

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****LAMBRE****Dispositif de fermeture transcutanée de
l'appendice auriculaire gauche**

Renouvellement d'inscription

**Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs
médicaux et des technologies de santé le 24 septembre 2024**

Faisant suite à l'examen du 25 juin 2024, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 9 juillet 2024.

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 10 septembre 2024. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 24 septembre 2024.

Demandeur : DiMedCare SAS (France)**Fabricant** : LIFETECH SCIENTIFIC CO. (Chine)Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).**L'essentiel**

Indications retenues	– Prévention des évènements 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 rendu (SR)	Suffisant
Comparateur(s) retenu(s)	Autres dispositifs de fermeture transcutanée de l'AAG inscrits sur la LPPR.
Amélioration du Service rendu (ASR)	ASR de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque sur la LPPR
Durée d'inscription	3 ans afin d'obtenir les premiers résultats de l'EPI en cours

Données analysées	Par rapport à l'avis de la Commission du 12 mars 2019, les données suivantes ont été analysées : Données non spécifiques 2 recommandations sur la prise en charge des patients atteints de fibrillation auriculaire (européennes de 2020 et américaine de 2023). Données spécifiques Registre de Schnupp S et al., 2020, monocentrique (Coburg, Allemagne) avec recueil prospectif des données qui avait pour objectif de comparer les résultats d'efficacité et de sécurité à long terme de LAMBRE par rapport à AMPLATZER, chez 265 patients consécutifs inclus entre 2012 et 2018 avec une fibrillation auriculaire non valvulaire, un score de risque thromboembolique élevé (CHA2DS2VASc ≥ 2) et une contre-indication aux anticoagulants oraux. Etude LA-EU-01 (protocole et rapport d'étude) prospective, multicentrique européenne (2 centres en Allemagne), simple bras, non randomisée, en ouvert, dont l'objectif était d'évaluer la sécurité et la faisabilité de l'implantation de LAMBRE par imagerie (échographie transoesophagienne et transthoracique) chez 61 patients avec une fibrillation auriculaire non valvulaire, avec un score de risque thromboembolique élevé (CHA2DS2 -VASC ≥ 2), non éligibles aux anticoagulants oraux et avec un suivi de 12 mois au maximum.
Éléments conditionnant le Service rendu (SR) – Spécifications techniques – Modalités de prescription et d'utilisation	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. Celles mentionnées au chapitre 5.2. IRM compatibilité Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable LAMBRE est IRM compatible sous conditions, décrites au chapitre 5.2.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	La Commission constate l'absence de résultats de l'étude post-inscription demandée en 2019 lors de l'avis d'inscription de LAMBRE qui a été retardée (en raison de la crise sanitaire lié à la COVID-19 et de la liquidation du distributeur du dispositif) mais que cette étude est néanmoins en cours d'inclusion depuis juin 2024. La Commission a proposé une durée d'inscription limitée et maintient donc sa demande de disposer des résultats de l'EPI, en demandant à la firme de fournir un état d'avancement annuel de l'étude. Pour le renouvellement, la Commission souhaite examiner les résultats intermédiaires de l'étude permettant d'évaluer, sur au moins 50 % des patients à inclure dans l'étude, le critère de jugement principal, qui est d'évaluer la fréquence à un an d'un critère combiné, selon la survenue du premier évènement, associant les AVC ischémiques et les embolies systémiques non cérébrales survenant chez les patients implantés.

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

Avis 2 définitif

Sommaire

1.	Objet de la demande	5
1.1	Qualification de la demande	5
1.2	Modèles et références	5
1.3	Conditionnement	6
1.4	Revendications du demandeur	6
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	8
4.	Service rendu (SR)	8
4.1	Intérêt du produit	8
4.2	Intérêt de santé publique	19
4.3	Conclusion sur le Service rendu (SR)	21
5.	Éléments conditionnant le Service rendu (SR)	21
5.1	Spécifications techniques minimales	21
5.2	Modalités de prescription et d'utilisation	21
6.	Amélioration du Service rendu (ASR)	23
6.1	Comparateurs retenus	23
6.2	Niveau d'ASR	23
7.	Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	23
8.	Durée d'inscription proposée	24
9.	Population cible	24

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 – septembre 2024

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

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

1.2 Modèles et références

Les modèles et références proposés par le demandeur sont ceux inscrits à la LPPR.

