

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****WATCHMAN FLX**

Dispositif de fermeture transcutanée de l'appendice auriculaire gauche

Modification des conditions d'inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 21 mai 2024

Faisant suite à l'examen du 7 mai 2024, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 21 mai 2024.

Demandeur : BOSTON SCIENTIFIC SAS (France)

Fabricant : BOSTON SCIENTIFIC CORPORATION (États-Unis)

Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).

L'essentiel

Indications retenues	– Prévention des événements thromboemboliques chez les patients en fibrillation atriale non valvulaire à haut risque thromboembolique avec un score CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 chez l'homme ou CHA₂DS₂-VASc ≥ 3 chez la femme et une contre-indication à un traitement anticoagulant au long cours (validation par une réunion de concertation pluridisciplinaire). – A l'exclusion de cette indication, la fermeture percutanée de l'auricule gauche n'est pas une alternative aux anticoagulants oraux en prévention primaire du risque thromboembolique lié à la fibrillation atriale. – Le refus par le patient du traitement anticoagulant oral n'est pas une indication à la fermeture de l'auricule gauche.
Service attendu (SA)	Suffisant
Comparateurs retenus	Autres dispositifs de fermeture transcutanée de l'AAG inscrits sur la LPPR.
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	30/06/2026 (date de fin de prise en charge de WATCHMAN FLX)
Données analysées	Les données analysées sont : Données non spécifiques :

Concernant la revendication d'indication :

- Les recommandations européennes de l'ESC&EACTS publiées en 2020 par Hindricks G et *al.* et les recommandations américaines de l'AHA/ACC/HRS publiées en 2019 par January CT et *al.* ; et celle de l'AHA/ACC/ACCP/HRS publié en 2023 par Joglar et *al.* ; sur la prise en charge des patients avec une fibrillation atriale.
- L'avis de l'évaluation technologique de santé du SHTG (Ecosse), de 2022, sur l'occlusion de l'appendice auriculaire gauche chez des patients avec une fibrillation atriale et une contre-indication à l'anticoagulation orale.
- Quatre publications d'études (Darden D et *al.* ; 2021, Alkhouli M et *al.* ; 2022, Zeitler E et *al.* ; 2023 et Jiang H et *al.* ; 2023) dont l'objectif était d'évaluer la différence selon le sexe du patient sur la sécurité du dispositif WATCHMAN.

Concernant la revendication de comparateur et d'ASA

Méta-analyse Reddy VY et *al.* ; 2017 sur données individuelles analysées à 5 ans de suivi à partir de 2 études contrôlées randomisées (PROTECT AF et PREVAIL) comparant WATCHMAN aux AVK sur 1 114 patients à risque thromboembolique élevé.

Données spécifiques

Résultats intermédiaires non publiés (rapport d'étude) de l'étude WATCHMAN FLX SURPASS post commercialisation de surveillance avec un recueil prospectif des données, multicentrique américaine, observationnelle, simple bras. dont l'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité à long terme de WATCHMAN FLX dans les conditions réelles d'utilisation chez des patients consécutifs issus du registre LAAO implantés avec WATCHMAN FLX sortis de l'hôpital entre 05/08/2020 et le 30/09/2022.

Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

– Spécifications techniques

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

– Modalités de prescription et d'utilisation

Celles mentionnées au [chapitre 5.2](#).

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable WATCHMAN FLX est IRM compatible sous conditions, décrites au chapitre 5.2.

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

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la Commission souligne l'intérêt d'apporter pour le renouvellement des données disponibles actualisées sur le dispositif de fermeture transcutanée de l'AAG, WATCHMAN FLX, utilisé en dernier recours chez les patients à haut risque thrombo-embolique (chez les hommes avec un score CHA2DS2-VASC ≥ 2 et les femmes avec un score ≥ 3) et avec une contre-indication au long cours aux anticoagulants oraux.

Population cible

La population cible du dispositif de fermeture transcutanée de l'AAG WATCHMAN FLX est estimée, au maximum, à 50 000 patients par an.

Avis 1 définitif

Sommaire

1.	Objet de la demande	5
1.1	Qualification de la demande	5
1.2	Modèles et références	5
1.3	Conditionnement	5
1.4	Revendications du demandeur	5
2.	Historique du remboursement	6
3.	Caractéristiques du produit	7
3.1	Marquage CE	7
3.2	Description	7
3.3	Fonctions assurées	7
3.4	Actes associés	7
4.	Service attendu (SA)	8
4.1	Intérêt du produit	8
4.2	Intérêt de santé publique	29
4.3	Conclusion sur le Service attendu (SA)	30
5.	Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	31
5.1	Spécifications techniques minimales	31
5.2	Modalités de prescription et d'utilisation	31
6.	Amélioration du Service attendu (ASA)	33
6.1	Comparateurs retenus	33
6.2	Niveaux d'ASA	33
7.	Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	33
8.	Durée d'inscription proposée	34
9.	Population cible	34

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 – mai 2024

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande de modification des conditions 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).

La demande de modification des conditions d'inscription porte sur :

- ➔ L'indication.
- ➔ Le comparateur.
- ➔ Le niveau d'ASA.

1.2 Modèles et références

Le dispositif WATCHMAN FLX comprend 5 références de diamètres de 20 à 35 mm.

WATCHMAN FLX	Référence commerciale	Diamètre
	M635WS50200	20 mm
	M635WS50240	24 mm
	M635WS50270	27 mm
	M635WS50310	31 mm
	M635WS50350	35 mm

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

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

Après avoir été déployé et jusqu'à son relargage, le dispositif peut être, si nécessaire, réintroduit dans la gaine, repositionné ou échangé pour un autre dispositif tout en maintenant l'abord transseptal. Après recapture complète de WATCHMAN FLX dans son système de pose, le dispositif peut être redéployé évitant ainsi le remplacement par un nouveau dispositif.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquée(s)

La demande de modification des conditions d'inscription concerne les indications suivantes :

Prévention des évènements thromboemboliques chez les patients en fibrillation auriculaire non valvulaire à haut risque thromboembolique avec un score CHA2DS2-VASc ≥ 2 chez l'homme ou CHA2DS2-VASc ≥ 3 chez la femme et une contre-indication à un traitement anticoagulant au long cours (validation pluridisciplinaire).

A l'exclusion de cette indication, la fermeture percutanée de l'auricule gauche n'est pas une alternative aux anticoagulants oraux en prévention primaire du risque thromboembolique lié à la fibrillation atriale. Le refus par le patient du traitement anticoagulant oral n'est pas une indication à la fermeture de l'auricule gauche.

1.4.2 Comparateurs et ASA revendiqués

Le demandeur revendique :

- Une amélioration du service attendu (ASA) de niveau IV (mineure) par rapport aux autres dispositifs de fermeture transcutanée de l'AAG inscrits sur la LPPR.
- Une amélioration du service attendu (ASA) de niveau III (modérée) par rapport aux anticoagulants oraux (ACO).

2. Historique du remboursement

WATCHMAN FLX a été évalué pour la première fois par la Commission **en 2015**¹ dans l'indication identique aux dispositifs de fermeture de l'AAG de précédente génération WATCHMAN comme indiqué ci-dessous. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 07/12/2016 (Journal officiel du 09/12/2016)² : implant exovasculaire, fermeture AAG, BOSTON, WATCHMAN FLX.

En 2022³, la Commission a accepté le renouvellement d'inscription de WATCHMAN FLX dans la même indication que celle inscrite à la LPPR. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 01/12/2022 (Journal Officiel du 04/12/2022)⁴. La date de fin de prise en charge est portée au 30/06/2026.

Concernant **WATCHMAN** de précédente génération :

- Sa prise en charge par l'assurance maladie dans l'indication de prévention des événements thromboemboliques chez les patients en fibrillation atriale non valvulaire à haut risque thromboembolique avec un score CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 et une contre-indication formelle et permanente aux anticoagulants, sous nom de marque fait suite à l'arrêté du 16/06/2016 (Journal officiel du 21/06/2016)⁵,

¹ Avis de la Commission du 06/10/2015 relatif à WATCHMAN FLX, dispositif de fermeture transcutanée de l'appendice auriculaire gauche. [\[Lien\]](#)

² Arrêté du 7 décembre 2016 portant inscription du dispositif de fermeture de l'appendice auriculaire gauche WATCHMAN FLX de la société BOSTON SCIENTIFIC SAS au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 09/12/2016. [\[Lien\]](#) [consulté le 02/05/2024]

³ Avis de la Commission du 21/06/2022 relatif à WATCHMAN FLX, dispositif de fermeture transcutanée de l'appendice auriculaire gauche. [\[Lien\]](#)

⁴ Arrêté du 1^{er} décembre 2022 portant renouvellement du dispositif de fermeture de l'appendice auriculaire gauche WATCHMAN de la société BOSTON SCIENTIFIC SAS au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 4 décembre 2022. [\[Lien\]](#) [consulté le 02/05/2022]

⁵ Arrêté du 16 juin 2016 portant inscription du dispositif de fermeture de l'appendice auriculaire gauche WATCHMAN de la société BOSTON SCIENTIFIC SAS au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 21/06/2016.

- Le 30/06/2020, la Commission s'est prononcée pour la radiation de ce dispositif. L'arrêté portant radiation de WATCHMAN date du 05/10/2020 (Journal Officiel du 09/10/2020)⁶.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe III, notification par BSI Group The Netherlands B.V., (n°2797), Pays-Bas.

3.2 Description

Le système de fermeture transcutanée de l'appendice auriculaire gauche (AAG), WATCHMAN FLX, comporte :

- Un implant d'occlusion non résorbable dont les mailles métalliques sont en nitinol auto-expansible :
 - Recouvert d'une membrane poreuse en PET (polyéthylène téréphtalate) sur sa face proximale avec des pores de 160 µm destinée à servir de tamis pour empêcher la migration d'éventuel thrombus intra-auriculaire. Cette membrane favorise l'occlusion de l'orifice de l'AAG en servant de support durant la phase d'incorporation tissulaire du dispositif.
 - Avec 18 ancres sur 2 rangées de 9 fixations permettant sa fixation. De plus pour le stabiliser, un dispositif de diamètre supérieur à celle de l'auricule permet d'assurer une compression suffisante au niveau des parois.
 - Les références de diamètres du dispositif sont indiquées au paragraphe [1.2](#).
- Un système de mise en place sur lequel l'implant d'occlusion est préchargé comprenant :
 - Un système d'accès comprenant une gaine d'accès et un dilateur (voir conditionnement).
 - Un cathéter de mise en place disposant de bandes de marquage radio-opaque permettant de visualiser sous contrôle fluoroscopique la progression du cathéter dans la gaine d'accès ainsi que le positionnement de l'implant au niveau de l'auricule (abord par voie veineuse fémorale puis passage dans le septum inter-auriculaire).

3.3 Fonctions assurées

Le dispositif WATCHMAN FLX est implanté par voie veineuse transcutanée et voie transseptale avec comme objectif d'agir en tant que barrière pour prévenir la migration de thrombus depuis l'AAG, susceptible de provoquer une embolie à distance

3.4 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 75), l'acte associé à la pose d'un dispositif de fermeture de l'AAG est référencé sous le chapitre « 04.02.01.05 Autres actes thérapeutiques sur les parois du cœur ».

