

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****AMPLATZER TALISMAN
PFO OCCLUDER****Implant de fermeture du foramen ovale
perméable**

Inscription

**Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs
médicaux et des technologies de santé le 18 octobre 2022**

Faisant suite à l'examen du 18 octobre 2022, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 18 octobre 2022.

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

Indications retenues	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 anévrisme du septum inter-auriculaire (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	AMPLATZER PFO OCCLUDER, implant pour fermeture du foramen ovale perméable de précédente génération
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	Assujettie à la date de fin de prise en charge d'AMPLATZER PFO OCCLUDER (31/05/2025), dispositif de génération antérieure
Données analysées	Données non spécifiques : <ul style="list-style-type: none">– Poli <i>et al.</i> (2021) : étude de recueil prospectif, monocentrique, documentant l'efficacité et la sécurité de la fermeture du FOP chez

146 patients implantés avec le dispositif AMPLATZER PFO OCCLUDER (de génération antérieure) et suivis 2,3 ans.

<p>Éléments conditionnant le Service attendu (SA)</p> <ul style="list-style-type: none">– Spécifications techniques– Modalités de prescription et d'utilisation	<p>Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.</p> <p>Celles mentionnées au chapitre 5.2.</p> <p>IRM compatibilité</p> <p>Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable AMPLATZER TALISMAN PFO OCCLUDER est IRM compatible sous conditions, décrites au chapitre 5.2.</p>
<p>Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription</p>	<p>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.</p>
<p>Population cible</p>	<p>La population cible des dispositifs de fermeture du FOP dans l'indication de prévention secondaire de récurrences d'AVC est de l'ordre de 3 400 patients par an.</p>

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et références	4
1.3 Conditionnement	4
1.4 Revendications du demandeur	4
2. Historique du remboursement	5
3. Caractéristiques du produit	5
3.1 Marquage CE	5
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	6
3.4 Acte associé	7
4. Service attendu (SA)	7
4.1 Intérêt du produit	7
4.2 Intérêt de santé publique	12
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	13
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	14
5.1 Spécifications techniques minimales	14
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	14
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	15
6.1 Comparateur retenu	15
6.2 Niveaux d'ASA	15
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	16
8. Durée d'inscription proposée	16
9. Population cible	16

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – octobre 2022

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

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

1.2 Modèles et références

Le dispositif AMPLATZER TALISMAN PFO OCCLUDER est disponible en 4 tailles :

Modèles	Diamètre du disque auriculaire droit (mm)	Diamètre du disque auriculaire gauche (mm)	Diamètre de la gaine de pose (Fr)
9-PFO-1818	18	18	8
9-PFO-2518	25	18	8
9-PFO-3025	30	25	9
9-PFO-3525	35	25	9

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

Le dispositif AMPLATZER TALISMAN PFO OCCLUDER se compose des éléments suivants :

- Dispositif d'occlusion du FOP (pré-attaché au câble de pose),
- Câble de pose AMPLATZER TREVISIO,
- Valve hémostatique qui comprend la voie latérale soudée à la valve et le robinet trois voies,
- Vis en plastique,
- Tube de chargement.

Ce dispositif est destiné à être délivré avec la gaine de pose AMPLATZER TALISMAN.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande d'inscription concerne 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 ASIA¹ (> 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. »

1.4.2 Comparateurs revendiqués

Le comparateur revendiqué est « l'AMPLATZER PFO OCCLUDER ».

¹ Anévrisme du septum inter-auriculaire

1.4.3 ASA revendiquée

Le demandeur ne revendique aucune amélioration du service attendu (ASA V) par rapport au dispositif AMPLATZER PFO OCCLUDER.

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du dispositif AMPLATZER TALISMAN PFO OCCLUDER.

Le dispositif AMPLATZER PFO OCCLUDER (de génération antérieure dans la gamme du fabricant) a été évalué par la Commission en date du [28/01/2020](#)². Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté³ [du 15/05/2020](#) (Journal officiel du 21/05/2020).