Le dispositif LAMBRE existe en 17 références de diamètres de lobe distal (ombrelle) de 16 à 26 mm et de diamètres de lobe proximal (couvercle) de 22 à 38 mm avec 11 références simples lobes et 6 références multilobes.

Le système de mise en place est disponible en 6 références avec des câbles de délivrance en simple (45°) ou double courbure (45° et 30°) de longueur 900 mm avec un diamètre externe compris entre 8 et 10 French.

Dispositif LAMBRE		Système de mise en place			UID-ID
		Double courbe 45° et 30°	Simple courbe 45°	Diamètre interne / Diamètre externe	
Références	Diamètre* distal/ Diamètre proximal	Référence	Référence		
Références simple lobe					
LT-LAA-1622	16/22	SL8F45×30-900	SL8F45-900	2,7 / 3,5	6938370124818
LT-LAA-1824	18/24	SL9F45×30-900	SL9F45-900	3,0 / 3,8	6938370124825
		SL10F45×30-900	SL10F45-900	3,4 / 4,1	
LT-LAA-2026	20/26	SL9F45×30-900	SL9F45-900	3,0 / 3,8	6938370124832
LT-LAA-2228	22/28	SL10F45×30-900	SL10F45-900	3,4 / 4,1	6938370124856
LT-LAA-2430	24/30				6938370124870
LT-LAA-1630	16/30				6938370124962
LT-LAA-2632	26/32	SL10F45×30-900	SL10F45-900	3,4 / 4,1	6938370124894
LT-LAA-2834	28/34				6938370124917
LT-LAA-3036	30/36				6938370124924
LT-LAA-3236	32/36				6938370124931
LT-LAA-3438	34/38				6938370124948
Références multilobes					
LT-LAA-3640	36/40				6938370124955
LT-LAA-1832	18/32				6938370124979
LT-LAA-2032	20/32				6938370124849
LT-LAA-2234	22/34				6938370124863
LT-LAA-2436	24/36				6938370124887
LT-LAA-2638	26/38				6938370124900

Unités : mm *diamètre distale (ombrelle) et D1 : Diamètre proximal (couvercle)

1.3 Conditionnement

Le dispositif LAMBRE et le système de mise en place associé sont conditionnés de façon stérile séparément.

Le système de mise en place comprend : une gaine d'introduction (avec simple ou double courbe), un dilateur, un câble d'application, un chargeur, deux valves hémostatiques.

Le dispositif LAMBRE est entièrement récupérable et repositionnable : après avoir été déployé et jusqu'à son relargage, le dispositif peut être, si nécessaire, réintroduit dans la gaine et redéployé (au maximum 4 fois) ou échangé pour un autre dispositif tout en maintenant l'abord transseptal.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication(s) revendiquée(s)

La demande de renouvellement d'inscription concerne les indications suivantes inscrites à la LPPR :

« Prévention des événements thromboemboliques chez les patients en fibrillation auriculaire non valvulaire à haut risque thromboembolique avec un score CHA2DS2-VASc ≥ 4 et une contre-indication formelle et permanente aux anticoagulants (validée par un comité pluridisciplinaire).

La fermeture transcutanée de l'Appendice Auriculaire Gauche (AAG) n'est pas une alternative aux anticoagulants oraux que ce soit en prévention primaire ou en prévention secondaire après un accident ischémique sous traitement bien conduit.

Le refus des traitements anticoagulants oraux (AVK ou anticoagulant non-AVK) constitue une non-indication à la fermeture de l'appendice auriculaire gauche. »

1.4.2 Comparateur(s) revendiqué(s)

Le demandeur revendique comme comparateur, les autres dispositifs de fermeture transcutanée de l'appendice auriculaire gauche inscrits sur la LPPR.

1.4.3 ASA/ASR revendiquée(s)

Aucune amélioration du service rendu (ASR de niveau V) n'est revendiquée par le demandeur par rapport aux autres dispositifs de fermeture transcutanée de l'appendice auriculaire gauche inscrits sur la LPPR.