⁶ Arrêté du 5 octobre 2020 portant radiation de produits au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 09/10/2020

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

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 des avis précédemment émis par la commission

La Commission a évalué le dispositif WATCHMAN FLX à deux reprises :

Inscription	Avis du 06/10/2015 ¹
SA	Suffisant
Indication	Prévention des événements thromboemboliques chez les patients en fibrillation auriculaire non valvulaire à haut risque thromboembolique avec un score CHA₂DS₂-VASc ≥ 4 et une contre-indication formelle et permanente aux anti-coagulants (validée par un comité pluridisciplinaire). La fermeture transcutanée de l'Appendice Auriculaire Gauche (AAG) n'est pas une alternative aux anticoagulants oraux que ce soit en prévention primaire ou en prévention secondaire après un accident ischémique sous traitement bien conduit. Le refus des traitements anticoagulants oraux (AVK ou anticoagulant non-AVK) constitue une non-indication à la fermeture de l'appendice auriculaire gauche. »
Comparateurs retenus	WATCHMAN, dispositif de fermeture de l'AAG de génération antérieure, sur la base des éléments suivants :
ASA	De niveau V (Absence d'amélioration du service attendu)
Données analysées	L'évaluation technologique réalisée par la HAS en 2014 sur de l'occlusion de l'appendice auriculaire gauche par voie transcutanée. Ces conclusions reposent principalement sur des données cliniques évaluant le dispositif WATCHMAN de 1ère génération, Les Recommandations canadiennes sur la fibrillation auriculaire, et un consensus européen d'expert sur la fermeture de l'appendice auriculaire gauche publié après l'évaluation de la HAS. Une méta-analyse des études PROTECT-AF, PREVAIL et de leurs registre respectif (CAP 1 et CAP2), publiée par Holmes et al; 2015.
Conditions de renouvellement	Transmission des résultats d'un registre dont les objectifs étaient d'évaluer l'efficacité et la sécurité de WATCHMAN FLX en France et le type et la durée du traitement antithrombotique suivi par les patients en post-intervention.

Renouvellement	Avis du 21/06/2022 ³
SR	Suffisant
Indication	Identique à l'inscription
Comparateurs retenus	Autres dispositifs de fermeture transcutanée de l'appendice auriculaire gauche inscrits sur la LPPR
ASR	De niveau V (Absence d'amélioration du service rendu)
Données fournies	Données non spécifiques : Six registres multicentriques réalisés en France et à l'international documentant l'efficacité et la sécurité en vie réelle des dispositifs de fermeture de l'appendice auriculaire gauche dont WATCHMAN de 1ère génération. Données spécifiques : FLAAC 2 : étude post-inscription (EPI) demandée par la Commission en 2015. Il s'agit d'un registre de recueil prospectif, multicentrique, ayant inclus 1053 patients ayant une fermeture transcutanée de l'AAG en France dont 528 patients implantés avec les dispositifs de la gamme WATCHMAN (WATCHMAN de 1ère génération et WATCHMAN FLX v.2) entre le 23/08/2018 et le 23/12/2019. SWISS-APERO : étude réalisée en Europe, contrôlée, randomisée, multicentrique, en ouvert comparant AMPLATZER AMULET LAEO aux dispositifs de la gamme WATCHMAN (WATCHMAN de 1ère génération et WATCHMAN FLX v.2) chez 220 patients ayant une indication de fermeture de l'AAG et suivis 45 jours (Galéa et al. 2021) ; Une étude observationnelle, multicentrique, mono bras, de recueil prospectif, visant à évaluer la faisabilité précoce de WATCHMAN FLX v.2 chez 165 patients avec un suivi médian de 57 jours (Cruz Gonzalez et al. 2021) ; ASTLER-FLX : étude observationnelle, multicentrique, réalisée en Europe, mono bras, de recueil rétrospectif, visant à évaluer la faisabilité et la sécurité de WATCHMAN FLX v.2 chez 164 patients suivis 3 mois (Paitazoglou et al. 2022) ;
Conditions de renouvellement	Aucune étude post-inscription spécifique complémentaire n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter toutes les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

4.1.1.2 Données non spécifiques

4.1.1.2.1 Données non spécifiques concernant la revendication d'indication

Les données non spécifiques suivantes ont été fournies par la firme :

Recommandations professionnelles :

- La recommandation européenne de l'ESC&EACTS publiée en 2020 par Hindricks G et *al.* ; sur le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de fibrillation auriculaire retenue et décrite en suivant.
- Les recommandations américaines de l'AHA/ACC/HRS publiée en 2019 par January CT et *al.* ; et celle de l'AHA/ACC/ACCP/HRS publié en 2023 par Joglar et *al.* ; sur la prise en charge des patients avec une fibrillation atriale, sont retenues.

Consensus d'experts :

- 2 consensus d'experts (EHRA publié en 2020 par Glickson M et al. ;⁷; et SCAI/HRS publié en 2023 par Saw J et al. ;⁸) qui ne sont pas retenus au motif qu'ils ne portent pas sur une revue systématique des données mais uniquement sur des avis d'experts.

Evaluations de technologies de santé :

- 2 évaluations technologiques dont celle des Etats-Unis reposant sur la décision de l'Agence fédérale du département américain de la santé et des services sociaux (CMS ou Centers for Medicare & Medicaid Services) qui n'est pas détaillée car elle a été prise en compte dans la recommandation américaine de 2019, comme décrit ci-dessous.

Etudes cliniques :

- Quatre publications d'étude de cohorte (Ding WY et al. ; 2020⁹, Paiva L et al. ; 2020¹⁰, Godino C et al. ; 2020¹¹ et Lee O et al. ; 2021¹²), 1 étude contrôlée randomisée (étude PRAGUE-17 de Osmancik et al ; 2020¹³) et 1 méta-analyse (Waranugraha Y et al. ; 2023¹⁴) qui avaient pour objectif d'évaluer les résultats des dispositifs de fermeture de l'AAG par rapport à un traitement anticoagulant oral chez des patients avec une fibrillation auriculaire ne sont pas retenues au motif que leur objectif n'apporte pas d'éléments sur la revendication de la firme concernant la sélection des patients sur le score CHA2DS2-VASc selon le sexe. De plus, dans les études de Paiva, Godino et Osmancik, les patients inclus dans le groupe avec une fermeture de l'AAG ne correspondaient pas clairement aux patients de l'indication revendiquée pour WATCHMAN FLX et dans l'étude de Ding, le score CHA2DS2-VASc n'est pas rapporté. A noter que l'étude PRAGUE-17 de Osmancik, n'avait pas non plus été retenue dans l'avis de renouvellement de WATCHMAN FLX en 2022.
- Quatre publications d'études (Darden D et al. ; 2021¹⁵, Alkhouli M et al. ; 2022¹⁶, Zeitler E et al. ; 2023¹⁷ et Jiang H et al. ; 2023¹⁸) dont l'objectif était d'évaluer la différence selon le sexe du patient sur la sécurité du dispositif WATCHMAN sont retenues et décrites en suivant car elles permettent d'obtenir des informations sur les scores CHA2DS2-VASc chez l'homme et la femme, sélectionnés pour recevoir un dispositif WATCHMAN.

⁷ Michael Glickson et al, EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion – an update, EuroIntervention 2020;15:1133-1180 p.

⁸ Saw J et al. SCAI/HRS Expert consensus statement on transcatheter left atrial appendage closure. JACC Cardiovasc Interv 2023 ; 16(11) : 1384-400.

⁹ Ding WY, Rivera-Caravaca JM, Fazio-Eynullayeva E, Underhill P, Gupta D, Marín F, et al. Outcomes of left atrial appendage occlusion vs. non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation. Clin Res Cardiol 2022; 111:1040–7

¹⁰ Paiva L, Coelho J, Barra S, Costa M, Sargento-Freitas J, Cunha L, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation versus left atrial appendage occlusion for primary and secondary stroke prevention after cardioembolic stroke. Rev Port Cardiol Engl Ed 2021; 40:357–65

¹¹ Godino C, Melillo F, Bellini B, Mazzucca M, Pivato CA, Rubino F, et al. Percutaneous left atrial appendage closure versus non-vitamin K oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation and high bleeding risk. EuroIntervention 2020; 15:1548–54

¹² Lee O, Young Dae K et al, percutaneous left atrial appendage occlusion yields favorable neurological outcomes in patients with non-valvular atrial fibrillation, Korean Circ J, 2021 Jul;51(7):626-638.

¹³ Osmancik P, Herman D, Neuzil P, Hala P, Taborsky M, Kala P, et al. Left atrial appendage closure versus direct oral anticoagulants in high-risk patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2020; 75:3122–35

¹⁴ Waranugraha Y, Lin L-Y, Tsai C-T, head-to-head comparison between left atrial appendage occlusion and non-vitamin K oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation patients: a systematic review and meta-analysis study, Trends Cardiovasc Med, 2023 Feb 10:S1050-1738(23)00020-8.

¹⁵ Darden D, Duong T et al, Sex Differences in Procedural Outcomes Among Patients Undergoing Left Atrial Appendage Occlusion: Insights From the NCDR LAAO Registry, JAMA Cardiol, 2021 Nov 1;6(11):1275-1284.

¹⁶ Mohamad Alkhouli, Andrea M. Russo et al, Sex Differences in Safety and Effectiveness of LAAO Insights From the Amulet IDE Trial, JACC: cardiovascular interventions, 2022, 15 (21), 2143–2155.

¹⁷ Emily p. Zeitler; Stephen Kearing; Megan Coyle Wright et al, Comparative effectiveness of left atrial appendage occlusion versus oral anticoagulation by sex, circulation. 2023;147:586–596.

¹⁸ Jiang H, Qi Zheng, Yun-Ju Cheng, Manuela Buzoianu, Rachel Neubrandner, Robbert Zusterzeel, Andrew Farb, Mauro Moscucci, Sex-specific Long-term Outcomes of Watchman Left Atrial Appendage Closure for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation, Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions, Volume 2, Issue 1, 2023

- L'étude de Price M et al. ; 2022¹⁹ dont l'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité du dispositif WATCHMAN en vie réelle aux Etats-Unis chez 36 681 patients suivis 374 jours n'est pas retenue car 18,8% (6890/ 36 681) des patients ont été traités par anticoagulants oraux directs et aspirine et 19% (6979/ 36 681) par anti-coagulant oraux seuls à la sortie de l'hôpital, ce qui ne correspond pas à l'indication revendiquée où les patients doivent avoir une contre-indication à long terme aux anti-coagulants.

➔ **Recommandations professionnelles sur la prise en charge de fibrillation auriculaire (FA) en prévention des AVC**

Pour les traitements anti-thrombotiques (anticoagulant oraux), la sélection des patients sur le profil de risque thromboembolique est la suivante :

Selon les dernières recommandations européennes de l'ESC&EACTS de 2020²⁰ et américaines de l'AHA/ACC/HRS de 2023²¹, la sélection des patients est basée sur le score CHA2DS2-VASC ≥ 2 selon le sexe du patient : « un traitement anticoagulant est recommandé chez les hommes avec un score CHA2DS2-VASC ≥ 2 et les femmes avec un score ≥ 3 . » [Classe I Niveau A].

Pour les dispositifs de fermeture percutanée de l'AAG (ou FAAG), la sélection des patients par rapport au profil de risque thromboembolique et de définition de la contre-indication aux traitements anticoagulants (ACO) est la suivante :

Dans la recommandation américaine de l'AHA de 2019²² : la sélection des patients était basée sur ceux à risque thromboembolique élevé sans précision de score (ex score CHA2DS2-VASc2) et une contre-indication à long terme au traitement ACO : « la FAAG peut être envisagée chez les patients avec une FA, à risque élevé d'AVC, et avec une contre-indication à un traitement ACO à long terme ». [Classe IIb, Niveau de preuve B-NR].

Dans la justification de la recommandation de l'AHA de 2019 : il est indiqué que « contrairement à l'approbation de la FDA pour l'utilisation des dispositifs permettant leur utilisation chez des patients éligibles à la warfarine à long terme, l'Agence fédérale du département américain de la santé et des services sociaux (CMS) indique que « le dispositif est une option pour les patients éligibles à la warfarine à court terme mais inéligibles à une ACO à long terme. La CMS a précisé que les patients doivent avoir un score CHADS2 ≥ 2 ou un score CHA2DS2-VASc ≥ 3 . »

Dans la dernière recommandation européenne de l'ESC de 2020, la sélection des patients, n'est pas basée sur le risque thromboembolique (ex score CHA2DS2-VASc) mais concerne une contre-indication à long terme au traitement ACO : « la FAAG peut être envisagée en prévention des AVC chez les patients avec une FA et une contre-indication à un ACO à long terme (par exemple : hémorragie intracrânienne sans cause réversible). » [Classe IIb, Niveau de preuve B]

Dans la dernière recommandation américaine de l'AHA de 2023, la sélection des patients est basée sur le score CHA2DS2-VASc mais sans spécification de sexe et contre-indication à long terme au

¹⁹ Price M et al, Clinical Outcomes at 1 Year Following Transcatheter Left Atrial Appendage Occlusion in the United States, JACC Cardiovasc Interv, 2022 Apr 11;15(7):741-750.

