLATZER, FIGULLA et ATRIASSEPT CARDIA et l'étude de Scalise *et al.* (2016)²⁷ visant à comparer FIGULLA vs AMPLATZER n'ont pas été retenues en raison du faible effectif de patients implantés par FIGULLA (n<50 patients). L'étude de Vitarelli visait à comparer ces dispositifs sur des critères principalement procéduraux et échocardiographiques.
- L'étude de Van Der Bruane *et al.* (2015)²⁸ portant sur 75 patients, réalisée en Belgique, avait pour objectif d'évaluer le taux de fermetures réussies pour les FOP et les communications interauriculaires avec plusieurs dispositifs : HELEX SEPTAL OCCLUDER, CARDIA PFO OCCLUDER, AMPLATZER PFO OCCLUDER, STARFLEX/CARDIOSEAL PFO OCCLUDER, FIGULLA PFO OCCLUDER. Outre son caractère monocentrique limitant la transposabilité des résultats, le faible effectif de patients implantés par FIGULLA (n=15) et l'évaluation de la communication interauriculaire hors indication revendiquée sont les principaux motifs de rejet de cette étude.

Les deux études retenues sont décrites ci-dessous :

Etude de Snijder *et al.* (2019)

Il s'agit d'une étude observationnelle, non comparative, monocentrique (Pays-Bas) avec recueil prospectif et consécutif des données de patients implantés par les dispositifs de fermeture du FOP de la gamme FIGULLA (génération non renseignée). Les patients screenés avaient un antécédent d'AVC ou d'AIT sans cause identifiée et étaient adressés à un cardiologue pour la recherche étiologique de l'infarctus cérébral (échocardiographie transthoracique-ETT-réalisée).

La procédure de fermeture était réalisée sous anesthésie locale avec échographie intracardiaque ou transoesophagienne (ETO).

Plusieurs critères de jugement étaient analysés : taux de succès d'implantation, taux de succès de fermeture objectivé par l'absence de shunt droit-gauche, taux de complications et incidence des événements cérébrovasculaires. Les suivis prévisionnels avaient lieu à 1, 6, 12 et 24 mois par ETT après une manœuvre de Valsalva. Les suivis à plus long terme étaient réalisés par téléphone.

Au total, 250 patients ont été inclus entre octobre 2008 et décembre 2015. L'âge moyen était de 54 ans et la moitié étaient des femmes. L'indication principale de fermeture était l'AVC ou les AIT (90%). Tous les patients avaient un shunt droit-gauche intermittent (manœuvre de

²⁵ Saguner AM, Wahl A, Praz F, de Marchi SF, Mattle HP, Cook S, Windecker S, Meier B. Figulla® PFO occluder versus Amplatzer PFO occluder for percutaneous closure of patent foramen ovale. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011 Apr 1

²⁶ Vitarelli A, Enrico Mangieri, Lidia Capotosto, Gaetano Tanzilli, Ilaria D'Angeli, Danilo Toni *et al.* Echocardiographic findings in simple and complex patent foramen ovale before and after transcatheter closure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014 Dec;15(12):1377-85.

²⁷ Filippo Scalise, Carla Auguadro, Giovanni Sorropago, Antonio Sorropago, Eugenio Novelli, Marica Finizio *et al.* Long-Term Contrast Echocardiography and Clinical Follow-Up after Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale Using Two Different Atrial Septal Occluder Devices. *J Interv Cardiol.* 2016 Aug;29(4):406-13

²⁸ Alexander Van De Bruaene, Didier Stroobants & Edouard Benit. Percutaneous closure of inter-atrial communications (atrial septal defect and patent foramen ovale): single-centre experience and mid-term follow-up, *Acta Cardiol* 2015 Apr;70(2):133-40.

Valsalva) et 41% avaient un shunt spontané. Plus de la moitié (52%) avaient un anévrisme du septum interauriculaire (ASIA) associé. Le suivi moyen s'élevait à 5,9±1,8ans.

Le taux de succès d'implantation était de 100% et aucune complication procédurale n'a eu lieu. Des complications à l'hôpital étaient rapportées chez 18 patients (7,2%) dont un hématome inguinal mineur chez 16 patients (7,2%), une tachycardie supraventriculaire *de novo* chez 1 patient (0,4%) et une effusion péricardique sans nécessité d'intervention (0,4%).

Le taux de succès de fermeture était d'environ 68% 1 an après l'implantation, avec présence d'un shunt modéré (30 et 100µbulles) ou important (>100 µbulles) dans 6% des cas.

Au suivi moyen de 5,9 ans (1345 patients-année), le taux de survenue d'un AIT ou d'un AVC était de 0,01% patient-année. Six patients (2,6%) ont eu des tachycardies supraventriculaires *de novo* et 4 décès étaient survenus à long terme (3 liés à un cancer et 1 de cause indéterminée).