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

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

3.2 Description

Le dispositif AMPLATZER TALISMAN PFO OCCLUDER est un dispositif autodéployable ayant la forme d'un double disque, fabriqué à partir d'un treillis métallique en nitinol. Les deux disques sont reliés entre eux par un court raccord de connexion qui permet un mouvement libre de chaque disque. Le dispositif d'occlusion comporte des bandes de marquage radio-opaques sur ses extrémités distale et proximale, et contient également une vis d'extrémité sur l'extrémité proximale pour faciliter la pose et le déploiement. La gaine de pose et le dilateur sont également radio-opaques. Le dispositif est implanté par voie veineuse fémorale droite, généralement sous échographie transoesophagienne. Il est disponible en 4 tailles.

Les tailles de dispositifs sont choisies selon les directives suivantes indiquées dans la notice CE :

Morphologie du FOP	Exemples de caractéristiques anatomiques	Taille suggérée du DM
FOP simple ou avec un anévrisme du septum inter-auriculaire (ASIA) non dominant	<ul style="list-style-type: none">Absence d'ASIA, long tunnel et septum secundum épaissiASIA non proéminent (<20mm d'excursion totale) sans tunnel long (≥10mm de longueur) et sans septum secundum épaissi (≥10mm d'épaisseur)	25
FOP complexe	<ul style="list-style-type: none">ASIA (excursion ≥10mm) avec tunnel long (longueur ≥10mm)ASIA (excursion ≥10mm) avec septum secundum épaissi (épaisseur ≥10mm)ASIA proéminent avec mobilité excessive (≥20mm d'excursion totale)Hypertrophie lipomateuse du septum secundum (épaisseur ≥15mm)	30 ou 35

² Avis de la Commission du 28/01/2020 relatif à AMPLATZER PFO OCCLUDER, implant pour fermeture du foramen ovale perméable. HAS; 2020.

³ Arrêté du 15/05/2020 relatif à l'inscription de AMPLATZER PFO OCCLUDER de la société Abbott Medical France au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 21/05/2020.

AMPLATZER TALISMAN PFO OCCLUDER est une évolution technique d'AMPLATZER PFO OCCLUDER, système de précédente génération. À terme, le système AMPLATZER TALISMAN PFO OCCLUDER est destiné à se substituer au système AMPLATZER PFO OCCLUDER. Les différences entre les deux générations sont reprises dans le tableau ci-dessous :

	AMPLATZER TALISMAN PFO OCCLUDER	AMPLATZER PFO OCCLUDER																														
Implant d'occlusion	<ul style="list-style-type: none"> Conditionnement : implant de fermeture du FOP associé au système de pose (décrit ci-dessous) <p>Objectif selon le fabricant : le dispositif est fourni assemblé et prêt à l'usage</p> <ul style="list-style-type: none"> Tailles disponibles : <table border="1"> <thead> <tr> <th>Références</th> <th>DAD</th> <th>DAG</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>9PFO1818</td> <td>18</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>9PFO2518</td> <td>25</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>9PFO3025</td> <td>30</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>9PFO3525</td> <td>35</td> <td>25</td> </tr> </tbody> </table> <p>Taille intermédiaire 30 désormais avec un diamètre du disque auriculaire gauche réduit</p> <p>Objectif selon le fabricant : limiter le matériel dans l'oreillette gauche et mieux se conformer à l'anatomie</p>	Références	DAD	DAG	9PFO1818	18	18	9PFO2518	25	18	9PFO3025	30	25	9PFO3525	35	25	<ul style="list-style-type: none"> Conditionnement : Implant de fermeture du FOP seul <ul style="list-style-type: none"> Tailles disponibles : <table border="1"> <thead> <tr> <th>Références</th> <th>DAD</th> <th>DAG</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>9PFO018</td> <td>18</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>9PFO025</td> <td>25</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>9PFO030</td> <td>30</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>9PFO035</td> <td>35</td> <td>25</td> </tr> </tbody> </table>	Références	DAD	DAG	9PFO018	18	18	9PFO025	25	18	9PFO030	30	30	9PFO035	35	25
Références	DAD	DAG																														
9PFO1818	18	18																														
9PFO2518	25	18																														
9PFO3025	30	25																														
9PFO3525	35	25																														
Références	DAD	DAG																														
9PFO018	18	18																														
9PFO025	25	18																														
9PFO030	30	30																														
9PFO035	35	25																														
Système de pose	<p>Éléments du système de pose conditionné avec l'implant de fermeture :</p> <ul style="list-style-type: none"> Câble de pose fixé au dispositif de fermeture du FOP Valve hémostatique, qui comprend la voie latérale soudée à la valve et le robinet 3 voies Vis en plastique Tube de chargement <p>La valve hémostatique diffère également en termes de composition (notamment ajout d'un adhésif Dymax et d'un lubrifiant en silicone)</p> <p>La gaine de pose et le dilateur sont désormais conditionnés dans une autre boîte (Amplatzer Talisman Delivery Sheath) mais restent identiques à ceux d'AMPLATZER TREVISIO</p>	<p>Système de pose AMPLATZER TREVISIO :</p> <ul style="list-style-type: none"> Câble de pose Valve hémostatique, qui comprend la voie latérale reliée à la valve via une connexion « Luer » et le robinet 2 voies Vis en plastique Tube de chargement Gaine de pose Dilateur 																														