²⁰ Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612

²¹ Joglar JA, Armbruster A, Cronin EM, Goldberger ZD, Gorenek B, Indik JH. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines Developed in Collaboration With and Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy and the Heart Rhythm Society Writing Committee Members. Circulation. 2024;149:e1–e156. DOI: 10.1161.

²² January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the in collaboration with the Society of Thoracic Surgeons. Circulation 2019; 140(2):e125–e151. Published correction appears in Circulation. 2019; 140(6):e285

traitement ACO : « la fermeture percutanée de l'AAG est raisonnable chez les patients avec une FA, un risque d'AVC modéré à élevé (score CHA2DS2-VASc ≥ 2) et une contre-indication à un traitement ACO au long terme due à une cause irréversible ». [Classe IIa et niveau de preuve B-NR].

Concernant la prise en compte du sexe féminin comme facteur de risque thrombo-embolique et le lien avec le score CHA2DS2-VASc :

Dans l'actualisation des recommandations américaines AHA 2019, dans un paragraphe sur les traitements préventifs des événements thrombo-emboliques, il est indiqué que « De nombreuses études ont évalué le sexe féminin comme un facteur de risque. La plupart des études confirment que les femmes avec FA sont exposées à un risque accru d'AVC. Une méta-analyse a révélé un risque d'AVC 1,31 fois (IC95 % : 1,18-1,46) supérieur chez les femmes avec une FA, dont le risque semble plus élevé chez les femmes de plus de 75 ans. Des études récentes ont suggéré que le sexe féminin, en l'absence d'autres facteurs de risque de FA (score CHA2DS2-VASc de 0 chez l'homme et de 1 chez la femme), présente un faible risque d'AVC, similaire à celui des hommes. L'excès de risque chez les femmes était particulièrement évident chez celles qui présentaient des facteurs de risque d'AVC non liés au sexe ≥ 2 . Le sexe féminin est donc un modificateur de risque et il est âge-dépendant. L'ajout du sexe féminin au score CHA2DS2-VASc est important pour un âge > 65 ans ou pour des facteurs de risque d'AVC non liés au sexe ≥ 2 . ».

Dans la recommandation européenne ESC 2020, dans un paragraphe concernant le risque d'AVC chez les patients avec une FA, il est indiqué que : « Le sexe féminin est un modificateur du risque d'AVC dépendant de l'âge plutôt qu'un facteur de risque en soi. Des études observationnelles ont montré que les femmes sans autres facteurs de risque (score CHA2DS2-VASc de 1) ont un faible risque d'AVC, qui est similaire à celui des hommes avec un score CHA2DS2-VASc de 0. Le score simplifié CHA2DS2 pourrait guider la décision initiale concernant les OAC chez les patients avec une FA, mais le fait de ne pas prendre en compte la composante sexe sous-estimerait le risque d'AVC chez les femmes souffrant de FA. En présence d'un facteur de risque d'AVC non lié au sexe >1 , les femmes souffrant de FA présentent systématiquement un risque d'AVC significativement plus élevé que les hommes. »

En synthèse concernant les recommandations professionnelles :

La sélection des patients en termes de profil de risque d'AVC et de définition de la contre-indication aux traitements ACO pour la prévention des AVC dans la FA est basée sur :

Pour le traitement ACO :

- ESC 2020 et AHA 2023 [Classe I - A] : un score CHA2DS2-VASc à haut risque en fonction du sexe du patient :
 - Hommes : CHA2DS2-VASc ≥ 2 .
 - Femmes : CHA2DS2-VASc ≥ 3 .

Pour le traitement par un dispositif de FAAG :

- AHA 2019 et ESC 2020 et [Classe IIb – B/NR] : une CI aux ACO à long terme.
- Dans justification AHA 2019, « aux Etats-Unis contrairement à la FDA, les CMS ne remboursent que des patients avec un score CHA2DS2-VASc ≥ 2 . »
- AHA 2023 [Classe IIa – B/NR] : CI aux ACO à long terme et le score CHA2DS2-VASc ≥ 2 .

Pour la prise en compte d'un risque thromboembolique plus élevé pour la femme :

- AHA 2019 : est indiqué dans un paragraphe sur le lien entre score thromboembolique et sexe féminin :
 - « Le sexe féminin est donc un modificateur de risque et il est âge-dépendant. L'ajout du sexe féminin au score CHA2DS2-VASc est important pour un âge > 65 ans ou pour des facteurs de risque d'AVC non liés au sexe ≥ 2 . ».
- ESC 2020 : est indiqué dans un paragraphe sur le lien entre score thromboembolique et sexe féminin :
 - « Le sexe féminin est un modificateur du risque d'AVC dépendant de l'âge plutôt qu'un facteur de risque en soi. »
 - « En présence d'un facteur de risque d'AVC non lié au sexe >1 , les femmes souffrant de FA présentent systématiquement un risque d'AVC significativement plus élevé que les hommes. »

→ Rapport HTA

Scottish Health Technologies Group (SHTG), Ecosse (Avis de 2019 actualisé en 2022)²³

Le SHTG a rendu un avis sur l'occlusion de l'appendice auriculaire gauche chez des patients avec une FA avec une contre-indication à l'anticoagulation orale basé sur une recherche de littérature issues de Medline et Embase sur les études publiées en anglais après avril 2017.

Sur la base des résultats de ces études, le SHTG avait conclu que :

La sélection des patients pour une occlusion de l'AAG (actuelle et qui devrait être maintenue à l'avenir) est basée sur un score CHA2DS2-VASC ≥ 3 , un risque chirurgical élevé ou une inopérabilité, une contre-indication absolue à l'anticoagulation orale et une espérance de vie post-procédure minimum de 2 ans.

Le comité considère qu'aucune conclusion fondée ne peut être émise en raison de l'absence de données de niveau de preuve suffisantes, car aucune ECR n'évalue l'occlusion de l'AAG dans la population spécifique concernée, à savoir les patients souffrant de fibrillation auriculaire et présentant des contre-indications à l'anticoagulation orale.

→ Etudes cliniques publiées

Il s'agit de 4 études (2 en vie réelle et 2 issues d'étude contrôlées randomisées) qui avaient pour objectif d'évaluer chez des patients implantés par un dispositif de fermeture de l'AAG, les résultats selon le sexe du patient. Les scores CHA2DS2-VASc à l'inclusion et le descriptif de chaque étude sont rapportés dans les 2 tableaux suivants :

Score CHA2DS2-VASc selon le sexe	Homme	Femme
Darden D et al; 2021 ²⁴	4,5 $\pm$ 1,4	5,3 $\pm$ 1,5
Alkhouli M et al; 2022 ²⁵	4,3 $\pm$ 1,2	5,0 $\pm$ 1,4.
Zeitler E et al; 2023 ²⁶	4,1 $\pm$ 1,2	5,1 $\pm$ 1,3
Jiang H et al; 2023 ²⁷	3,6 $\pm$ 1,4	4,8 $\pm$ 1,3

A noter : mêmes si ces études ne sont pas représentatives de l'indication concernée par le remboursement (inclusion de patients ayant une FA non valvulaire éligibles aux anticoagulants), elles permettent grâce à leur objectif d'avoir des informations sur la sélection des patients en termes de score CHA2DS2-VASc selon le sexe tel que revendiquée par la firme dans la nouvelle indication.

²³ Health improvement Scotland. Scottish Health Technologies Group Advice on left-atrial-appendage-occlusion-lao-in-patients-with-atrial-fibrillation-shtg-adv-state-21/06/2019-cardiology. actualisé le 21/07/2022. Ecosse, SHTG, 2022.

²⁴ Darden D, Duong T, Du C, Munir MB, Han FT, Reeves R et al. Sex Differences in Procedural Outcomes Among Patients Undergoing Left Atrial Appendage Occlusion: Insights From the NCDR LAAO Registry, JAMA Cardiol, 2021 ; 1;6(11):1275-1284.

²⁵ Alkhouli M, Russo A, Thaler D, Windecker S, Anderson JA, Gage R et al. Sex Differences in Safety and Effectiveness of LAAO Insights From the Amulet IDE Trial, JACC, 2022, 15 (21), 2143–2155.

²⁶ Zeitler E; Kearing S; Coyle Wright M, Nair D, Hsu J, Darden D et al. Comparative effectiveness of left atrial appendage occlusion versus oral anticoagulation by sex, circulation. 2023;147:586–596.

²⁷ Jiang H, Zheng Q, Cheng Y-J, Buzoianu M, Neubrandner R, Zusterzeel R. Sex-specific Long-term Outcomes of Watchman Left Atrial Appendage Closure for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation, Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions. 2023 ; Volume 2, Issue 1.

	Objectifs/Patients	Population incluse	Score CHA2DS2-VASc initial	Traitements anticoagulants (ACO) et Score HAS-BLED ²⁸
Darden D et al; 2021	Evaluer la différence entre les sexes sur les caractéristiques initiales de patients avec implant de FAAG et les résultats à l'hôpital. Aucun critère de sélection des patients définis.	Entre janvier 2016 et juin 2019, 42 357 patients issus du registre NCDR 29 (National Cardiovascular Data Registry) LAAO (Left Atrial Appendage Occlusion).	28 969 (58,7%) hommes avec âge médian de 75,8 (8,2) ans et 20 388 (41,3%) femmes avec âge médian de 76,5 (7,9) ans. Homme : 4,5±1,4 et femme : 5,3±1,5.	Traitement ACO à l'inclusion : AOD : 3 264 (11,3%) femmes et 2 584 (12,7%) hommes. Les autres traitements sont la warfarine, les anti coagulants associés à une monothérapie antiplaquettaire. Score HAS-BLED : 2,96 (1,1%) femmes et 3,04 (1,1%) hommes.
Alkhouli M et al; 2022	Evaluer les résultats à court et long terme spécifiques au sexe des patients avec un dispositif FAAG dans l'étude AMULET IDE. Patients devaient être à haut risque d'AVC ou d'embolie systémique défini comme un score CHADS2 ≥2 ou CHA2DS2-VASc ≥3.	1 878 patients randomisés dont 1 833 avec DM : 916 AMPLATZER AMULET et 917 WATCHMAN.	1 099 hommes âgés en moyenne de 74,7±7,6 ans et 734 femmes âgées en moyenne de 75,6±7,6 ans. Homme : 4,3±1,2 et femme : 5,0±1,4.	Traitement ACO avant la procédure : 58% (N=NR) hommes et 59% (N=NR) femmes. Score HAS-BLED : 3,3 ± 1,1 homme et 3,2 ± 1,0 femme.
Zeitler E et al; 2023	Comparer les résultats en vie réelle en fonction du sexe des patients les plus âgés avec une FA, traités par anticoagulation par rapport à ceux traités par un dispositif FAAG. Patients bénéficiaires de MEDICARE avec FA et un score CHADS2 ≥ 2 pour homme ou CHA2DS2-VASc ≥ 3 pour la femme	Entre 2015 et 2019, issue du groupe LAAO (avant ajustement par score de propension avec les patients sous anticoagulation) : 9 463 (4 085 femmes et 5 378 hommes) avec un dispositif de fermeture de l'AAG et 738 403 (396 555 femmes et 368 848 hommes) sous anticoagulation.	5378 hommes âgés en moyenne de 75 ans et 4085 femmes âgé en moyenne de 76 ans. Homme : 4,1±1,2 et femme : 5,1±1,3.	Traitement ACO administré plus de 30 jours dans le groupe avec AAG : 2 788 (51,8%) hommes et 2 221 (54,4%) femmes. Après ajustement avec les patients sous anticoagulant : 2 841 (52,8%) homme et 2 309 (56,5%) femme.