Il s'agit d'une étude observationnelle, monocentrique, à valeur exploratoire, documentant l'efficacité et la tolérance de la fermeture percutanée du FOP par les dispositifs de la gamme FIGULLA chez plus de 200 patients suivis plus de 5 ans. La majorité des patients (90%) avaient un antécédant d'infarctus cérébral. Le taux de perdus de vue était faible (5,6%). L'incidence d'événements cérébrovasculaires (AVC/AIT) rapportée dans cette étude à long terme était faible (<1%). A noter que la génération de FIGULLA n'est pas renseignée dans cette étude.

Etude de Trabattoni et al. (2017)

Il s'agit d'une étude réalisée en Italie, observationnelle, comparative, bicentrique avec recueil prospectif et consécutif des données de patients implantés soit par AMPLATZER PFO OCCLUDER (n=179) soit par OCCLUTECH FIGULLA-génération non renseignée-(n=227) entre juin 2007 et octobre 2014. Tous les patients inclus ont eu une échographie transthoracique et une échographie transoesophagienne avant la procédure de fermeture du FOP.

Les auteurs n'ont effectué aucun calcul d'échantillon *a priori* en raison « *de la similarité entre les 2 dispositifs et du faible taux d'événements indésirables après fermeture percutanée du FOP.* »

Les patients ont été suivis à 1, 6 et 12 mois. Une ETT a été réalisée à 24h et 6 mois de suivi. Les examens échocardiographiques ont été examinés par deux experts indépendants en aveugle du dispositif implanté.

Au total, 406 patients ont été inclus dont 179 implantés par AMPLATZER PFO OCCLUDER et 227 implantés par FIGULLA.

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

	Tous (n=406)	AMPLATZER (n=179)	FIGULLA (n=227)
Femmes	243 (60%)	116 (65%)	127 (56%)
Age	48,1 ± 13,3	47,6 ± 13,7	47,5± 2,9
Fumeurs	48 (12%)	31 (17,5%)	17 (7,5%)
Hypertension	81 (20%)	49 (27,5%)	32 (14%)
Hyperlipidémie	134 (33%)	61 (34%)	73 (32%)
Diabète	4 (1%)	2 (1%)	2 (1%)
Antécédent d'AVC	138 (34%)	60 (33,5%)	78 (34,5%)

	Tous (n=406)	AMPLATZER (n=179)	FIGULLA (n=227)
Antécédent d'AIT	268 (66%)	119 (66,5%)	149 (65,5%)
Evènements ischémiques récidivants	132 (32,5%)	57 (32%)	75 (33%)
SDG grade 2 (modéré)	118 (29%)	50 (28%)	68 (30%)
SDG grade 3 (sévére)	288 (71%)	129 (72%)	159 (70%)
ASIA	111 (27,5%)	53 (29,5%)	58 (25,5%)
Bourrelet septal atrial	4±5	5±5	4±4

Le taux de succès procédural était de 99,5% (un déplacement de AMPLATZER PFO OCCLUDER et une embolisation de FIGULLA ont été gérés par récupération percutanée du dispositif.)

Les principales complications procédurales pour AMPLATZER vs FIGULLA sont les suivantes : embolisation du dispositif (0,6% vs 0,4%), complications vasculaires (2,2% vs 0,9%), pseudo-anévrisme (0,6% vs 0,9%), fistule artérioveineuse (1,1% vs 0%) et hématome majeur >5cm (0,6% vs 0%).

A 24h, un shunt résiduel a été observé par ETT chez 89 patients au total (22%) dont 43 (24%) dans le groupe AMPLATZER et 46 (20%) dans le groupe FIGULLA. A 6 mois, une fermeture complète a été observée chez 26 des 43 patients du groupe AMPLATZER et chez 27 des 46 patients du groupe FIGULLA.

Au terme de 1 an, aucun patient n'a été perdu de vue. Aucun décès, évènement embolique récidivant (AVC/AIT) ou érosion aortique n'est survenu. Seuls des cas de FA paroxystiques sont rapportées chez 4 patients (2,2%) du groupe AMPLATZER et 1 patient du groupe FIGULLA (0,4%) dans le mois post-procédural.