3.3 Fonctions assurées

Le dispositif AMPLATZER TALISMAN PFO OCCLUDER agit en occluant les FOP, avec deux disques maintenus contre le septum interauriculaire, de façon permanente, permettant l'arrêt immédiat du flux sanguin.

3.4 Acte associé

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 70, 30/06/2022), l'acte associé à la pose d'un implant pour fermeture du foramen ovale perméable est référencé sous le chapitre « Actes thérapeutiques sur les cloisons du cœur, à l'étage atrial ».

Code	Libellé de l'acte
DASF005	<p>Fermeture d'un foramen ovale perméable, par voie veineuse transcutanée</p> <p>Avec ou sans : mesure des pressions intracardiaques</p> <p>Indication :</p> <ul style="list-style-type: none">– 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. <p>Formation : définie par les recommandations de bonne pratique de la Société française de cardiologie</p> <p>Environnement : défini par les recommandations de bonne pratique de la Société française de cardiologie</p> <p>Facturation : établissement de santé titulaire d'une autorisation d'activité interventionnelle sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie</p>

4. Service attendu (SA)

4.1 Intérêt du produit

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

4.1.1.1 Rappel de l'avis précédemment émis par la commission

Dans son avis du [28/01/2020](#)², la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant pour AMPLATZER PFO OCCLUDER (implant de fermeture du FOP de génération précédente), avec une ASA de niveau 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, sur la base des éléments suivants :

- Données non spécifiques : un « position paper » européen publié en 08/2018 portant sur la prise en charge des patients ayant un FOP ;
- Le consensus d'experts de la SFNV et de la SFC publié en 09/2019 concernant la prise en charge en prévention secondaire des patients ayant un infarctus cérébral attribuable à un FOP. Ces recommandations sont fondées sur l'analyse des 6 essais cliniques randomisés (ECR) comparant la fermeture du FOP par voie endovasculaire au traitement médical, et leurs méta-analyses. Parmi les 6 ECR, CLOSE (n=663) avait l'objectif d'évaluer la supériorité de la fermeture du FOP par voie endovasculaire par rapport au seul traitement antiplaquettaire dans la prévention des AVC ischémiques récurrents et portant sur tous types de dispositifs de fermeture. La méta-analyse séquentielle de Turc *et al.* des 6 ECR, regroupant 3560 patients, a évalué l'effet de la fermeture du FOP sur le risque de récurrences d'infarctus cérébral.

Données spécifiques :

- L'essai RESPECT (n=980) : prospectif contrôlé randomisé en ouvert avec adjudication en aveugle des résultats dont l'objectif était d'évaluer la supériorité de la fermeture du FOP par voie endovasculaire par AMPLATZER PFO OCCLUDER par rapport au traitement antithrombotique seul. Les patients inclus avaient un AVC ischémique cryptogénique dans les 9 mois associé à un FOP quelle que soit l'importance du shunt. Le critère de jugement principal, évalué à 2 ans de suivi, regroupait la survenue d'infarctus cérébral et de décès précoce ;
- L'essai DEFENSE PFO (n=120) : prospectif contrôlé randomisé en ouvert dont l'objectif était d'évaluer la supériorité de la fermeture du FOP par voie endovasculaire par AMPLATZER PFO OCCLUDER par rapport au traitement antithrombotique seul. Les patients inclus avaient un AVC ischémique dans les 6 mois et un FOP à « haut risque ». Le critère de jugement principal, évalué à 2 ans de suivi, combinait la survenue d'infarctus cérébral, de décès vasculaires ou d'hémorragies majeures selon la classification TIMI.