Valeurs en moyenne± ET ou médiane (intervalle interquartile) ou N (%)

²⁸ Score HAS BLED : il a pour but d'évaluer le risque hémorragique du patient Ce score n'interfère pas dans la décision de mise sous traitement mais permet de déterminer le niveau de surveillance auquel doit être soumis le patient. Un score élevé (1-faible à 9 élevé) ne contre indique pas l'anticoagulation mais implique des précautions particulières. Pour un score HAS-BLED ≥ 3, un suivi médical étroit doit être mis en place et respecté, incluant la correction des facteurs de risque hémorragique réversibles

²⁹ Registre LAAO (Left Atrial Appendage Occlusion) NCDR (National Cardiovascular Data Registry) ayant pour objectif de mieux comprendre l'utilisation, la sécurité et l'efficacité des dispositifs de fermeture de l'AAG en pratique clinique courante. Ce registre américain lancé fin 2015 est une collaboration entre la FDA, « American College of Cardiology », « Society for Coronary Angiography and Interventions », « Centers for Medicare & Medicaid Services » (CMS), and Boston Scientific.

	pour s'aligner sur les recommandations américaines d'anticoagulation et de fermeture de l'AAG.			
Jiang H et al; 2023	Evaluer à partir des données poolées des études PROTECT AF et PREVAIL et de leur registre (CPA 1 et CAP2), le taux de mortalité et d'AVC par sexe chez tous les patients avec un FA non valvulaire traités par WATCHMAN.	Entre 2005 et 2014, issue des 2 ECR (PROTECT AF et PREVAIL) et de 2 registres soit un total de 1874 patients dans le bras WATCHMAN. Au total : 2256 patients.	1502 hommes (67%) âgés en moyenne de 72,8±8,6 ans et 754 femmes (33%) : âgées en moyenne de 75,6±7,7 ans. Homme : 3,6±1,4 et femme : 4,8±1,3.	Aucune information n'est disponible sur les traitements anticoagulants dans publication. Avis WATCHMAN du 03/06/2014 : Dans PROTECT-AF : les patients étaient traités après implantation par au moins 45 jours de warfarine suivi d'une bithérapie clopidogrel et aspirine jusqu'à 6 mois puis aspirine seule à vie dans le groupe WATCHMAN. Dans registre CAP : Les patients recevaient le même schéma anti-thrombotique après implantation Dans l'étude PREVAIL : les patients recevaient une prescription supplémentaire d'aspirine pendant la phase de traitement par warfarine dans le groupe WATCHMAN.

4.1.1.2.2 Données non spécifiques concernant la revendication de comparateur et d'ASA

Les données non spécifiques suivantes ont été fournies :

2 études mono bras :

- **Etude ASAP** (Reddy VY *et al* ; 2013³⁰) : étude prospective multicentrique, mono bras, réalisée entre janvier 2009 et novembre 2011 dont l'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité du dispositif de fermeture de l'AAG, WATCHMAN, chez 150 patients avec FA non-valvulaire, un score CHADS2 ≥ 1 et une contre-indication au traitement anticoagulant oral (warfarine). Cette étude non comparative, ne permettant pas de répondre à la revendication de la firme et dont le score prédictif du risque d'accident thromboembolique utilisé, score CHADS2, n'est pas non plus celui de l'indication revendiquée (CHA2DS2-VASC), n'est donc pas retenue. **A noter** que les résultats de ASAP ont déjà été analysés dans l'avis d'inscription de WATCHMAN du 03/06/2014.
- **Etude EWOLUTION** (Boersma LV *et al* ; 2017³¹ et Boersma LV *et al* ; 2019³², Bergmann MW *et al* ; 2018³³) : Les résultats à 1 et 2 ans ainsi que d'un sous-groupe de patients sous bithérapie antiagrégante plaquettaire du registre multicentrique (Europe, hors France) réalisé entre octobre 2013 et mai 2015 visant à évaluer en vie réelle les patients éligibles à une fermeture de l'AAG (N= 1025 patients) dont 73% des patients avaient une contre-indication au traitement anticoagulant oral n'est pas retenue au motif que les résultats à 2 ans de ce registre non comparatifs ont déjà été analysés dans l'avis de renouvellement de WATCHMAN FLX du 21/06/2022.

Les résultats des 2 études contrôlées randomisées (WATCHMAN versus ACO)

- Etude PREVAIL (Holmes DR *et al* ; 2014)³⁵ : il s'agit des résultats à 18 mois publiés de l'étude prospective comparative qui évaluait WATCHMAN en comparaison à la warfarine chez 407 patients randomisés avec un score CHADS2 ≥ 2 ou 1 avec un autre facteur de risque. Cette étude n'est pas retenue car elle a déjà été analysée (rapport intermédiaire) dans l'avis d'inscription WATCHMAN du 03/06/2014 et que les résultats finaux sur les critères de jugement à 18 mois ainsi que des résultats à 5 ans de suivi sont fournis dans publication de Reddy 2017.
- Résultats à 3,8 ans en moyenne de **PROTECT-AF** (Reddy VY *et al* ; 2014)³⁴ qui était l'étude pivot multicentrique contrôlée randomisée (2 :1) comparant WATCHMAN à la warfarine chez 707 patients éligibles à un traitement par anti-vitamine K (AVK) sur le long terme et avec une fibrillation atriale non valvulaire. Cette publication n'a pas été retenue car dans l'avis d'inscription WATCHMAN du 03/06/2014 et dans le rapport d'évaluation de la HAS de 2014, la durée de suivi des patients était 3,7 ans en moyenne (2621 patients-années) et que les résultats à 5 ans sur cette étude sont fournis (Reddy VY *et al* ; 2017).

³⁰ Reddy VY, Möbius-Winkler S, Miller MA, Neuzil P, Schuler G, Wiebe J. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(25):2551-6. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.035. Epub 2013 Apr 10.

³¹ Boersma LV, Ince H, Kische S, et al. Efficacy and safety of left atrial appendage closure with WATCHMAN in patients with or without contraindication to oral anticoagulation: 1-Year follow-up outcome data of the EWOLUTION trial. *Heart Rhythm*. 2017;14(9):1302-1308. doi:10.1016/j.hrthm.2017.05.038

³² Boersma LV, Ince H, Kische S, et al. Evaluating Real-World Clinical Outcomes in Atrial Fibrillation Patients Receiving the WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Technology: Final 2-Year Outcome Data of the EWOLUTION Trial Focusing on History of Stroke and Hemorrhage. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019;12(4):e006841. doi:10.1161/CIRCEP.118.006841

³³ Bergmann MW, Ince H, Kische S, et al. Real-world safety and efficacy of WATCHMAN LAA closure at one year in patients on dual antiplatelet therapy: results of the DAPT subgroup from the EWOLUTION all-comers study. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. 2018;13(17):2003-2011. doi:10.4244/EIJ-D-17-00672.

³⁴ Reddy VY, Sievert H, Halperin J, Doshi SK, Buchbinder M, Neuzil P *et al.*, Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial, *JAMA* 2014, 312 (19):1988-98.

- Méta-analyse (Reddy VY et al ; 2017) sur données individuelles à 5 ans de suivi de 2 ECR de non-infériorité (PROTECT AF et PREVAIL³⁵) comparant au total 732 patients implanté avec WATCHMAN à 382 patients traités par warfarine au long cours, de patients à risque thromboembolique élevé.

4 Méta-analyses et revues systématiques

- **Labori F et al ;2021**³⁶ : il s'agit d'une revue systématique et d'une méta-analyse sur 29 études observationnelles non comparatives dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité clinique à long terme d'un dispositif de fermeture auriculaire gauche percutanée sur la prévention des AVC, l'augmentation du risque d'AVC ischémique et une contre-indication aux anticoagulants chez 7 951 patients avec une FA à risque thromboembolique élevé et avec une contre-indication à un traitement anticoagulant. Malgré une adéquation de cette étude avec l'indication revendiquée, cette méta-analyse n'est pas retenue car elle ne permet pas répondre à la question sous-jacente de la revendication de comparateur et d'ASA.
- **Takeda K et al ;2022**³⁷ : il s'agit d'une revue systématique et d'une méta-analyse basée sur des données à 5 ans maximum, de 5 études avec le dispositif WATCHMAN (1624 patients), 3 études avec le dispositif AMULET (1231 patients) et 3 études avec un traitement AOD, le rivaroxaban (21 200 patients). Les incidences rapportées sur les 3 traitements séparément pour les décès toute cause, les AVC, et les saignements majeurs sont associées à des taux d'hétérogénéité très élevés et des biais de publication (Funnel-plot) sont également élevés pour ces critères. Cette étude, dont les résultats sont difficilement interprétables et qui ne permet pas non plus de répondre à la question de la revendication, n'est pas retenue.
- **Wei C et al ;2023**³⁸ : il s'agit d'une méta-analyse sur 8 études dont une seule contrôlée randomisée (PRAGUE-17) dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la sécurité des dispositifs de fermeture de l'AAG (3 342) par rapport aux anticoagulants oraux directs (4 287) au total chez 7 629 patients avec une FA. En l'absence des caractéristiques des patientes implantées dans ces études (du profil de risque thromboembolique (CHAD S2 ou CHA2DS2-VASC) et d'information sur les patients non éligibles aux anti-coagulants dans le groupe de fermeture de l'AAG, cette méta-analyse ne permettant pas de faire le lien avec l'indication revendiquée, dont la majorité des études incluses sont observationnelles et en l'absence d'information sur la méthode de comparaison des 2 groupes de traitement, celle-ci n'est pas retenue.
- **Franchin L et al ;2023**³⁹ : il s'agit d'une méta-analyse basée sur 10 études dont 3 études contrôlées randomisées (PROTECT AF et PREVAIL et PRAGUE-17) dont l'objectif était de comparer la sécurité et l'efficacité des patients traités par un dispositif de FAAG par rapport aux traitements ACO pour la prévention des événements cardiovasculaires chez 27 500 patients avec une FA. Malgré la réalisation d'une comparaison, cette étude n'est pas retenue car parmi

³⁵ Holmes DR, Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman left atrial appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial, J AM Coll Cardiol. 2014, 64 (1):1-12.

³⁶ Labori F, Bonander C, Persson J, Svensson M. Clinical follow-up of left atrial appendage occlusion in patients with atrial fibrillation ineligible of oral anticoagulation treatment - a systematic review and meta-analysis. Interv Card Electrophysiol. 2021;61(2):215-225.

³⁷ Takeda K, Tsuboko Y, Iwasaki K. Latest outcomes of transcatheter left atrial appendage closure devices and direct oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation over the past 5 years: a systematic review and meta-analysis. Cardiovasc Interv Ther. 2022;37(4):725-738.

³⁸ Wei CR, Lim R, Khan S, Ahsan SA, Al Omari M, Sherpa ND. et al Comparison of the Efficacy and Safety of Left Atrial Appendage Closure and Direct Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Randomized Control Trials and Observational Studies. Cureus. 2023 ; 2;15(12):e49827.

³⁹ Franchin L, Piroli F, Demola P, Mantovani F, Iannacone M, Manfredi R et al et al. Efficacy and safety of left atrial appendage closure compared with oral anticoagulation in atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials and **propensity**-matched studies., Cardiovasc Med. 2023 ; 27;10:1212161.

les 3 ECR incluses, l'étude PRAGUE-17 n'a pas été retenue par ailleurs, car sa population n'est pas représentative de celle revendiquée et parmi les 7 autres études observationnelles, 4 sont de faible niveau de preuve (analyse rétrospective des données).

Résultats à 5 ans de PREVAIL et PROTECT AF (Reddy VY et al ; 2017⁴⁰)

Méta-analyse sur données individuelles à 5 ans de suivi de 2 ECR (PROTECT AF et PREVAIL) comparant au total 732 patients implantés avec WATCHMAN à 382 patients traités par warfarine au long cours. Dans les études PROTECT-AF et PREVAIL, ces patients avec une fibrillation atriale non valvulaire devaient être éligibles aux AVK, avaient respectivement à l'inclusion, un score CHADS₂ ≥1 et CHADS₂ ≥2 à l'inclusion.

– Résultats

Dans cette cohorte, regroupant les 2 études, au total à 5 ans, 1 114 patients ont été inclus soit 4 343 patient-années avec dans PROTECT AF, un suivi était de 47,6±21,3 mois, soit 2 717 patients-années et dans PREVAIL, un suivi de 47,9 ±19,4 mois, soit 1 626 patients-année.