Le dessin et les limites méthodologiques de cette étude (absence d'hypothèse formulée, absence de calcul d'échantillon, absence de plan de gestion de l'inflation du risque alpha au regard de la multiplicité des tests) ne permettent pas de comparer les deux types de dispositifs évalués. Il est noté un déséquilibre des groupes concernant le tabagisme et l'hypertension en défaveur d'AMPLATZER à l'état basal pouvant conduire à un biais de sélection. Cette étude, en l'absence de randomisation, est donc présentée à titre exploratoire.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

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

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

Essai CLOSE : Les évènements indésirables sont présentés dans le tableau suivant :

	Fermeture du FOP N=238	Bras contrôle N=235
Complication majeure ou fatale liée au dispositif ou à la procédure, n (%)	14 (5,9%)	NC

	Fermeture du FOP N=238	Bras contrôle N=235
Hémorragie majeure ou fatale, n (%)	2 (0,8%)	5 (2,1%)
Fibrillation atriale ou flutter, n (%)	11* (4,6%)	2 (0,9%)
Au moins un évènement grave, n (%)	85 (35,7%)	78 (33,2%)

*Parmi les 11 cas de FA, 10 sont survenus dans le mois suivant la procédure. Aucun patient avec FA n'a eu de récurrence d'AVC. NC : non concerné

Méta-analyse de Turc et al. : Les évènements indésirables sont rapportés dans le tableau ci-dessous :

	Fermeture du FOP N=1844	Bras contrôle N=1867	RR (IC95%) p	I ²
Complications péri-procédurales majeures, n	52 2,4 pour 100 patients traités [IC _{95%} 1,03-4,25]	NC	NC	77%
Fibrillation auriculaire <i>de novo</i> , n	93* 4,56 pour 100 patients traités [IC _{95%} 3,58-5,63]	17/1667	4,33 [2,37-7,89] <i>p</i> <0,001	14%

NC : non concerné

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

Le taux de complications péri-procédurales doit être interprété au regard de la forte hétérogénéité observée (I²=77%), liée à une différence de définition de ces complications au travers des études (les fibrillations atriales n'étaient pas toujours incluses).

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

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

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

Etudes de Snijden et al. et étude de Trabattoni et al. : cf. paragraphe 4.1.1.2

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur concernent la période de 2015 à 2019 dans le Monde hors France. Le demandeur ne fait état d'aucune donnée de matériovigilance en France à cette période.

Monde (hors France)

Evènements de matériovigilance	N=13
Dislocation du dispositif pendant l'implantation	6
Dislocation du dispositif durant le suivi	3
Suspicion d'érosion à 2 ans	1
Arythmie 15 mois après l'implantation (causalité non identifiée)	1
Arrêt cardiaque pendant l'implantation, indépendant du DM	1
Infarctus avec sus-décalage du segment ST (STEMI) pendant l'implantation. Cet évènement s'est suivi d'un retrait instantané du dispositif. Cet évènement a été identifié comme non lié au dispositif mais à l'anatomie difficile du défaut	1

Au total,

La demande concerne une inscription sous nom de marque de ce dispositif dans les deux indications suivantes :

❖ **En prévention secondaire des récurrences d'AVC**

Les données non spécifiques fournies et retenues sont :

- Le « position paper » européen et les recommandations issues du consensus d'experts de la SFNV et SFC. Ces recommandations sont convergentes et préconisent la fermeture du FOP en prévention secondaire chez des patients rigoureusement sélectionnés ayant un infarctus cérébral attribuable à un FOP avec prise en compte du niveau de risque du FOP.
- Ces recommandations sont fondées sur 6 ECR dont l'étude CLOSE, de meilleur niveau de preuve, portant sur tous types de dispositifs de fermeture, démontrant la supériorité de la fermeture du FOP par voie endovasculaire associée au traitement antiplaquettaire comparativement au traitement antiplaquettaire seul pour réduire les récurrences d'infarctus cérébral chez les patients jeunes ayant un FOP à haut risque. FIGULLA FLEX II PFO est utilisé à hauteur de 6 % dans cette étude.

Deux études observationnelles sur les dispositifs de la gamme FIGULLA sont retenues. Elles apportent des données exploratoires en termes de succès technique, de complications périprocédurales et d'évènements cérébrovasculaires chez plus de 200 patients suivis jusqu'à 6 ans. Au regard de l'indication revendiquée, la majorité des patients inclus dans ces études avaient des antécédents d'AVC ou d'AIT. L'association FOP et ASIA était décrite chez la moitié des patients de l'étude de Snijder et al. et un tiers des patients de l'étude de Trabattoni et al. Compte tenu de la faiblesse méthodologique de l'étude de Trabattoni et al, aucune comparaison ne peut être réalisée entre AMPLATZER PFO OCCLUDER et FIGULLA.

Aucune étude de bonne qualité comparant FIGULLA FLEX II PFO aux autres dispositifs de fermeture en prévention secondaire des récurrences d'AVC n'est disponible. L'étude CLOSE n'étant pas randomisée en fonction du dispositif ne permet aucune comparaison des dispositifs de fermeture du FOP entre eux.