4.1.1.2 Données non spécifiques

Seule l'étude de Poli *et al.*⁴ (2021) portant sur la génération précédente AMPLATZER PFO OCCLUDER est fournie et décrite ci-dessous :

Il s'agit d'une étude observationnelle, de recueil prospectif, simple bras, portant sur l'inclusion consécutive de patients ayant un FOP et un AVC ischémique ou un AIT cryptogéniques, entre mars 2012 et septembre 2016. Cette étude a été réalisée au sein du centre de neurologie à l'hôpital universitaire de Tübingen en Allemagne. Selon les stratégies thérapeutiques du centre, la fermeture du FOP était recommandée chez les patients ≤ 70 ans avec un FOP à « *haut risque* ». Ce dernier était défini par la présence d'un anévrisme du septum inter-auriculaire (ASIA) ou celle d'un shunt droit-gauche important spontané ou pendant la manœuvre de Valsalva. Le traitement médical standard, réservé aux patients > 70 ans avec un FOP à « *haut risque* » ou ceux ayant un FOP à « *faible risque* », se composait soit d'une monothérapie anti-agrégante plaquettaire soit d'une anticoagulation orale (anticoagulants oraux directs de préférence). L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité de la fermeture du FOP en prévention secondaire de récurrence de l'AVC chez les patients âgés de moins ou de plus de 60 ans en comparaison au traitement médical seul. Toutefois, le dessin de l'étude ne permettant aucune comparaison des groupes possible (mise en parallèle des résultats), seuls les résultats relatifs au groupe de patients ayant eu une fermeture du FOP sont rapportés.

Le critère de jugement principal était le taux annuel de récurrence d'AVC ischémique ou d'hémorragie intracrânienne. Les critères secondaires regroupaient notamment la mortalité toutes causes et les récurrences d'évènements emboliques. L'ensemble des critères cliniques ont été recueillis par téléphone, en aveugle du traitement reçu, à partir de 12 mois de suivi. Des analyses en sous-groupes sur ces critères ont été réalisées en fonction de l'âge des patients (≤ 60 ans et > 60 ans).

Au total, 236 patients ont été inclus dont 146 dans le groupe fermeture du FOP. Le suivi moyen était de $2,8 \pm 1,3$ ans.

Les principales caractéristiques des patients ayant eu une fermeture du FOP sont reprises dans le tableau ci-dessous :

	Fermeture du FOP n=146
Age, ans (médiane, IQR)	53 (45-62)
Genre féminin	40,4% (n=59)

⁴ Poli S, Siebert E, Mbroh J, Poli K, Krumbholz M, Mengel A, et al. Closure or medical therapy of patent foramen ovale in cryptogenic stroke: prospective case series. *Neurol Res Pract.* 2021 Apr 1;3(1):16. doi: 10.1186/s42466-021-00114-3.

mRS=0 avant AVC*	94,5% (n=138)
Hypertension artérielle	73% (n=50)
Antécédent de tabagisme	25,3% (n=37)
Hyperlipidémie	25,3% (n=37)
Données écho-cardiographiques	
Petit shunt	6,8% (n=10)
Shunt modéré	21,9% (n=32)
Large shunt	71,2% (n=104)
Anévrisme du septum interauriculaire (ASIA)	51,4% (n=75)
Évènement embolique qualifiant	
AVC ischémique	81,5% (n=119)
AIT	18,5% (n=27)
Score Rope [‡]	6 (4-7)

*mRS (modified Rankin Scale) = score de handicap fonctionnel

[‡]Score RoPE développé pour évaluer la probabilité d'un lien de causalité entre FOP et infarctus cérébral. Cette probabilité est d'autant plus grande que le patient est jeune, que la charge de facteurs de risque est faible et qu'il existe un infarctus cortical.