Les patients traités par WATCHMAN présentaient un profil de risque thrombo-embolique significativement moins élevé que ceux traités par warfarine (avec un score CHA₂DS₂-VASc respectivement de 3,6±1,4 et 3,9±1,5 ; p=0,02) mais ne différaient pas pour les autres caractéristiques décrites à l'inclusion.

- Résultats à 5 ans et à 18 mois dans chacune des 2 études en événement/PA (%)

	PROTECT-AF			PREVAIL		
Analyse à 5 ans, ITT	WATCHMAN n=463	CONTROLE n=244	p	WATCHMAN n=269	CONTROLE n=138	P
Efficacité primaire (AVC ischémique, Décès d'origine cardiovasculaire/inexpliquée, AVC hémorragique, Embolie systémique)						
2621 PA/18 mois*	39/1720,1 (2,3%)	34/ 901,2 (3,8%)	NA	NR	NR	NA
2717 PA/1626 PAμ	40/1787,7 (2,24%)	34/929,4 (3,66%)	0,04	37/1038,3 (3,65%)	15/530,4 (2,94%)	NS
AVC ischémique						
2621 PA/18 mois	24	10	NA	5	1	NA
2717 PA/1626 PA	24/1781,7 (1,35%)	10/932,8 (1,07%)	NS	17/1043,1(1,68%)	4/533,3 (0,73%)	NS
AVC hémorragique						
2621 PA/18 mois	2	10	NA	1	0	NA
2717 PA/1626 PA	3/1837,7 (0,16%)	10/945,6 (1,06%)	0,005	2/1084,6 (0,18%)	3/538,0 (0,54%)	NS
Décès d'origine cardiovasculaire ou inexpliquée						
2621 PA/18 mois	11	14	NA	7	3	NA
2717 PA/1626 PA	19/1843,2 (1,03%)	22/948,9 (2,32%)	0,009	18/1084,7(1,79%)	10/540,9(1,98%)	NS
Embolie systémique						
2621 PA/18 mois	2	0	NA	1	0	NA
2717 PA/1626PA	3/1837,1 (0,16%)	0	N/A	1/1080,6 (0,09%)	0/540,9 (N/A)	N/A

Valeurs en EI/PA (%)

* : PA dans PROTECT AF durée du suivi dans PREVAIL

⁴⁰ Reddy VY, Doshi SK, Kar S, Gibson DN, Price MJ, Huber K et al. 5-Year outcomes after left atrial appendage closure: from the PREVAIL and PROTECT AF trials. J Am Coll Cardiol. 2017; 70:2964–2975.

μ : PA à 5 ans dans PROTECT AF et PA à 5 ans dans PREVAIL

- Résultats à 5 ans de la méta-analyse sur données individuelles de PROTECT-AF et PREVAIL en événement/PA (%)

Analyse à 5 ans (ITT)	WATCHMAN n= 463	Contrôle n=244	HR	p
Efficacité primaire*	79/2856,0 (2,8%)	50/1472,8 (3,4%)	0,82 (0,58-1,17)	NS
– AVC ou embolie systémique	– 49/2849,4 (1,7%)	– 27/1472,9 (1,8%)	– 0,96 (0,60-1,54)	– NS
– AVC ischémique ou embolie systémique	– 37/2862,1 (1,3%)	– 14/1479,1 (0,95%)	– 1,71 (0,94-3,11)	– NS
– AVC hémorragique	– 5/2954,8 (0,17%)	– 13/1499 (0,87%)	– 0,20 (0,07-0,56)	– 0,0022
– Décès CV/inexpliquée	– 39/2960,5 (3,1%)	– 33/1505,2 (4,9%)	– 0,59 (0,37-0,74)	– 0,027
AVC fatals ou invalidants	13/2,943,0 (0,44%)	15/1,493,8 (1,0%)	0,45 (0,21-0,94)	0,03
Décès toutes causes	106/2,961,6 (3,6%)	73/1,505,2 (4,9%)	0,73 (0,54-0,98)	0,035
Saignements majeurs	85/2,748,4 (3,1%)	50/1,414,7 (3,5%)	0,91 (0,61-1,29)	NS
Saignements majeurs non liés à la procédure	48/2,853,6 (1,7%)	51/1,411,3 (3,6%)	0,48 (0,32-0,71)	0,0003

*ce critère identique dans les 2 études

- Résultats finaux à 5 ans de l'étude PREVAIL rapportée dans cette publication, sur les 2 critères de jugement principaux d'efficacité évaluées à 18 mois, indique que la non-infériorité de WATCHMAN par rapport aux AVK restent non démontrée.

Conclusion/ commentaires :

Les résultats poolées à 5 ans ne montraient pas de différence significative sur l'analyse du critère composite à 18 mois (co-critère de jugement principal dans les analyses principales des études) (HR=0,82, IC95% [0,58-1,17], NS) mais sur les sous-critères, il y avait une amélioration sur les AVC hémorragiques, ou les décès inexpliqués ou cardiovasculaires. Aucune interaction dans les analyses en sous-groupe sur ce critère composite n'avait été retrouvée avec les caractéristiques cliniques comme le score CHA2DS2-VASc, le sexe, l'âge >75 ans et le score HAS-BLED modifié.

Pour les AVC fatals et invalidants, les décès toutes causes et les saignements non liés à la procédure, une différence en faveur de WATCHMAN avait également été retrouvée. Pour les AVC ou embolies systémiques, les AVC ischémiques ou embolies systémiques, et les saignements majeurs, les résultats ne différaient pas entre les 2 groupes

Les résultats à 5 ans dans PROTECT AF et PREVAIL évalués séparément, ne rapportaient pas non plus de différences significatives sur le critère d'efficacité composite, ni sur ses critères individuels. Par rapport à la précédente analyse à 18 mois, en nombre d'événements, seuls les décès ont augmenté dans les 2 bras.

Ces résultats à 5 ans sont néanmoins de nature exploratoire et concernent des patients éligibles aux AVK ce qui n'est pas représentatif de l'indication revendiquée.

4.1.1.3 Données spécifiques

4.1.1.3.1 Données spécifiques concernant la revendication de comparateur et d'ASA

Concernant la revendication de comparateur et d'ASA, les données spécifiques fournies par la firme s'appuient sur :

1 étude contrôlée randomisée non retenue

- Etude PRAGUE-17 (Osmancik et al ; 2020⁴¹ et Osmancik et al ; 2022⁴²) avec respectivement les résultats à 1 et 4 ans de l'étude PRAGUE qui était contrôlée, randomisée, en ouvert, multicentrique, visant à évaluer la non-infériorité des dispositifs de FAAG (AMPLATZER AMULET, WATCHMAN et WATCHMAN FLX) par rapport aux nouveaux traitements AOD chez 415 patients ayant une FA non valvulaire n'est pas retenue, comme précédemment indiqué dans l'avis de renouvellement du 21/06/2022 de WATCHMAN FLX, « au motif que le dessin de l'étude ne répondait pas à la question sous-jacente, en effet, dans l'indication revendiquée, la fermeture de l'AAG n'est pas considérée comme une alternative aux anticoagulants oraux. D'autre part, les patients inclus ont un score thromboembolique CHA2DS2-VASc inférieur à celui revendiqué. Enfin, seuls 2,8% des patients ont été implantés avec WATCHMAN FLX, sans précision sur les dates d'implantation du dispositif. »

3 méta-analyses/revue systématiques non retenues :

- **Della Rocca D et al; 2022⁴³** : méta-analyse visant à comparer WATCHMAN FLX (n=999) à AMPLATZER AMULET LAAO (n=3187) en termes de résultats procéduraux et de sécurité à court terme n'est pas retenue, comme précédemment indiqué dans l'avis de renouvellement du 21/06/2022 de WATCHMAN FLX, car « elle était fournie sous la forme d'une lettre publiée et en l'absence de précisions sur la qualité méthodologique de cette méta-analyse. »
- **Najim M et al; 2023⁴⁴** : revue systématique et méta-analyse basée sur 5 études dont l'objectif était de comparer la sécurité et l'efficacité de WATCHMAN FLX (de 2ème génération) à WATCHMAN 2,5 (de 1ère génération). Cette étude n'est pas retenue car la Commission avait déjà accepté dans l'avis d'inscription de WATCHMAN FLX l'extrapolation des données de WATCHMAN en faveur de WATCHMAN FLX et que la question posée par cette étude n'est pas en lien avec la revendication de comparateur et d'ASA.
- **Madhavan MV et al; 2022⁴⁵** : méta-analyse basée sur trois études contrôlées randomisées (PROTECT AF, PREVAIL et PRAGUE-17) comparant WATCHMAN/WATCHMAN FLX aux ACO chez 1 516 patients avec une fibrillation atriale non valvulaire. Cette étude n'est pas retenue car d'une part, 2 études ont déjà été analysées dans l'avis d'inscription de WATCHMAN du 03/06/2014 et que d'autre part, l'étude PRAGUE-17 déjà fournie par la firme n'avait pas été retenue dans l'avis de renouvellement de WATCHMAN FLX du 21/06/2022, comme indiqué ci-dessus.

4.1.1.3.2 Données spécifiques concernant l'actualisation des données sur WATCHMAN FLX

Les données spécifiques fournies par la firme s'appuient sur :

⁴¹Osmancik P, Herman D, Neuzil P, Hala P, Taborsky M, Kala P et al. Left Atrial Appendage Closure Versus Direct Oral Anticoagulants in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2020;75(25):3122-3135. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.067.

⁴²Osmancik P et al, 4-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure Versus Nonwarfarin Oral Anticoagulation for Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2022 Jan 4;79(1):1-14.

⁴³ Della Rocca D., Magnocavallo M., Gianni C., Mohanty S., Natale V., Al-Ahmad A. et al. Procedural and short-term follow-up outcomes of Amplatzer Amulet occluder versus Watchman FLX device: A meta-analysis. 1547-5271/© 2022 Heart Rhythm Society. /).

⁴⁴ Najim M et al Efficacy and safety of the new generation Watchman FLX device compared to the Watchman 2.5: a systematic review and meta-analysis., Am J Cardiovasc Dis. 2023;13(5):291-299. eCollection 2023.

⁴⁵ Madhavan MV, Howard JP, Brener MI, Der Nigoghossian C, Chen S, Makkar R et al. Long-Term Outcomes of Randomized Controlled Trials Comparing Percutaneous Left Atrial Appendage Closure to Oral Anticoagulation for Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis., Y. Struct Heart. 2022; 24;7(1):100096.

- **Etude PINNACLE FLX** (Kar et al ; 2021⁴⁶ et Doshi et al ;2023⁴⁷) : étude (réalisée dans le cadre de l’approbation de ce DM aux États- Unis) de recueil prospectif, multicentrique dont l’objectif était d’évaluer l’efficacité et la sécurité de WATCHMAN FLX à 1 an et 2 ans n’est pas retenue comme précédemment indiqué dans l’avis de renouvellement du 21/06/2022 de WATCHMAN FLX car « la population implantée n’était pas représentative de celle concernée par le remboursement (inclusion de patients ayant une FA non valvulaire éligibles aux anticoagulants et avec un score thromboembolique CHA2DS2-VASc inférieur à celui revendiqué). »
- **WATCHMAN FLX-SURPASS** : étude retenue et décrite ci-dessous.

Rapport intermédiaire de l’étude WATCHMAN FLX-SURPASS^{48,49}

Il s’agit des résultats intermédiaires non publiés (plan d’analyse statistique et du rapport d’étude intermédiaire du 19/07/2022) d’une étude post commercialisation de surveillance avec un recueil prospectif des données, multicentrique américaine (> 600 centres), observationnelle, simple bras dont l’objectif était d’évaluer la sécurité et l’efficacité à long terme de WATCHMAN FLX dans les conditions réelles d’utilisation chez des patients consécutifs issus du registre LAAO²⁹ implantés avec WATCHMAN FLX (échec ou succès) sortis de l’hôpital entre 05/08/2020 (Q3 2020) et le 30/09/2022 (Q3 2022).

L’approbation de WATCHMAN FLX par la FDA qui date du 21/07/2020 a été conditionnée par la mise en place de cette étude de surveillance sur 5 années. À noter que la FDA contrairement à la France recommande l’utilisation du dispositif WATCHMAN FLX chez des patients pouvant être sous anticoagulants.