❖ **Dans le traitement de la platypnée-orthodéoxie :**

La Commission ne peut se prononcer sur l'indication « Fermeture du FOP dans le traitement de platypnée-orthodéoxie, dont les patients après pneumonectomie » car il s'agit d'une indication qui n'est pas prévue par la notice CE du dispositif.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

Le consensus positionne le traitement antithrombotique dans les situations suivantes :

■ **Anticoagulants oraux :**

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

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

■ Antiplaquettaires :

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

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

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

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

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

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

- « Caractéristiques du FOP : FOP+ASIA, FOP > 20 μ bulles ou ≥ 2 mm, valve d'Eustachi, réseau de Chiari ;
- Caractéristiques du patient : Age et présence de facteurs de risque vasculaires (i.e. hypertension artérielle, diabète, tabac), score RoPE²⁹ ;
- Caractéristiques de l'AVC : Infarctus cérébral compatible avec une origine embolique à l'imagerie cérébrale, confirmation du diagnostic d'AIT par un neurologue vasculaire, éventuellement en concertation avec un autre spécialiste neurovasculaire en cas de doute, récurrence de l'infarctus cérébral sous traitement antithrombotique ;
- Arguments indirects en faveur d'un mécanisme d'embolie paradoxale : présence d'une maladie thromboembolique ou de circonstances favorisant une thrombose veineuse (état d'hypercoagulabilité, immobilisation prolongée, précession de l'infarctus cérébral par un

²⁹ Le score RoPE a été développé pour évaluer la probabilité d'un lien de causalité entre FOP et infarctus cérébral

équivalent de manœuvre de Valsalva ou gradient de pression droit-gauche augmentant de manière continue (hypertension artérielle pulmonaire chronique). »

Au vu des données disponibles, la Commission estime que les dispositifs de fermeture du FOP dont FIGULLA FLEX II PFO fait partie ont un intérêt pour la prise en charge des patients âgés entre 16 et 60 ans, ayant eu un infarctus cérébral récent (≤ 6 mois) (ce délai sera prolongé si un enregistrement prolongé du rythme cardiaque est nécessaire), avec un FOP associé à un ASIA ($> 10\text{mm}$) ou à un shunt droit-gauche > 20 μ bulles ou un diamètre $\geq 2\text{mm}$. Le FOP étant la cause la plus probable de l'infarctus cérébral après un bilan étiologique par un spécialiste neurovasculaire.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

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

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

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

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

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

Le FOP peut être découvert de façon fortuite chez environ 40% des patients de moins de 55 ans ayant un infarctus cérébral cryptogénique, c'est à dire sans autre cause identifiée³⁰. La présence d'un ASIA associé au FOP, d'un shunt important ou d'une ouverture importante du FOP (FOP dits à « haut risque ») augmente la probabilité d'une relation causale entre le FOP et l'infarctus cérébral³¹. L'imputabilité d'un FOP à un infarctus cérébral est déterminée par le score RoPE. Cette probabilité est d'autant plus grande que le patient est jeune, que le taux de facteurs de risques est faible et qu'il existe un infarctus cortical. Toutefois ce score ne permet pas de déterminer le risque de récurrence d'AVC. L'étude prospective FOP-ASIA (n=581) portant sur des patients âgés de 55 ans ayant un infarctus cérébral sans cause identifiée a montré que les patients ayant un FOP et un ASIA ont un risque de récurrence 4 fois plus élevé que les patients ayant un FOP isolé, quelle que soit l'importance du shunt³². Le mécanisme des infarctus cérébraux supposé est l'embolie paradoxale c'est à dire un embolie à point de départ veineux migrant dans la circulation systémique au travers du FOP.

³⁰ Foramen ovale perméable, anévrisme du septum interauriculaire et infarctus cérébral crypto génique : étude CLOSE. J-L Mas. Bull. Acad. Natle Méd., 2018, 202, nos 3-4, 573-584, séance du 13 mars 2018

³¹ Cabanes L, Mas JL, Cohen A, Amarenco P, Cabanes PA, Oubary P, et al. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. Stroke. 1993;24(12):1865-73.

³² Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. N Eng J Med. 2001;345(24):1740-6

L'anévrisme du septum auriculaire favorise l'ouverture du FOP, en augmentant le diamètre et favorise le flux venant de la veine cave inférieure. L'hypothèse d'une formation d'un thrombus intracardiaque dans le tunnel du FOP a aussi été invoquée.

04.2.3. IMPACT

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

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Les dispositifs de fermeture du FOP dont **FIGULLA FLEX II PFO** fait partie ont un intérêt de santé publique, compte tenu de leur effet sur la survenue des accidents vasculaires cérébraux qui engendre un handicap et une dégradation de la qualité de vie.