La procédure de fermeture percutanée du FOP a été réalisée par une équipe de cardiologues interventionnels avec le dispositif AMPLATZER PFO OCCLUDER au terme d'un délai médian de 54 jours (IQR 41-104) post évènement embolique. La taille de 25 mm a été utilisée dans 132/146 des cas. La majorité des patients a reçu un traitement bi-antiagrégant plaquettaire en post fermeture. Le taux d'échec d'implantation était de 0,7% en raison de la présence d'un FOP à très long tunnel. Un patient a présenté un épisode de fibrillation auriculaire en période péri-procédurale, lequel s'est résolu spontanément dans les 24h. Au terme du suivi de 6 semaines, un shunt résiduel a été observé chez 14/146 (9,6%) patients par échographie transoesophagienne.

Au terme du suivi de $2,8 \pm 1,3$ ans :

- Aucune hémorragie intracrânienne n'a été rapportée. Le taux de récurrence d'AVC ischémique après fermeture du FOP était de 4,1% (6/146) dont 2,9% (3/103) (IC_{95%} 0-6,8%) chez les patients ≤ 60 ans (n=103) et 7% (3/43) (IC_{95%} 4-16,4%) chez les patients de > 60 ans (n=43). Les taux de décès toutes causes étaient de 1,4% (2/146) dont 1% (1/246) chez les patients ≤ 60 ans et 2% (1/43) chez les patients de > 60 ans. Le taux de fibrillation atriale de novo était de 0,7% (1/246) dont 0% chez les patients ≤ 60 ans et 2% (1/43) chez les patients de > 60 ans.

Commentaires : Il s'agit d'une étude de faible qualité méthodologique relative à la pratique d'un seul centre et citée à titre exploratoire. Bien que la fermeture du FOP ait eu lieu exclusivement chez des patients considérés à « haut risque », elle a également concerné des patients > 60 ans dans un tiers des cas, âge plus élevé que celui revendiqué. Ses limites méthodologiques sont les suivantes : absence de calcul du nombre de sujets nécessaires, étude monocentrique, absence d'adjudication standardisée des évènements cliniques, fibrillations atriales de novo non systématiquement recherchées après la période d'hospitalisation et donc possiblement sous-estimées.

4.1.1.3 Données spécifiques

Aucune étude spécifique au dispositif AMPLATZER TALISMAN PFO OCCLUDER n'est fournie.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

– Étude de Poli *et al.* (2021)

Au terme du suivi de 6 semaines, aucune thrombose sur dispositif, infection, migration ou érosion n'a été rapportée. Aucune complication en lien avec le dispositif n'a été rapportée à long terme.

Matéiovigilance

Les premières données de matéiovigilance spécifiques au dispositif AMPLATZER TALISMAN PFO OCCLUDER depuis sa commercialisation en août 2022 au niveau mondial (hors Europe et France) font état de 8 événements indésirables : 5 déformations du dispositif pendant l'implantation, 2 fibrillations auriculaires et 1 effusion péricardique. Aucune donnée de matéiovigilance n'est rapportée au niveau français et européen depuis sa commercialisation en septembre 2022.

D'autre part les données de matéiovigilance de la précédente génération AMPLATZER PFO OCCLUDER au niveau mondial, européen et français, sur la période de juin 2019 à avril 2022, sont rapportées ci-dessous :

- France : incidence 0,54%. Les événements rapportés les plus notables sont des déformations du dispositif (n=8), des déploiements bulbeux (n=7), des effusions péricardiques (n=5), des fibrillations auriculaires (n=3) ;
- Monde (Europe incluse) : incidence 0,70%. Les événements rapportés les plus notables sont des déformations du dispositif (n=118), des fibrillations auriculaires (n=22), des migrations du dispositif (n=21) et des shunts résiduels (n=15),