Le critère de sécurité est la survenue d’un événement entre la première procédure d’implantation et les sept jours suivant la procédure ou la sortie de l’hôpital (date la plus tardive retenue) : décès toutes causes, accident vasculaire cérébral ischémique, embolie systémique, ou événements liés au dispositif ou la procédure nécessitant une chirurgie cardiaque ouverte ou une intervention endovasculaire majeure⁵⁰. Ces critères étaient adjudiqués de façon automatique sur la base d’un algorithme et par le comité de sécurité BSC (Boston Scientific Corporation Medical Safety).

Le critère d’efficacité est la survenue d’un accident vasculaire cérébral ischémique ou d’une embolie systémique dans les 24 mois après l’implantation du dispositif.

Les autres critères évalués à la sortie de l’hôpital, à 45 jours, 6 mois, 12 mois et 24 mois, concernent notamment les critères de sécurité et d’efficacité ci-dessus, le taux de succès du dispositif et la fermeture effective du dispositif⁵¹, et les fuites résiduelles du dispositif.

Les analyses statistiques sont descriptives et ne reposent sur aucune hypothèse ni calcul du nombre de sujets nécessaire. Les données sont analysées en intention de traiter (ITT) et pour les sujets implantés.

⁴⁶Kar S, Doshi SK, Sadhu A, Horton R, Osorio J, Ellis C et al. Primary Outcome Evaluation of a Next-Generation Left Atrial Appendage Closure Device: Results from the PINNACLE FLX Trial. *Circulation*. 2021 ;143(18):1754-1762. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050117.

⁴⁷ Doshi SK, Kar S, Sadhu A, Horton R Osorio J, Stone J et al. Two-Year Outcomes With a Next-Generation Left Atrial Appendage Device: Final Results of the PINNACLE FLX Trial. *J Am Heart Assoc*. 2023 ;12:e026295.

⁴⁸ Plan d’analyse statistique de l’étude WATCHMAN FLX™ SURPASS (SURveillance Post Approval AnalySiS Plan). 92680451, Version B, 16/07/2021. Signé au 13/03/2024.

⁴⁹ Rapport d’étude de Jennifer L. Williams et al, WATCHMAN FLX™ SURPASS : SURveillance Post Approval AnalySiS, S2463, Clinical Study Report #3, PMA P130013 Post-Approval Study (PAS) Progress Report du 19/07/2022. Signé au 28/01/2024.

⁵⁰ Telle que la réparation d’un pseudo-anévrisme, la réparation d’une fistule artério-veineuse ou toute autre réparation endovasculaire majeure.

⁵¹ La fermeture effective du dispositif est définie comme une "étanchéité complète" ou 0 < Fuite résiduelle de la marge du dispositif (mm) ≤ 5mm.

– Résultats

Au total 53 334 patients consécutifs inclus entre 05/08/2020 (Q3 2020) et le 30/09/2022 (Q3 2022) dont les données adjudiquées concernent les patients inclus entre (Q3 2020 au Q4 2021). Le suivi médian est de 1,74 mois (Intervalle interquartile non renseigné) dans la population en ITT (51 132 implantés suivi de 1,77 mois) pour un total de 15 688,53 patients années dans la population en ITT (15 567,03 dans la population implantée). Le taux de suivi global de l'étude basé sur le nombre total de sujet suivis à l'exclusion des perdus de vue (incluant les décès) par rapport à au nombre total de sujets éligibles est de 97,9% (43 588/ 44 543).

Le pourcentage de patients présents (suivis/éligibles⁵²) était de 83,6% (43 644/52 203) à 45 jours, de 41,9% (19 761/47 119) à 6 mois, de 19,9% (4138/ 20 830) à 1 an. Aucun patient n'a encore atteint la visite des 24 mois. Le nombre de perdus de vue est de 955 à la date de ce rapport.

Les principales caractéristiques des patients inclus (population en ITT) sont décrites dans le tableau ci-dessus :

Critères à l'inclusion des données au 4ème trimestre 2021	Groupe N=53334	ITT*
Age (année)	76,2±7,90 (53334)	
Féminin	41,0% (21848/53326)	
Indication de prévention des risques thromboemboliques*	63,5% (33872/53334)	
Score CHA2DS2-VASc	4,8±1,50 (53 334)	
HAS BLEED	2,4±1,02 (53334)	

Moyenne ± écart type (N) ; médiane (Q1, Q3) et intervalle (min,max).

*433 patients du groupe ITT ne disposaient pas d'informations sur leur type de fibrillation auriculaire et ont été exclus.

Les autres indications étaient antécédents de saignements majeurs, préférence patient, risque de chute élevé, INR labile, patient non observant pour le traitement ACO.

Les traitements anticoagulants pendant l'étude étaient les suivants :

ITT	Pré-procédure	Sortie hôpital	45 jours	6 mois	1 an
AVK	6.30% (3350/53216)	11.26% (5978/53108)	9.15% (3937/43005)	0.83%(160/19193)	0.57% (23/4017)
AOD*	32,83% (17506/53200)	77,53% (41197/53 104)	61,3% (26259/43009)	8,7% (1548/19193)	5,3%(213/4016)

1. Le taux de succès procédural⁵³ est de 97,7% (52 132/53 334). Sur les 1 202 échecs de procédures :

- 1 125 pour interruption de la procédure avant que le dispositif soit déployé en raison d'une anatomie non compatible avec l'implant (n=726), de critère de déploiement du dispositif non réuni (n=112), d'un appendice trop petit pour l'implant (n=98), d'un appendice trop large pour l'implant (n=84), d'une décompensation des conditions du patient (n=25), de condition du patient non anticipée (n=17), 1 thrombus au niveau de la prothèse associé durant la

⁵² Le taux des patients présent (Attendance pourcentage) est le nombre de patient effectivement en suivi à la date de point par rapport aux nombre de patients éligibles (total des patients à l'inclusion - décès - patients n'ayant pas atteint la date de visite - perdus de vue)

⁵³ Une procédure était considérée comme "interrompues" si la procédure d'implantation a été tentée (c'est-à-dire que l'accès veineux a été obtenu) mais que la procédure a dû être interrompue sans qu'un dispositif final n'ait été déployé et libéré. En outre, le registre LAAO a classé les résultats des dispositifs comme suit : "Déployé, libéré" ; "Déployé, non libéré" ; "Non déployé" ; et "Dispositif récupéré".

procédure (n=7), d'un problème de cathéterisation (n=7), d'un retrait du dispositif transcathéter, d'un échec lié au dispositif (n=5), de retrait du dispositif de chirurgie (n=2). (A noter : les patients pouvaient avoir plusieurs motifs d'interruption de procédure).

- 77 pour échec du dispositif en raison de : dispositif « Déployé, non libéré » (n=89) ; Dispositif « récupéré » (n=55) ; dispositif « non déployé » (n=22). (A noter : les patients pouvaient avoir plusieurs motifs d'interruption de procédure).

– Critères de sécurité

• Entre procédure et 7 jours(adjudiqués)

Critères de sécurité (ITT) ; procédure - 7 jours	Groupe [IC 95%]	ITT	(N=53334)
Survenue d'un critère de sécurité	274/53 334 (0,51%)	[0,45% ; 0,58%]	
Décès toutes causes	96/53 334 (0,18%)	[0,15% ; 0,22%]	
AVC ischémique	65/53 334 (0,12%)	[0,09% ; 0,16%]	
Embolie systémique	3/53 334 (0,01%)	[0,00% ; 0,02%]	
Événements liés au DM ou à la procédure*	110/53 334 (0,21%)	[0,17% ; 0,25%]	

* : nécessitant une chirurgie ouverte ou une intervention endovasculaire majeure comme une réparation pour pseudo anévrisme, réparation de fistule AV, ou une autre réparation endovasculaire majeure

* : les effusions péricardiques ayant nécessité une chirurgie sont prise en compte dans cet item.

• À la sortie de l'hôpital (adjudiqués -binaires)

Critères de sécurité (ITT) ; sortie de l'hôpital	Groupe [IC 95%]	ITT	(N=53334)
Tous les AVC	49/53334 (0,09%)	[0,07%,0,12%]	
AVC ischémique	44/53334 (0,08%)	[0,06%,0,11%]	
AVC hémorragiques	2/53334 (0,00%)	[0,00%,0,01%]	
AVC indéterminés	4/53334 (0,01%)	[0,00%,0,02%]	
Embolie systémique	2/53334 (0,00%)	[0,00%,0,01%]	
Saignement majeurs	582/53334 (1,09%)	[1,00%,1,18%]	
Tous les décès**	49/53334 (0,10%)	[0,08%,0,13%]	
Thrombus liés au DM	25/53334 (0,005%)	[0,03%,0,07%]	
Embolisation du DM	15/53334 (0,03%)	[0,02%,0,05%]	

• Aux différents temps (Kaplan-Meier - adjudiqués)

Autres critères* (ITT)	0 jour	7 jours	45 jours	182 jours	365 jours
Tous les AVC	0,05%±0,01%	0,14%±0,02%	0,31%±0,03%	0,91%±0,08%	1,84%±0,29%
AVC ischémique	0,04%±0,01%	0,12%±0,02%	0,25%±0,03%	0,67%±0,07%	1,46%±0,26%
AVC hémorragique	0,00%±0,00%	0,01%±0,00%	0,05%±0,00%	0,20%±0,04%	0,32%±0,12%
AVC indéterminé	0,01%± 0,00%	0,01%±0,00%	0,01%±0,01%	0,04%±0,02%	0,08%±0,06%
Embolie systémique	0,00%±0,00%	0,00%±0,00%	0,01%±0,01%	0,07%±0,02%	0,12%±0,07%
Saignement majeur	0,74%±0,04%	1,45%±0,06%	3,50%±0,10%	5,79%±0,20%	7,24%±0,55%
Tous les décès**	0,01%±0,01%	0,15%±0,02%	0,88%±0,05%	4,33%±0,17%	9,11%±0,59%
Thrombus liés au DM**	0,04%±0,01%	0,05%±0,01%	0,24%±0,03%	0,68%±0,07%	0,84%±0,20%

Embolisation du DM**	0,02%±NR	0,03%±NR	0,03%±NR	0,04%±NR	0,04%±NR
-----------------------------	----------	----------	----------	----------	----------

*Taux d'événements de Kaplan-Meier (KM) en % d'incidence cumulée et écart-type

** : Événements non adjudiqués

NB : au-delà de 365 jours, les résultats ne sont pas rapportés car le nombre de patients était seulement 2169 patients dans le groupe ITT.

Les taux de fuites résiduelles > 5 mm (sévères) étaient de 18/51 078 (0,0%) à la procédure, et de 154/35 297 (0,4%) à J45, 0,9% (25/2869) à 6 mois et de 0,9% (7/777) à 12 mois avec un taux de fermeture du dispositif de 100% à la procédure et de 99% aux autres visites.

• Critère d'efficacité :

Aucun critère d'efficacité n'a été évalué dans ce rapport intermédiaire car à la date du présent rapport d'avancement, aucun patient n'a atteint la fenêtre de suivi de 24 mois.

Conclusion/commentaires

Il s'agit du 3ème rapport d'étude intermédiaire de surveillance de WATCHMAN FLX utilisé en vie réelle sur un total de 15 688,53 patients-années inclus.

Sur la population en ITT, avec un score moyen CHA2DS2-VASc de 4,8 ; le taux de succès d'implantation était de 97,7% avec 1202 échecs de procédure avec un thrombus au niveau du dispositif et 5 événements reliés non décrits. Le critère composite de sécurité à court terme est de 0,51% (274/53 334) [0,45% ; 0,58%] avec un taux d'AVC ischémique de 0,12% (65/53 334) [0,09% ; 0,16%].

A 1 an, sur 4 138 patients, soit sur 19,9% des sujets présents, les estimations de Kaplan-Meier, rapportent un taux d'AVC de 1,84% dont 1,46% d'AVC ischémique, un taux de décès de 9,11%, un taux de saignements majeurs de 7,24%, un taux d'embolie systémique de 0,12% et un taux de thrombus et d'embolisation dus au DM respectivement de 0,84% et 0,04%.