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

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

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Encadrement :

Une concertation multidisciplinaire définie selon les modalités suivantes est recommandée :

- Toute décision concernant le traitement des patients ayant un infarctus cérébral et un FOP doit être prise à l'issue d'une concertation pluridisciplinaire neuro-cardiologique, réunissant les expertises nécessaires ; neurovasculaire, échocardiographie et cardiologie interventionnelle ;
- Le neurologue a pour responsabilités de confirmer le diagnostic d'infarctus cérébral probablement attribuable à un FOP, en s'assurant que le bilan diagnostique et étiologique a été conforme aux standards en vigueur. Le neurologue précisera si les caractéristiques de l'infarctus sont compatibles avec un mécanisme embolique et s'il existe des antécédents d'infarctus cérébral ;
- L'échographiste a pour responsabilités : (1) de confirmer le diagnostic de FOP et d'ASIA ; (2) de préciser la présence ou non d'une autre source cardiaque ou aortique potentielle d'embolie cérébrale ;

- Le cardiologue interventionnel juge de la faisabilité et des risques de l'intervention et garantit que l'intervention sera réalisée selon les modalités décrites dans le consensus ;
- Le patient est informé précisément des risques et bénéfices (en termes de risque absolu et de risque relatif de récurrence) encourus selon les différentes stratégies thérapeutiques et est engagé dans la décision partagée ;
- Cette réunion de concertation pluridisciplinaire donne lieu à un compte-rendu validé par l'ensemble des intervenants et diffusé aux médecins référents du patient.»

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

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

Les auteurs préconisent les modalités d'implantation suivantes :

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

Les modalités de suivi des patients sont les suivantes :

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

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARATEURS RETENUS

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

Les comparateurs retenus sont donc les autres dispositifs de fermeture du FOP en prévention secondaire des récurrences d'AVC inscrits à la LPPR sous la ligne générique «3121030» et AMPLATZER PFO OCCLUDER inscrit à la LPPR sous nom de marque.

06.2. NIVEAU D'ASA

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

Aucune étude de bonne qualité méthodologique comparant le dispositif FIGULLA FLEX II PFO aux autres dispositifs de fermeture dont AMPLATZER PFO OCCLUDER en prévention secondaire de récurrences d'AVC n'est disponible.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport aux autres dispositifs de fermeture du FOP en prévention secondaire des récurrences d'AVC inscrits à la LPPR sous la ligne générique «3121030» et AMPLATZER PFO OCCLUDER inscrit à la LPPR sous nom de marque.

07 ETUDES COMPLEMENTAIRES DEVANT ETRE PRESENTEES A L'OCCASION DU RENOUELEMENT DE L'INSCRIPTION

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations. La Commission prendra également connaissance des données sur le risque de fibrillations atriales et de récurrences d'AVC après la mise en place d'un système de fermeture du foramen ovale perméable

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

09 POPULATION CIBLE

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

En France, en 2014, 163 251 patients domiciliés en France ont eu une hospitalisation complète pour maladie cérébrovasculaire, dont 110 438 pour AVC, tous âges³³. Les AVC ischémiques constituant 80% des AVC, il est estimé à 88 350, le nombre de patients atteints d'AVC ischémiques en 2014 en France.

Parmi ces patients, la proportion de patients âgés de 18 à 65 ans est de 30%. Il est donc estimé à 26 505 patients ayant un AVC ischémique âgés de 18 à 65 ans.

D'après l'étude de Li L. *et al.* portant sur 226 patients atteints d'AVC ischémique et âgés de moins de 55 ans, 48% avaient un AVC cryptogénique³⁴. Dans l'étude de Lechat *et al.*, la prévalence du FOP pouvait atteindre 54% des patients ayant un infarctus cryptogénique³⁵.

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

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

³³ Santé publique France. Accident vasculaire cérébral. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/accident-vasculaire-cerebral/donnees/#tabs>

³⁴ Li L, Yiin GS, Geraghty OC, Schulz UG, Kuker W, Mehta Z, *et al.* Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study. *Lancet Neurol.* sept 2015;14(9):903-13

³⁵ Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczak M *et al.* Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med.* 1988 May 5;318(18):1148-52.

Ainsi, la population correspondant aux patients d'âge ≤ 60 ans ayant un antécédent d'AVC ischémique cryptogénique associé à un FOP à haut risque s'élève au maximum à 3 370 patients.

Les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) ont été utilisées pour estimer la population rejointe. Leur exploitation a été effectuée par la HAS à partir du programme DIAMANT de l'ARS Ile de France. Ce programme permet notamment de dénombrer le nombre de dispositifs posés en milieu hospitalier et le nombre et la nature des actes correspondant à la pose de ces dispositifs. La sélection a porté sur l'ensemble des dispositifs pris en charge sur la LPP, en 2019, sous le code unique : 3121030. Au total, 4303 dispositifs inscrits sur la ligne générique correspondant aux implants exovasculaires de malformations congénitales ont été implantés. 4 132 actes sont associés à la pose de ces dispositifs dont **2 440 associés à l'acte de fermeture du FOP (DASF005)**.