4.1.1.5 Bilan des données

Au total, AMPLATZER TALISMAN PFO OCCLUDER est une évolution de gamme d'AMPLATZER PFO OCCLUDER. Les principales différences techniques correspondent à une réduction du diamètre du disque auriculaire gauche pour la taille intermédiaire 30 mm et à un pré-attachement du dispositif d'occlusion au câble de pose pour AMPLATZER TALISMAN OCCLUDER. Une étude non spécifique (portant sur AMPLATZER PFO OCCLUDER de précédente génération) est fournie mais ne permet pas d'approcher l'efficacité d'AMPLATZER PFO OCCLUDER en raison de sa faible qualité méthodologique. Les premières données de matéiovigilance d'AMPLATZER TALISMAN PFO OCCLUDER sont fournies à l'appui de la demande. La Commission considère que les données non spécifiques portant sur AMPLATZER PFO OCCLUDER retenues dans l'avis du 28/01/2020 sont extrapolables au dispositif AMPLATZER TALISMAN PFO OCCLUDER.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

En septembre 2019, un consensus d'experts de la SFNV et de la SFC concernant la prise en charge en prévention secondaire des patients ayant un infarctus cérébral associé à un FOP, a été publié⁵. 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

⁵ Mas J-L, Derex L, Guérin P, Guillon B, Habib G, Juliard J-M, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale to prevent stroke recurrence in patients with otherwise unexplained ischaemic stroke: Expert consensus of the French Neurovascular Society and the French Society of Cardiology. Arch Cardiovasc Dis. 1 août 2019;112(8):532-42.

concernant le bénéfice de la fermeture dans leur cas et de l'existence d'autres options thérapeutiques. Il s'agit principalement des patients ayant une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

- Age > 60 ans ; AIT ; Infarctus cérébral datant de plus de 6 mois ; Séquelle à l'imagerie d'un infarctus asymptomatique ; Infarctus sévère (Rankin \geq 3) ; Autre cause associée d'infarctus cérébral ; FOP \leq 20 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 \geq 2mm, valve d'Eustachi, réseau de Chiari ;
- Caractéristiques du patient : Age et présence de facteurs de risque vasculaires (i.e. hypertension artérielle, diabète, tabac), score RoPE⁶;
- Caractéristiques de l'AVC : Infarctus cérébral compatible avec une origine embolique à l'imagerie cérébrale, confirmation du diagnostic d'AIT par un neurologue vasculaire, éventuellement en concertation avec un autre spécialiste neurovasculaire en cas de doute, récurrence de l'infarctus cérébral sous traitement antithrombotique ;
- Arguments indirects en faveur d'un mécanisme d'embolie paradoxale : présence d'une maladie thromboembolique ou de circonstances favorisant une thrombose veineuse (état d'hypercoagulabilité, immobilisation prolongée, précession de l'infarctus cérébral par un équivalent de manœuvre de Valsalva ou gradient de pression droit-gauche augmentant de manière continue (hypertension artérielle pulmonaire chronique). »

Conclusion sur l'intérêt du produit

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

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

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

⁶ Score RoPE développé pour évaluer la probabilité d'un lien de causalité entre FOP et infarctus cérébral. Cette probabilité est d'autant plus grande que le patient est jeune, que la charge de facteurs de risque est faible et qu'il existe un infarctus cortical.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

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

Le FOP peut être découvert de façon fortuite chez environ 40% des patients de moins de 55 ans ayant un infarctus cérébral cryptogénique, c'est à dire sans autre cause identifiée⁷. 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 cérébral⁸. 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 risque 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 shunt⁹. 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. L'anévrisme du septum auriculaire favorise l'ouverture du FOP, en augmentant le diamètre et favorise le flux venant de la veine cave inférieure. L'hypothèse d'une formation d'un thrombus intracardiaque dans le tunnel du FOP a aussi été invoquée.

4.2.3 Impact

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

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

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

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

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

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes : Fermeture du foramen ovale perméable (FOP) chez les patients âgés entre 16 et

⁷ 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

⁸ 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.

⁹ 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

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 anévrisme du septum inter-auriculaire (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.

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

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 selon les indications ; (2) de préciser la présence ou non d'une autre source cardiaque ou aortique potentielle d'embolie cérébrale ;
- Le cardiologue interventionnel juge de la faisabilité et des risques de l'intervention et garantit que l'intervention sera réalisée selon les modalités d'utilisation et de prescription ;
- Le patient est informé précisément des risques et bénéfices (en termes de risque absolu et de risque relatif de récurrence) encourus selon les différentes stratégies thérapeutiques et est engagé dans la décision partagée ;
- Cette réunion de concertation pluridisciplinaire donne lieu à un compte-rendu validé par l'ensemble des intervenants et diffusé aux médecins référents du patient.