2. Historique du remboursement

Le dispositif LAMBRE a été évalué pour la première fois par la Commission en 2019¹. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté² du 17/06/2019 (Journal officiel du 19/06/2019) ; code 3151202 : Implant exovasculaire, fermeture AAG.

Sa date de fin d'inscription est fixée au 30/06/2024.

¹ Avis de la Commission du 19/03/2019 relatif à LAMBRE, dispositif de fermeture transcutanée de l'appendice auriculaire gauche. HAS 2019. [Lien](#)

² Arrêté du 17/06/2019 relatif à l'inscription du dispositif de fermeture de l'appendice auriculaire gauche LAMBRE de la société LIFETECH SCIENTIFIC au chapitre 1er du 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 19/06/2019. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 18/04/2024]

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe III, notification par The British Standards Institution » (BSI) group The Netherland B.V organisme (n°2797), Pays-Bas.

Marquage CE obtenu selon les modalités de la directive 93/42/CE (par The British Standards Institution » (BSI) group The Netherland B.V organisme (n°2797), Pays-Bas) dont l'échéance initiale était le 26/05/2024.

Marquage CE prorogé selon les dispositions transitoires prévues à l'amendement (EU) 2023/607 au règlement (EU) 2017/745, sous réserve de respecter les conditions de l'article 120.3 quater du règlement (EU) 2017/745.

3.2 Description

Le système de fermeture de l'appendice auriculaire gauche LAMBRE se compose d'un obturateur d'appendice auriculaire gauche et d'un système d'introduction.

- **L'obturateur** : système non résorbable, de structure auto expansible à base de nitinol composé d'une ombrelle distale (lobe distal) et d'un couvercle proximal (lobe proximal), articulé autour d'un manchon de raccordement central.
 - **Le couvercle proximal** adaptatif est composé d'une membrane en PTFE et d'un filet en nitinol en forme de disque plat avec un collet encastré au milieu pour le raccordement au système d'introduction. Ce couvercle a pour but pour d'empêcher la migration de thrombus intra-auriculaire et favoriser l'occlusion de l'orifice de l'AAG. Le couvercle est de 4 à 6 mm plus large que l'ombrelle pour couvrir l'orifice de l'AAG et s'apposer contre les parois
 - **L'ombrelle distale** : munie d'une membrane additionnelle en PTFE visant à assurer l'étanchéité en complément de celle du couvercle. Cette ombrelle comporte 8 griffes rattachées entre elles au centre. Chacune de ces griffes comporte à son extrémité un crochet stabilisateur qui facilite l'ancrage à la paroi de l'AAG.
 - 2 formes d'obturateur sont disponibles en simple lobe ou multilobes.
 - Pour les simples lobes, les dimensions de l'ombrelle vont de 16 à 36 mm et le couvercle est de 4 à 6 mm, plus large que l'ombrelle.
 - Pour les multilobes, les dimensions de l'ombrelle vont de 16 à 26 mm et le couvercle est 12 à 14 mm plus large que l'ombrelle, convenant à des lobes multiples et/ou des anatomies uniques.
- **Le système d'introduction** est disponible en 2 modèles (avec une simple ou double courbe) pour mieux s'adapter aux différentes formes d'anatomie.

3.3 Fonctions assurées

Le dispositif LAMBRE est implanté par voie veineuse transcutanée et voie transeptale avec comme objectif d'agir en tant que barrière pour prévenir la migration de thrombus depuis l'appendice auriculaire gauche, susceptible de provoquer une embolie à distance.

3.4 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 76), l'acte associé à la pose d'un dispositif de fermeture de l'AAG est référencé sous le chapitre « 4.2.1.5 *Autres actes thérapeutiques sur les parois du cœur* ».