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

ANNEXE 1 : Caractéristiques des six essais cliniques randomisés comparant la fermeture du FOP au traitement antithrombotique

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

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

ANNEXE 2 : Résumé tabulé

	Etude CLOSE		
Référence	Mas JL, Derex L, Guérin P, Guillon B, Habib G, Juliard JM et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale to prevent stroke recurrence in patients with otherwise unexplained ischaemic stroke: Expert consensus of the French Neurovascular Society and the French Society of Cardiology. Arch Cardiovasc Dis. 2019 Aug - Sep;112 (8-9):532-542		
Type de l'étude	L'étude CLOSE est prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée, de supériorité, en ouvert avec adjudication en aveugle des résultats		
Date et durée de l'étude	Décembre 2007 à décembre 2016 Inclusion arrêtée en décembre 2014 et suivi prévu jusqu'en décembre 2016 Suivi à 5 ans prévu		
Objectif de l'étude	Evaluer la supériorité de la fermeture du FOP par voie endovasculaire suivi d'un traitement antiplaquettaire par rapport au seul traitement antiplaquettaire dans la prévention des AVC ischémiques récurrents.		
METHODE			
Critères de sélection	<u>Principaux critères d'inclusion</u> :		
	- patients âgés de moins de 60 ans ; - ayant eu un AVC ischémique cryptogénique dans les 6 mois précédant l'inclusion ayant un FOP associé à un anévrysme du septum intra-auriculaire (ASIA) (excursion phasique >10mm) ou un FOP avec shunt important (>30μbulles) ; - score d'autonomie fonctionnelle définie par un MRs≤3. L'AVC cérébral était défini par un déficit neurologique focal dont l'origine était présumée en rapport avec une ischémie focale et des symptômes durant soit plus de 24h, soit moins de 24h mais associés à une nouvelle lésion dans un territoire compatible en IRM ou scanner cérébral. <u>Principaux critères de non-inclusion</u> :		
Cadre et lieu de l'étude	- autre cause d'AVC associé à un FOP ; - antécédent de chirurgie ou de traitement endovasculaire du FOP ou de l'ASA ; - contre-indications au traitement anti-thrombotique (aspirine, clopidogrel et anticoagulants [...]) ; - contre-indications au traitement endovasculaire (infection active, thrombus ou occlusion entre la veine fémorale et l'oreillette droite, hypertension artérielle sévère [...]).		
	32 centres en France et 2 en Allemagne		
Produits étudiés	<u>Groupe fermeture du FOP</u> : Le dispositif de fermeture était laissé au choix de l'investigateur parmi les 11 dispositifs suivants (tous validés par le comité de cardiologie interventionnelle) :		
	Amplatzer PFO occluder	AGA Medical	n=121
	Intrasept PFO occluder	Cardia	n=31
	Premere	St. Jude Medical	n=22
	Starflex septal occluder system	NMT Medical	n=21
	Amplatzer cribriform occluder	AGA Medical	n=15
	Figulla Flex II PFO occluder	Occlutech, Inc	n=15
	Atrisept II occluder	Cardia	n=3
	Amplatzer ASD occluder	AGA Medical	n=2
	Figulla Flex II UNI occluder	Occlutech	n=2
	Gore septal occluder	Gore Medical	n=2
	Figulla Flex II ASD occluder	Occlutech	n=1