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

- Cette intervention doit être pratiquée 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 modalités d'implantation préconisées sont les suivantes :

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

Les modalités de suivi des patients sont les suivantes :

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

IRM compatibilité

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

- Champ magnétique statique de 1,5 tesla (1,5 T) ou 3,0 teslas (3,0 T)
- Champ de gradient spatial maximum de 19 T/m (1 900 G/cm)
- Taux d'absorption spécifique (TAS) maximal mesuré par le système de RM (moyenne pour l'ensemble du corps) de 2,0 W/kg (mode de fonctionnement normal)

Dans les conditions d'imagerie décrites ci-dessus, la hausse maximale de la température générée par le dispositif doit être inférieure ou égale à 3 °C après 15 minutes d'imagerie par résonance magnétique en continu.

Dans des essais non cliniques, l'artefact provoqué par le dispositif sur les images s'étend à une distance approximative de 16 mm du dispositif d'occlusion AMPLATZER TALISMAN PFO OCCLUDER en cas d'acquisition en séquence d'impulsions d'écho de gradient dans un système IRM de 3,0 T.

La Commission recommande la mise en conformité des informations données au patient selon la réglementation en vigueur pour les dispositifs médicaux implantables (règlement européen 2017/745, articles R.1112-1-2, R.5212-38 et R.5212-40 du code de la santé publique)¹⁰.

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateur retenu

AMPLATZER TALISMAN PFO OCCLUDER est une évolution de la gamme du dispositif AMPLATZER PFO OCCLUDER qui est par conséquent le comparateur choisi par la CNEDiMTS.

6.2 Niveaux d'ASA

Les données cliniques fournies sont spécifiques au dispositif AMPLATZER PFO OCCLUDER, de précédente génération. Aucune preuve clinique comparative ne permet de recommander l'utilisation préférentielle d'AMPLATZER TALISMAN PFO OCCLUDER par rapport à AMPLATZER PFO OCCLUDER.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service attendu (ASA V) d'AMPLATZER TALISMAN PFO OCCLUDER par rapport à AMPLATZER PFO OCCLUDER

¹⁰ Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDiMTS. HAS. 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264825/fr/evaluation-de-la-compatibilite-irm-des-dispositifs-medicaux-implantables-par-la-cnedimts

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

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

8. Durée d'inscription proposée

Assujettie à la date de fin de prise en charge de l'implant de fermeture du FOP de précédente génération : AMPLATZER PFO OCCLUDER (31/05/2025).

9. 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 âges¹¹. 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 cryptogénique¹². Dans l'étude de Lechat et *al.*, la prévalence du FOP pouvait atteindre 54% des patients ayant un infarctus cryptogénique¹³.

Ainsi, le nombre de patients ayant un FOP et un AVC ischémique cryptogénique s'élèverait 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 ASIA¹⁴.

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

Les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) ont été utilisées pour estimer la population rejointe. Leur exploitation a été effectuée par la HAS à partir du programme DIAMANT de l'ARS Île-de-France. Ce programme permet notamment de dénombrer le nombre de dispositifs posés en milieu hospitalier et le nombre et la nature des actes correspondant à la pose de

¹¹ Santé publique France. Accident vasculaire cérébral. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/accident-vasculaire-cerebral/donnees/#tabs>

¹² 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

¹³ 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.

¹⁴ 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

ces dispositifs. La sélection a porté sur l'ensemble des dispositifs de fermeture du FOP pris en charge sur la LPPR, soit sous ligne générique soit sous nom de marque¹⁵ entre 2019 et 2021.

	2019	2020	2021
Nombre de DM inscrits sur la LPPR	4 356	4 217	4 835
Actes associés à la pose de ces dispositifs	4 186	4 055	4 614
– Actes de fermeture du FOP (DASF005)	2 472	2 467	2 944

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

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 3 400 patients par an.

¹⁵ Codes LPPR : 3121030, 8186062, 8186079, 8127390, 8148624, 8139619, 8177459, 8182704, 8182727, 8183649, 8187140, 3119463, 3185158