Les résultats de sécurité adjudiqués de façon non indépendante jusqu'à 1 an de suivi dans ce registre, parcellaires à partir de 6 mois de suivi, sont de nature descriptive concernant des patients non représentatifs de ceux de l'indication revendiquée.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables survenus, relevant des critères d'évaluation sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra aux paragraphes 4.1.1.2.2 et 4.1.1.3.2).

Matéiovigilance

Les données matéiovigilance de WATCHMAN FLX (version 2 uniquement) transmises par le demandeur rapportent dans le monde (incluant l'Europe) entre 2019 et 2023, un cumul d'événements par rapport au cumul des unités vendues de 0,89%. Les principaux événements rapportés sont décrits dans le tableau ci-dessous. Au total, 29 décès ont été rapportés dont les causes sont les suivantes :

Les causes des décès (n=29) sont décrites ci-dessous :

- Mal apposition du dispositif / migration (n=8) ; Epanchement / épanchement péricardique (n=5). Cause du décès inconnue (n=3).
- Pour les causes ne concernant que 1 patient :

- Douleur dans les jambes après procédure de FAG, une chirurgie a été initiée mais le patient est décédé pendant cette chirurgie.
- Embolisation du dispositif. Un arrêt cardiaque a été causé par une tamponnade cardiaque et le décès du patient après est survenu à la fin de la procédure.
- Deux perforations transseptales nécessaires lors de la procédure. Cette procédure a été convertie en chirurgie et le patient est décédé durant l'intervention chirurgicale.
- Le patient est décédé en raison d'un événement cardiovasculaire 343 jours après la procédure.
- Le patient est décédé subitement, 151 jours après la procédure.
- Le patient est décédé 169 jours, après la procédure d'indexation.
- Le patient a présenté un AVC invalidant qui a amené à son décès, quelques jours après la procédure
- AVC à 45 jours
- AVC suite à une thrombolyse
- Lors de l'introduction du dispositif dans la gaine, la saturation en oxygène du patient a augmenté et il avait de la mousse sanglante dans la bouche. Le dispositif a été positionné rapidement et le patient a été amené en réanimation, il y est décédé.
- Le patient a été diagnostiqué avec des infarctus cérébraux multifocaux, 460 jours après la procédure. A 514 jours post procédure, le patient est décédé.
- Perte de saturation soudaine, rapide et drastique, ayant entraîné le décès du patient.

Sur les 29 décès rapportés, l'imputabilité est la suivante :

- 19/29 (65,5%) sont imputables à WATCHMAN FLX ;
- 4/29 (13,8%) sont liés à la procédure et aucun lien n'a pu être établi avec le dispositif ;
- 6/29 (20,7%) ne sont pas liés à WATCHMAN FLX.

Type d'événements rapportés ≥ 10 (un signalement peut contenir plusieurs typologies d'évènement)	
Besoin de traitement médical*	133
Thrombose, tardive	118
Épanchement péricardique	69
Intervention médicale non programmée	41
Blessure/maladie/déficience grave	38
Embolisation du dispositif	45
Dispositif médical supplémentaire nécessaire	46
L'implant n'a pas scellé l'appendice entièrement	42
Hospitalisation ou prolongement de l'hospitalisation	40
Accident vasculaire cérébral (AVC)	34
Imagerie supplémentaire requise	28
Thrombose	30
Décès	29
Explantation du dispositif	24
Tamponnade	26

Intervention chirurgicale	20
Système de délivrance : Mouvement / Déplacement de l'implant	22
Hypotension	22
Thrombose, très retardée (stent/vaisseau traité/ site d'implantation du dispositif/dispositif)	20
Accident ischémique transitoire (AIT)	12
Intervention supplémentaire requise	11
Arrêt cardiaque	10
Soins intensifs	11
Chirurgie	11
Perforation cardiaque	15

* L'événement « besoin de traitement médical » est reporté quand, comme indiqué par la firme, selon la notice de Watchman FLX, un traitement médicamenteux post procédural est en effet nécessaire et une imagerie de l'implant devrait être effectué environ 45 jours après. Toutefois, si des événements de type thrombus, fuites, migration, etc. sont rapportés à ce stade ou plus tôt, il est fréquent que le patient soit maintenu sous traitement anticoagulant.

En France, entre 2019 et 2023, le cumul d'événements par rapport au cumul des unités vendues est de 1,03% (0,73% en Europe). Les principaux types d'événement rapportés (≥5) sont : besoin de traitement médical (n=8), Épanchement péricardique (n=7), Embolisation du dispositif (n=7), des thromboses tardives (n=6), des implants non scellés (n=5), des chirurgie (n=5) et 3 décès.

4.1.1.5 Etudes en cours

3 études contrôlées randomisées sont en cours :

CHAMPION AF (CHAMPION-AF Clinical Trial) - NCT04394546. ECR multicentrique dont l'objectif est de déterminer si WATCHMAN peut être une alternative aux AOD chez 3000 patients avec une FA non valvulaire avec un score CHA2DS2-VASc ≥ 2 pour l'homme et ≥ 3 pour avec un suivi prévu de 5 ans.

ASAP TOO (Assessment of the WATCHMAN™ Device in Patients Unsuitable for Oral Anticoagulation (ASAP-TOO) - NCT02928497 : ECR multicentrique dont l'objectif est d'évaluer la sécurité et l'efficacité de WATCHMAN par rapport à une monothérapie antiplaquettaire ou aucun traitement selon un ratio de randomisation 2 :1 chez 481 patients avec une FA non valvulaire non éligible aux ACO avec un score CHA2DS2-VASc ≥ 2 avec un suivi prévu de 5 ans.

COMPARE-LAAO (Left Atrial Appendage Occlusion for AF Patients Unable to Use Oral Anticoagulation Therapy) - NCT04676880. ECR multicentrique de supériorité de comparaison en termes d'efficacité et sécurité les dispositifs WATCHMAN FLX ou AMPLATZER AMULET par rapport au monothérapie antiplaquettaire ou aucun traitement selon un ratio 2 :1 chez 609 patients avec une FA non valvulaire à haut risque thromboembolique non éligible à un traitement anti-coagulant avec un score CHA2DS2-VASc ≥ 2 avec un suivi prévu de 1 à 5 ans.

4.1.1.6 Bilan des données

Ce dossier fait suite au renouvellement de WATCHMAN FLX en 2022 et comporte 2 revendications :

- Sur la revendication d'indication, les données non spécifiques analysées concernent trois recommandations professionnelles, une évaluation technologique de santé écosaisie (SHTG) ainsi que 4 études cliniques.
- Dans les dernières recommandations européennes de 2020 et américaines de 2023 (Classe A, niveau B), la mise en place du traitement antithrombotique dans la FA, se base sur des patients avec un score CHA2DS2-VASc ≥ 2 pour l'homme et ≥ 3 pour la

femme comme revendiqué. Le traitement par un dispositif de fermeture transcutanée de l'AAG dans la FA (Classe IIb, niveau B) se base sur des patients ayant une contre-indication à long terme aux traitements anti-coagulants comme revendiqué, sans autre précision sauf dans la recommandation américaine de 2023, qui se base également sur des patients avec un score CHA2DS2-VASc ≥ 2 sans distinction de sexe. Dans l'avis SHGT de 2022, la procédure de FAAG, se base sur des patients avec un score ≥ 3 . Dans les 4 études cliniques analysées, les scores des patients implantés par un dispositif à l'inclusion sont plus élevés chez l'homme de l'ordre de 4, comme chez la femme de l'ordre de 5 par rapport aux scores revendiqués. Néanmoins, dans ces études, les patients étaient éligibles aux anticoagulants oraux.

- Une ECR multicentrique (CHAMPION AF) en cours avec une durée de suivi de 5 ans, ayant pour but de déterminer si le dispositif peut être une alternative aux ACO, sélectionne des patients ayant une FA non valvulaire sur un score CHA2DS2-VASc ≥ 2 pour l'homme et ≥ 3 pour la femme.
- De plus, les recommandations de 2019 comme de 2020, indique que le sexe féminin est un facteur de risque thromboembolique notamment chez des femmes de plus de 65 ans.
- Sur la revendication de modification du comparateur et de l'ASA, la seule étude analysée est une méta-analyse de données individuelles de 2 ECR comparant WATCHMAN, version antérieure de WATCHMAN FLX, aux AVK chez des patients avec une FA non valvulaire à risque thromboembolique élevé. A 5 ans, l'analyse des données poolées, à valeur exploratoire, ne montrait pas de différence significative sur le critère principal d'efficacité composite incluant AVC/embolies ou décès cardiovasculaires ou inexpliqués. Néanmoins, dans cette étude, les patients étant éligibles aux AVK, ils ne sont pas représentatifs de l'indication revendiquée par le demandeur.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

La décision de mise sous anticoagulant oral dans la prévention des accidents thromboemboliques chez les patients ayant une FA se base sur le score CHA2DS2-VASC prédictif du risque d'accident thromboembolique. Selon les dernières recommandations européenne (ESC&EACTS) de 2020²⁰ et américaine (AHA/ACC/ACCP/HRS) de 2023²¹.

- Chez les hommes avec un score CHA2DS2-VASC ≥ 2 et les femmes avec un score ≥ 3 , un traitement anticoagulant oral est recommandé [Classe I Niveau A],
- Chez les hommes avec un score CHA2DS2-VASC égal à 1 et les femmes avec un score égal à 2, le traitement anticoagulant devrait être considéré en fonction des caractéristiques individuelles et des préférences du patient [Classe IIa Niveau B],
- Les patients à faible risque (score CHA2DS2-VASC égal à 0 chez les hommes et score égal à 1 chez les femmes) ne devraient pas avoir un traitement antithrombotique [Classe I Niveau A]. Dans la recommandation américaine, chez les patients à faible risque, l'aspirine n'est pas recommandée pour prévenir les AVC [Classe III Niveau B-NR].

Les situations de contre-indication de l'anticoagulation à long terme sont précisées, dans la recommandation américaine AHA/ACC/ACCP/HRS de 2023²¹, comme dans le tableau ci-dessous :

Anticoagulation à long terme contre-indiquée	Anticoagulation à long terme raisonnable
Les hémorragies graves dues à une cause non réversible impliquant le système gastro-intestinal, pulmonaire ou l'appareil génito-urinaire.	Les hémorragies impliquant les systèmes gastro-intestinal, pulmonaire ou génito-urinaire qui peuvent être traitées.
	Les hémorragies liées à un traumatisme isolé.

Les hémorragies intracrâniennes /intra-rachiennes spontanées dues à une cause non réversible.

Les hémorragies graves liées à des chutes récurrentes lorsque la cause des chutes ne semble pas pouvoir être traitée.

Les hémorragies liées à des complications d'intervention.

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

Facteurs de risque et définitions		Score CHA2DS2-VASC
Insuffisance cardiaque ou dysfonction du ventricule gauche		1
Hypertension artérielle		1
Age	Entre 65 et 74 ans	1
	≥ 75 ans	2
Diabète		1
Antécédent d'AVC, d'AIT ou d'embolie systémique		2
Pathologie vasculaire (infarctus du myocarde, vasculaire périphérique ou plaque de l'aorte)		1
Sexe féminin		1
Score maximum		9

Le risque thromboembolique augmente proportionnellement avec le score CHA2DS2-VASC avec un score allant de 0 à 9. Ce score est associé à un risque thromboembolique annualisé compris entre 0% et 15,2%⁵⁴.

Le traitement de référence dans la prévention des complications thromboemboliques associées à la fibrillation auriculaire non valvulaire est le traitement par anticoagulant oral au long cours. Lors de l'instauration d'un traitement, un médicament anti-vitamine K (AVK) ou un anticoagulant oral direct (AOD) peut être prescrit en première intention. Le choix entre ces deux classes pharmacologiques doit se faire au cas par cas en tenant compte notamment du risque hémorragique, de l'âge et du poids, de la fonction rénale, de la qualité prévisible de l'observance, de la capacité du patient à suivre le degré d'anticoagulation pour les AVK, et la préférence du patient après une information adaptée⁵⁵.