	La fermeture était suivie d'une bithérapie antiagrégante plaquettaire : aspirine 75mg + clopidogrel 75 mg pendant 3 mois puis d'une monothérapie laissée au choix de l'investigateur (aspirine, clopidogrel ou aspirine-dipyridamole). <u>Groupe traitement antiplaquettaire</u> : monothérapie par aspirine, clopidogrel ou aspirine-dipyridamole LP. <u>Groupe traitement anticoagulant</u> : AVK ou anticoagulants oraux
Critère de jugement principal	Le critère de jugement principal était l'incidence d'AVC fatal ou non.
Critères de jugement secondaires non hiérarchisés	Les critères de jugement secondaires regroupaient notamment l'incidence : <u>Critères secondaires d'efficacité</u> : - critère composite : AIT, embolie systémique ou AVC ischémique et critères indépendants du critère composite ; - mortalité toutes causes ; - décès d'origine vasculaire ; - taux de succès de l'implantation du dispositif, de la procédure et de la fermeture du FOP. <u>Critères secondaires de tolérance</u> : - complications procédurales ou liées au dispositif ; - complications hémorragiques
Taille de l'échantillon	Le calcul de la taille d'échantillon était basé sur les hypothèses suivantes : - La réduction du taux d'AVC de 50% lors de la fermeture du FOP associée à un traitement antiplaquettaire ou anticoagulant oral par rapport au traitement antiplaquettaire seul pendant une période d'inclusion de 2 ans et un suivi à 3 ans - Test de supériorité en bilatéral et ajustement de Bonferroni avec une corrélation de 0,5 entre les 2 tests statistiques ; - Significativité = 0,0035 - Une analyse intermédiaire était prévue avec contrôle de l'inflation du risque alpha par facteur d'inflation de 1,05 ; - Un risque d'AVC de 3,5% dans le bras antiplaquettaire seul - Une puissance de 80% Dans ce contexte, 900 patients étaient attendus.
Méthode de randomisation	Randomisation par blocs de permutation générée par un logiciel internet (WEB-based software) selon un ratio 1 :1 :1 dans - Groupe 1 sans contre-indication : fermeture du FOP associé à un traitement antiplaquettaire, traitement antiplaquettaire seul et traitement anticoagulant oral seul. - Groupe 2 avec contre-indication aux anticoagulants oraux : fermeture du FOP associé à un traitement antiplaquettaire et traitement antiplaquettaire seul - Groupe 3 avec contre-indication à la fermeture du FOP : traitement antiplaquettaire seul ou traitement anticoagulant oral seul Stratification selon le centre, le groupe randomisé et l'anomalie septale (ASA ou large shunt)
Méthode d'analyse des résultats	Comité d'adjudication indépendant. Comité de surveillance et de suivi des données d'essais cliniques indépendant. <u>Populations d'analyse pour le critère de jugement principal</u> : <i>Intention de traiter</i> correspondant à l'ensemble des patients randomisés <i>Analyse de sensibilité en per protocol</i> correspondant aux patients ayant reçu le traitement alloué sans violation majeure au protocole Les courbes de survie ont été estimées par la méthode de Kaplan Meier Le calcul du risque relatif (Hazard Ratios) et l'intervalle de confiance associé à 95% ont été déterminés par le modèle de COX. Analyses en sous-groupes prévues <i>a priori</i> selon l'âge, le sexe, la présence d'ASA vs large shunt, score RoPE (risk of paradoxical embolism), antécédent d'évènement cérébrovasculaire ou non sans contrôle de l'inflation du risque alpha.