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

4. Service rendu (SR)

4.1 Intérêt du produit

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

4.1.1.1 Rappel de l'avis précédemment émis par la commission

Dans son avis du 12/03/2019¹, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau V par rapport aux autres dispositifs de fermeture transcutanée de l'appendice auriculaire gauche inscrits sur la LPPR, sur la base des éléments suivants :

Données non spécifiques : une méta-analyse et 2 études non spécifiques ayant inclus des patients en FA non valvulaire à risque thromboembolique ont été analysées, avec :

- Une méta-analyse sur données individuelles incluant un total de 1 114 patients éligibles aux AVK, suivis 5 ans ([Reddy et al. 2017](#)) ;
- Un registre multicentrique européen EWOLUTION, avec 1 025 patients suivis 1 an ([Bergmann et al. 2018](#)) ;
- Un registre multicentrique français (FLAAC) avec 436 patients suivis 1 an ([Teiger et al. 2018](#)).

Données spécifiques : Trois études non comparatives, ayant inclus des patients en FA non valvulaire à risque thromboembolique et non éligibles aux anticoagulants oraux, implantés avec le dispositif LAMBRE ont été analysées, avec :

- Une étude prospective, multicentrique de 153 patients suivis 12 mois ([Huang et al. 2017](#)) ;
- Une étude prospective monocentrique de 30 patients suivis entre 6 semaines et 6 mois ([Chen et al. 2018](#)) ;
- Une étude bicentrique de 60 patients suivis 12 mois ([Park et al. 2018](#)).

Les données disponibles spécifiques du dispositif LAMBRE étaient d'un niveau de preuve limité. La Commission avait accepté l'extrapolation des données non spécifiques portant sur d'autres dispositifs de fermeture transcutanée de l'appendice auriculaire gauche au dispositif LAMBRE.

Les conditions de renouvellement étaient les suivantes : « la Commission réévaluera l'intérêt du dispositif LAMBRE au vu des résultats d'une étude post-inscription (EPI) dont les objectifs seront d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'implantation de LAMBRE en France et le type et la durée de traitement anti-thrombotique suivi par ces patients en post-intervention.

Le résultat relatif au taux de migration du dispositif LAMBRE sera un des critères permettant à la Commission de se prononcer sur l'opportunité du renouvellement d'inscription ».

4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

Il s'agit de 2 recommandations sur la prise en charge des patients atteints de fibrillation auriculaire dont les recommandations américaines de 2023 qui ont été ajoutées en complément.

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 2020³ et américaines de l'AHA/ACC/HRS de 2023⁴, 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 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 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 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].

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] : 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 :

- ESC 2020 [Classe IIb – B/NR] : CI aux ACO à long terme.
- AHA 2023 [Classe IIa – B/NR] : CI aux ACO à long terme et score CHA2DS2-VASc ≥ 2 .

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

Les nouveaux éléments de preuve fournis par la firme s'appuient sur :

³ 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

⁴ 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.

2 études monocentriques (publiées)

- **Registre de Schnupp S et al., 2020**, monocentrique (Coburg, Allemagne) avec recueil prospectif des données qui avait pour objectif de comparer après appariement par un score de propension 3 : 1, les résultats d'efficacité et de sécurité à long terme de LAMBRE par rapport à AMPLATZER, en raison de leur design similaire, chez 265 patients consécutifs inclus entre 2012 et 2018 avec une FA non valvulaire, un score de risque thromboembolique élevé (CHA2DS2VASc ≥ 2) et une contre-indication aux anticoagulants oraux. Cette étude est retenue et décrite en suivant.
- **Etude de Chen S et al., 2018⁵**, monocentrique (Francfort, Allemagne), avec recueil prospectif de données, groupe parallèle, non randomisée, ayant pour objectif de comparer LAMBRE à AMULET et WATCHMAN en termes de résultats cliniques péri-procéduraux et aigus chez 140 patients consécutifs, inclus entre avril 2016 et septembre 2017, avec une FA non valvulaire, avec un score de risque thromboembolique élevé (CHA2DS2-VASc ≥ 2), et avec contre-indications au traitement anticoagulant oral, suivis entre 6 semaines et 6 mois. Comme les résultats sur les 30 patients traités par LAMBRE ont déjà été analysés dans l'avis de 2019 et que les comparaisons sont de nature descriptive (sans hypothèse et calcul du nombre de sujets), cette étude n'est pas retenue.