Chez les patients en FA, l'absence de contraction rythmique au niveau de l'appendice de l'oreillette gauche et les multiples cryptes que forment cette cavité ont été identifiées comme responsables de modifications hémodynamiques avec un risque de stase sanguine. Pour ces raisons, l'appendice auriculaire gauche est considéré comme un site privilégié (mais non exclusif) de formation de thrombus dans cette pathologie. En raison de ce potentiel thrombogène, des techniques de fermeture de l'AAG ont été développées dans le but de réduire le risque de migration de thrombus vers la circulation générale. Une approche chirurgicale a d'abord été employée avant que des approches moins invasives par voie transcutanée soient mises au point pour permettre la fermeture de l'AAG.

En revanche, quelle que soit l'approche, la réalisation d'une telle occlusion ne peut permettre de prévenir les AVC ayant une origine autre qu'un thrombus localisé au niveau de l'appendice auriculaire

⁵⁴ European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2010 Oct;31(19):2369-429. doi: 10.1093/eurheartj/ehq278. Epub 2010 Aug 29. Erratum in: Eur Heart J. 2011

⁵⁵ Haute Autorité de santé. Fibrillation auriculaire non valvulaire. Quelle place pour les anticoagulants oraux ? Fiche de bon usage du médicament. Saint Denis La Plaine :HAS ; 2018

gauche. Une revue récente de la littérature a suggéré qu'un tiers des AVC chez les patients en FA serait d'origine non embolique.

Concernant les approches de fermeture transcutanée de l'AAG :

D'après la dernière recommandation européenne de l'ESC&EACTS de 2020²⁰, « la fermeture de l'AAG peut être considérée en prévention des AVC chez les patients en FA avec une contre-indication à un traitement anticoagulant à long terme (par exemple : hémorragie intracrânienne sans cause réversible). » [Classe IIB, Niveau B].

La dernière recommandation américaine de l'AHA/ACC/ACCP/HRS de 2023²¹ quant à elle, indique que « la fermeture percutanée de l'AAG est raisonnable chez les patients avec une FA, un risque d'accident vasculaire cérébral modéré à élevé (score CHA2DS2-VASc ≥ 2) et une contre-indication à une anticoagulation orale au long terme due à une cause irréversible ». [Classe IIa et niveau de preuve B-NR].

D'autre part, les dernières recommandations de l'ESC de 2020²⁰ soulignent que « la prise en charge antithrombotique après occlusion de l'AAG n'a jamais été évaluée dans le cadre d'un essai randomisé et se base sur des études de cohortes historiques incluant au moins une monothérapie par aspirine ».

Au vu des données, la Commission estime que le dispositif WATCHMAN FLX a une place dans la stratégie thérapeutique liée à la prise en charge en dernier recours de patients à haut risque thromboembolique (hommes avec un score CHA2DS2-VASC ≥ 2 et femmes avec un score ≥ 3) et avec une contre-indication au long cours aux anticoagulants oraux.

Conclusion sur l'intérêt du produit

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

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

La gravité de la fibrillation auriculaire est liée essentiellement au risque thromboembolique artériel qu'elle entraîne. L'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique est une des complications les plus graves de la fibrillation auriculaire. La FA est un facteur de risque indépendant d'AVC, responsable de 15 à 20 % des AVC ischémiques⁵⁶. La fréquence de survenue d'un AVC ischémique chez les patients en FA sans atteinte valvulaire rhumatismale, persistante ou paroxystique est de l'ordre de 5 % par an, soit environ 5 fois plus que pour les patients en rythme sinusal.

La FA augmente de 50% le risque de décès, de séquelles et de handicap dans les 3 mois suivant le 1er AVC, indépendamment des autres facteurs de risque⁵⁷. Le taux de mortalité après un AVC ischémique lié à une FA est de 30 % à 1 an^{58,59}. Dans les pays industrialisés, les AVC représentent la 3ème

⁵⁶ Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, Kannel WB, Levy D Am Heart J. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: The Framingham Study. Am Heart J. 1996 Apr;131(4):790-5.

⁵⁷ Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, Basile AM, Trefoloni . Characteristics, outcome, and care of stroke associates with atrial fibrillation in Europe. Stroke 2001;32:392-398

⁵⁸Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. Med Clin North Am. 2008;92:17-40

⁵⁹ Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2009;119:e21-181

cause de mortalité après les cardiopathies et les cancers, et la première cause de handicap acquis de l'adulte.

La fibrillation atriale est une affection grave engageant le pronostic vital.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

La FA est l'arythmie la plus fréquemment diagnostiquée en pratique clinique. Sa prévalence, de l'ordre de 1 à 2% dans la population générale, augmente rapidement avec l'âge pour doubler chaque décennie à partir de 55 ans^{60,61}. Survenant chez moins de 1% des sujets de moins de 60 ans, elle est de 5 à 15% chez ceux de 80 ans et plus⁶².

En France, la FA concerne donc entre 500 000 et un million de personnes⁶³, dont deux tiers de plus de 75 ans et l'incidence est estimée entre 110 000 et 230 000 nouveaux cas annuels.

En 2022, le nombre de patients hospitalisés ayant eu un diagnostic de FA (paroxystique I480, persistante I481, et permanente I482) selon les données du PMSI⁶⁴ (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) a été estimé à 102 326.

Selon les estimations, la prévalence de cette pathologie devrait doubler durant les 50 prochaines années pour atteindre entre 1,1 et 1,2 millions de français⁶⁵.

4.2.3 Impact

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

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

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

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

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

⁶⁰ Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke. 1991 Aug;22(8):983-8.

⁶¹ Feinberg WM1, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. Arch Intern Med. 1995 Mar 13;155(5):469-73.

⁶² Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. Circulation. 1998 Sep 8;98(10):946-52.

⁶³ INSEE, [estimations de population](https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381474) (données annuelles 2021 actualisées au 29 mars 2021). Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381474> [Consulté le 15/05/2024]

⁶⁴ <https://www.scansante.fr/>

⁶⁵ Charlemagne A, Blacher J, Cohen A, Collet JP, Diévert F et al. Epidemiology of atrial fibrillation in France: extrapolation of international epidemiological data to France and analysis of French hospitalization data. Arch Cardiovasc Dis. 2011 Feb;104(2):115-24. doi: 10.1016/j.acvd.2010.11.012. Epub 2011 Mar 2. Review

La Commission recommande l'inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes :

- Prévention des événements thromboemboliques chez les patients en fibrillation atriale non valvulaire à haut risque thromboembolique avec un score CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 chez l'homme ou CHA₂DS₂-VASc ≥ 3 chez la femme et une contre-indication à un traitement anticoagulant au long cours (validation par une réunion de concertation pluridisciplinaire).
- A l'exclusion de cette indication, la fermeture percutanée de l'auricule gauche n'est pas une alternative aux anticoagulants oraux en prévention primaire du risque thromboembolique lié à la fibrillation atriale.
- Le refus par le patient du traitement anticoagulant oral n'est pas une indication à la fermeture de l'auricule gauche.

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

Environnement technique

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

Les établissements doivent disposer :

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

Composition des équipes

Doivent être présents en salle d'intervention :

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

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

Sélection des patients

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

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

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

Bilan préopératoire

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

Volume d'activité

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

Modalités de suivi du patient

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

La Commission recommande la mise en œuvre de l'article L.1151-1 du code de la santé publique pour l'encadrement des actes associés par arrêté du 28 novembre 2022 modifiant l'arrêté du 12 mai 2016 limitant la pratique de l'acte de « fermeture de l'appendice auriculaire gauche par voie transcutanée » à certains établissements de santé ⁶⁶.

IRM compatibilité

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

- champs magnétiques statiques de 3 Tesla ou 1,5 Tesla,
- champ de gradient spatial ≤ 2500 gauss/cm,
- produit de champ gradient spatial ≤ 37 T2/m,

⁶⁶Arrêté du 28 novembre 2022 modifiant l'arrêté du 12 mai 2016 limitant la pratique de l'acte de « fermeture de l'appendice auriculaire gauche par voie transcutanée » à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de santé publique. [\[Lien\]](#) [\[Consulté le 13/05/2024\]](#)

- le débit d'absorption spécifique corporel maximal total sera limité à 2,0 W/kg pour une application continue d'énergie d'imagerie à résonnance magnétique de 15 minutes,
- scanner d'imagerie par résonnance magnétique en mode opératoire normal.

La compatibilité IRM de ce dispositif hors de ces conditions n'a pas été évaluée.

La Commission souligne l'importance 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)⁶⁷.

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateurs retenus

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

La Commission estime que les anticoagulants oraux n'est pas un comparateur pertinent au regard de l'indication retenue concernant uniquement des patients avec une contre-indication au long cours à ces traitements.

6.2 Niveaux d'ASA

Les nouvelles études fournies ne permettent pas de démontrer la supériorité du dispositif WATCHMAN FLX par rapport à un autre dispositif de fermeture de l'AAG en dernier recours chez les patients à haut risque thrombo-embolique (chez les hommes avec un score CHA2DS2-VASC ≥ 2 et les femmes avec un score ≥ 3) et avec une contre-indication au long cours aux anticoagulants oraux.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service attendu (ASA V) de WATCHMAN FLX par rapport aux autres dispositifs de fermeture transcutanée de l'AAG inscrits sur la LPPR.

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

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la Commission souligne l'intérêt d'apporter pour le renouvellement des données disponibles actualisées sur le dispositif de fermeture transcutanée de l'AAG, WATCHMAN FLX, utilisé en dernier recours chez les patients à haut risque thrombo-embolique (chez les hommes avec un score CHA2DS2-VASC

⁶⁷ Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDIMTS. HAS. 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264825/fr/evaluation-de-la-compatibilite-irm-des-dispositifs-medicaux-implantables-par-la-cneditmts.

≥ 2 et les femmes avec un score ≥ 3) et avec une contre-indication au long cours aux anticoagulants oraux.

8. Durée d’inscription proposée

La durée d’inscription est portée à la date de fin de prise en chargé fixée lors du renouvellement d’ins-
cription de WATCHMAN FLX, soit au 30/06/2026.

9. Population cible

La population cible est celle des patients en fibrillation atriale non valvulaire à haut risque thromboem-
bolique avec un score CHA2DS2-VASc ≥ 2 chez l’homme ou CHA2DS2-VASc ≥ 3 chez la femme et
une contre-indication à un traitement anticoagulant au long cours (validation pluridisciplinaire) suscep-
tible de bénéficier d’une fermeture transcutanée de l’AAG.

La prévalence de la FA est estimée à 1 à 2% de la population soit entre 500 000 à 1 000 000 de
patients en France en 2024⁶³.

Un article récent publié en 2024 par Frydenlund J et *al.*, ⁶⁸ sur le taux d’initiation d’un traitement anti-
coagulant selon le pays d’origine, indique que la population des patients à risque thromboembolique
élevé (score CHA2DS2-VASC ≥2) se répartit de façon équivalente entre 50% de patients traités par
anticoagulant oral et 50% de patients non traités par anticoagulant oral. Concernant les patients non
traités par un anti-coagulant oral, cet article n’indique pas la proportion de ceux contre-indiqués à ce
type de traitement.

La nombre de patients présentant une contre-indication aux anticoagulants oraux à long terme avec
un risque de thromboembolique évalué par score CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 peut donc être estimée à 50 000
patients, au maximum.

Les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d’Information (PMSI)⁷⁴ ont été utilisées
pour estimer le nombre de patients traités pour Fermeture de l’appendice atrial gauche par dispositif
par voie veineuse transcutanée et voie transseptale avec guidage échographie-doppler par voie tran-
soesophagienne (DASF074). Les séjours incluant cet acte ont été sélectionnés pour approximer le
nombre de patient.

Code CCAM	Intitulé de l’acte	2018	2019	2020	2021	2022
DASF074	Fermeture de l’appendice atrial gauche par dispositif par voie veineuse transcutanée et voie transseptale avec guidage échographie-doppler par voie tran- soesophagienne	1479	1544	1583	1881	2116

⁶⁸ Frydenlund J, Valentin JB, Norredam M, et al. Oral anticoagulation therapy initiation in patients with atrial fibrillation in relation to
world region of origin: a register-based nationwide study. Open Heart 2024;11:e002544. doi:10.1136/ openhrt-2023-002544

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

La population cible du dispositif de fermeture transcutanée de l'AAG WATCHMAN FLX est estimée, au maximum, à 50 000 patients par an.