RESULTATS

	Entre décembre 2008 et décembre 2016, 664 patients ont été inclus. 663 patients inclus Groupe 3 N=10 CI à la fermeture du FOP Groupe antiplaquettaire N=3 Groupe anticoagulants N=7 Groupe 1 N=524 Aucune CI Groupe anticoagulants N=180 Groupe antiplaquettaire N=171 Groupe fermeture N=173 Groupe 2 N=129 CI aux anticoagulants oraux Groupe Fermeture N=65 Groupe antiplaquettaire N=64																																										
Nombre de sujets analysés	Analyse groupe 1 vs groupe 2 (fermeture du FOP vs antiplaquettaire) : les données des patients « fermeture du FOP » ont été agrégées dans chaque groupe de randomisation. Il en est de même pour les données des patients du traitement anti- plaquettaire Parmi les 473 patients : - Fermeture du FOP (n=238 ITT) : 235/238 ont été implantés (2 refus et 1 sans FOP au moment de l'intervention), 17 ont interrompu le traitement anti-agrégant plaquettaire et 1 patient avait un ASA sans fop et aucun perdu de vue et 217/238 constituait la population en per protocol ; - Traitement antiplaquettaire (n=235 ITT) : 2 perdus de vue, 10 interruptions de traitement antiplaquettaire et 223/235 patients constituaient la population en per protocol.																																										
Durée du suivi	Suivi clinique à 2 mois, 6 mois et tous les 6 mois par les neurologues de l'étude jusqu'à la fin de l'étude. Suivi de la fermeture du FOP avec échocardiographie 6 à 12 mois après l'implantation. Suivi moyen de 5,4±1,9 ans dans le groupe fermeture du FOP Suivi moyen de 5,2±2,1 ans dans le groupe traitement antiplaquettaire																																										
Caractéristique s des patients et comparabilité des groupes	<u>Principales caractéristiques initiales</u> des patients du groupe fermeture du FOP vs traitement antiplaquettaire : <table><tr><th></th><th>Groupe Fermeture du FOP N=238</th><th>Groupe traitement antiplaquettaire N=235</th></tr><tr><td>Age (ans)</td><td>42,9 ± 10 ,1</td><td>43,8 ± 10,5</td></tr><tr><td>Sexe masculin</td><td>137 (57,6%)</td><td>142 (60,4%)</td></tr><tr><td>Type d'AVC</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Carotidien</td><td>146 (61,3%)</td><td>139 (59,1%)</td></tr><tr><td>Vertébro-basilaire</td><td>92 (38,7%°)</td><td>96 (40,9%)</td></tr><tr><td>Score mRS</td><td></td><td></td></tr><tr><td>≤1</td><td>197 (82,8%)</td><td>189 (80,4%)</td></tr><tr><td>2 ou 3</td><td>41 (17,2%)</td><td>46 (19,6%)</td></tr><tr><td>Score RoPE</td><td>7,4 ± 1,3</td><td>7,2 ± 1,3</td></tr><tr><td>Anomalies septales</td><td></td><td></td></tr><tr><td>FOP associé à un large shunt sans ASA</td><td>157 (66%)</td><td>161 (68,5%)</td></tr><tr><td>FOP associé à un large shunt et ASA</td><td>59 (24,8%)</td><td>62 (26,4%)</td></tr><tr><td>FOP associé à un shunt moyen et ASA</td><td>22 (9,2%)</td><td>12 (5,1%)</td></tr></table> Les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart-type ou quantité et % Les 238 patients inclus dans le groupe fermeture du FOP, 235 ont été implantés dont 55% (129/235) sous anesthésie générale et 35% (83/235) sous anesthésie locale		Groupe Fermeture du FOP N=238	Groupe traitement antiplaquettaire N=235	Age (ans)	42,9 ± 10 ,1	43,8 ± 10,5	Sexe masculin	137 (57,6%)	142 (60,4%)	Type d'AVC			Carotidien	146 (61,3%)	139 (59,1%)	Vertébro-basilaire	92 (38,7%°)	96 (40,9%)	Score mRS			≤1	197 (82,8%)	189 (80,4%)	2 ou 3	41 (17,2%)	46 (19,6%)	Score RoPE	7,4 ± 1,3	7,2 ± 1,3	Anomalies septales			FOP associé à un large shunt sans ASA	157 (66%)	161 (68,5%)	FOP associé à un large shunt et ASA	59 (24,8%)	62 (26,4%)	FOP associé à un shunt moyen et ASA	22 (9,2%)	12 (5,1%)
	Groupe Fermeture du FOP N=238	Groupe traitement antiplaquettaire N=235																																									
Age (ans)	42,9 ± 10 ,1	43,8 ± 10,5																																									
Sexe masculin	137 (57,6%)	142 (60,4%)																																									
Type d'AVC																																											
Carotidien	146 (61,3%)	139 (59,1%)																																									
Vertébro-basilaire	92 (38,7%°)	96 (40,9%)																																									
Score mRS																																											
≤1	197 (82,8%)	189 (80,4%)																																									
2 ou 3	41 (17,2%)	46 (19,6%)																																									
Score RoPE	7,4 ± 1,3	7,2 ± 1,3																																									
Anomalies septales																																											
FOP associé à un large shunt sans ASA	157 (66%)	161 (68,5%)																																									
FOP associé à un large shunt et ASA	59 (24,8%)	62 (26,4%)																																									
FOP associé à un shunt moyen et ASA	22 (9,2%)	12 (5,1%)																																									
Résultats inhérents au critère de	Analyse intermédiaire <u>non réalisée</u> en raison d'un faible taux d'évènement principal. Les résultats inhérents au critère de jugement principal dans la population en intention de traiter sont présentés dans le tableau suivant :																																										

jugement principal	Critère principal : AVC fatal ou non	Bras fermeture du FOP N=238	Bras traitement antiplaquettaire N=235	Hazard ratio
	Intention de traiter	0	14*	0,03 [0-0,26] <i>psupériorité<0,001</i>
*9 AVC chez les 74 patients (12%) ayant un FOP associé à un ASA et 5 chez les 161 (3%) patients ayant un FOP associé à un large shunt sans ASA				
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Les critères de jugement secondaires sont présentés dans le tableau ci-dessous :			
	Critères de jugement secondaires (efficacité)	Groupe fermeture du FOP (N=60)	Groupe contrôle (N=60)	
	AVC ischémique avec mRS≥3	0	1	
	Hémorragies cérébrales	0	0	
	AVCi, AIT et embolie systémique	8	21	
	AIT	8	8	
	Embole systémique	0	0	
	Mortalité toutes causes	0	0	
	Taux de succès de l'implantation du dispositif	234/235 (99,6%)	NC	
	Taux de succès de la fermeture du FOP	202/228 (88,6%)	NC	
Effets indésirables	Critères de jugement secondaires (tolérance)	Groupe fermeture du FOP (N=60)	Groupe contrôle (N=60)	
	Complications majeures ou fatales liées à la procédure ou au dispositif	14 (6%)	NC	
	Complication hémorragique majeur ou fatale	2 (0,8%)	5 (2,1%)	
	Décès	0	0	
	≥ 1 EIG	85 (36%)	78 (33%)	
Commentaires	Seuls les résultats du Groupe 1 vs groupe 2 : fermeture du FOP vs traitement antiplaquettaire, sont présentés.			