2 études simple bras multicentriques ou bicentriques (non publiées)

- **Etude LA-EU-01** (protocole signé du V5 du 22/01/2014 et rapport d'étude final signé du 28/12/2015) prospective, bicentrique européenne (2 centres en Allemagne), simple bras, non randomisée, en ouvert, dont l'objectif était d'évaluer la sécurité et la faisabilité de l'implantation de LAMBRE par imagerie (échographie transoesophagienne et transthoracique) chez 61 patients avec une FA non valvulaire, avec un score de risque thromboembolique élevé (CHA2DS2-VASC ≥ 2), non éligibles aux anticoagulants oraux et avec un suivi de 12 mois au maximum. Cette étude est retenue et décrite en suivant car même si elle a déjà été décrite dans l'avis d'inscription de 2019 au travers de l'étude publiée de Park et al ; 2018⁶, le rapport apporte des informations sur la migration du dispositif.
- **Etude LA02** (protocole V 3.2 du 19/08/2014 non signé⁷ et rapport d'étude final signé du 14/06/2016⁸) avec recueil de données prospectif, multicentrique chinoise (16 centres), simple bras, en ouvert, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la fermeture de l'AGG par LAMBRE chez 157 patients inclus entre mars 2014 et janvier 2015 avec une FA non valvulaire non éligibles à un traitement par la warfarine et un score de risque thromboembolique CHADS2 ≥ 1 , avec un suivi prévu de 12 mois post procédure. Ce rapport d'étude de 2016 n'est pas retenu car ces résultats ainsi que ceux de la publication correspondante de Huang et al. 2017⁹ ont précédemment été fournis et décrits dans l'avis de la Commission de 2019 : « *Le rapport d'étude de Huang et al. de 2016 décrivait des résultats portant sur 156 patients alors que l'étude publiée de Huang et al. de 2017 rapportait uniquement 153 patients inclus dans les mêmes centres pendant la même période d'inclusion.* »

Autres

⁵ Chen S, Schmidt B, Bordignon S, et al. Feasibility of percutaneous left atrial appendage closure using a novel LAMBRE occluder in patients with atrial fibrillation: Initial results from a prospective cohort registry study. J Cardiovasc Electrophysiol. 2018;29:291–297.

⁶ Park JW et al. Left atrial appendage occlusion with lambre in atrial fibrillation: Initial European experience. Int J Cardiol. 2018 Aug 15.

⁷ Protocole d'étude LAO2 V3.2 du 19/08/2014 non signé

⁸ Rapport d'étude LAO2 de la version V3.2 du 19/08/2014 du protocole signé le 14/06/2016.

⁹ H. Huang, Y. Liu, Y. Xu, Z. Wang, Y. Li, K. Cao et al. Percutaneous Left Atrial Appendage Closure With the LAMBRE Device for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Prospective, Multicenter Clinical Study. JACC Cardiovasc Interv. 2017 Nov 13;10(21):2188-2194.

- **Etude post inscription (EPI) ESCALLE¹⁰** « Etude de suivi clinique après commercialisation du système Lifetech LAMBRE ETM pour la fermeture de l'auricule gauche » demandée par la Commission pour le renouvellement de LAMBRE. Un protocole daté du 09/04/2024 validé par le CPP le 22/05/2024¹¹ a été fourni.

Le protocole prévoit l'inclusion de 220 patients « atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire à haut risque cardio-embolique (score CHADSVasc > ou + à 4), contre-indiqués aux anticoagulants, programmés pour la fermeture percutanée de l'auricule gauche avec implantation du dispositif Lambre. » sur une période de 24 mois dans 9 centres au total.

A ce jour, 4 centres sont activés (CHU Rangueil, CHU Bordeaux, CHU d'Angers, CHU de Clermont-Ferrand) et les premières inclusions sont en cours (débutées le 10 juin 2024).

- **Registre BOBOMA de Vij V et al., 2024¹²**, multicentrique avec recueil rétrospectif des données ayant pour objectif d'évaluer les résultats d'efficacité et de sécurité per et post procéduraux de la fermeture de l'AAG sans produit contraste, guidée par échographie, avec LAMBRE chez 118 patients inclus entre 2017 et 2023 avec une FA associée à des antécédents hémorragiques, des risques de saignement ou non éligibles aux anticoagulants oraux suivis 1 an. Cette étude n'est pas retenue car son objectif principal était d'évaluer la procédure d'implantation guidée par une imagerie sans produit de contraste plutôt que d'évaluer le dispositif LAMBRE, elle ne permet pas non plus de savoir la proportion de patients contre-indiqués aux anticoagulants oraux comme dans l'indication revendiquée, et sa collecte est réalisée de façon rétrospective. Cette étude rapporte un taux de complications péri-procédurales de 6,8% (8/118) avec 1 décès lié à la procédure, 1 embolisation majeure de l'obturateur, 1 épanchement péricardique majeur et aucune fuite en post-procédure. Néanmoins, il n'est pas possible de déterminer si ces événements liés à la procédure de pose du dispositif ou au dispositif lui-même.
- **Etude de cas publiée par Barocelli F et al., 2024¹³**, qui n'est pas retenue au motif qu'il ne s'agit que de la description d'un seul patient sur lequel a été implanté un dispositif LAMBRE réalisé sur mesure.

Par ailleurs, les 2 études suivantes sont en cours :

- **Etude LISA** (protocole daté et signé), post mise sur le marché, avec recueil de données prospectif, multicentrique (internationale, 25 sites), simple bras, en ouvert ayant pour objectif d'évaluer le succès de la procédure et les performances de LAMBRE sur 500 patients avec une FA non valvulaire avec suivi prévu de 3 ans. [NCT03666780]
- **Etude TREASURE**, post-commercialisation, en vie réelle, multicentrique (20 centres en Chine), simple bras, ayant pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité chez 398 patients avec fibrillation auriculaire non valvulaire traités pour fermeture transcutanée de l'AAG par LAMBRE suivis jusqu'à 60 mois.

¹⁰ Protocole du 02/06/2023 de l'étude « Etude de Suivi Clinique Après commercialisation du système Lifetech (Shenzhen) Co.,Ltd, LAmbrETM pour la fermeture de l'auricule gauche_ ESCALLE.

¹¹ Avis favorable du 22/05/2024 du CPP d'Aulnay sous-bois, référence 37-2024 pour le protocole roto-
cole_V6_20240506_ESCALLE.pdf

¹² Vivian Vij, Tobias Friedrich Ruf, Jean-Benoit Thambo, Lara Vogta, Saddam M.A. Al- Sabri, and al. Occlusion de l'appendice auriculaire gauche sans contraste chez des patients utilisant le dispositif LAMBRE™. International Journal of Cardiology. 2024. page 1 à 6. International Journal of Cardiology, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2024.131939>

¹³ A giant left atrial appendage: a case report on the feasibility of closure with a custom-made device - Federico Barocelli, Filippo Luca Gurgoglione, Marco Covani, Maria Alberta Cattabiani, Luigi Vignali Eur Heart J Case Rep. 2024 Jan 8;8(1):ytad629. doi: 10.1093/ehjcr/ytad629. eCollection 2024 Jan. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38192271>

Étude 1 : Schnupp et al., 2020¹⁴

Il s'agit d'un registre monocentrique (Coburg, Allemagne) avec recueil prospectif des données, simple bras qui avait pour objectif de comparer sur la base d'un score de propension (3 :1), l'efficacité et la sécurité à long terme de LAMBRE par rapport à AMPLATZER, chez 265 patients consécutifs inclus entre 2012 et 2018 avec une FA non valvulaire, un score de risque thromboembolique élevé (CHA2DS2VASc ≥ 2) et une contre-indication aux anticoagulants oraux.

Les 3 critères de jugement principaux sont :

- En termes d'efficacité : il s'agit d'un critère composite défini par AVC toutes causes, embolie systémique et décès cardiovasculaire/inexpliqué.
- En termes de sécurité : il s'agit des complications péri-procédurales majeures¹⁵ et des événements hémorragiques majeurs au cours du suivi.
- Critère de risque combiné incluant tous les risques.

Le succès du dispositif également évalué était défini par le déploiement correct et implantation de l'obturateur.

Résultats

Entre 2012 et 2018, 265 patients consécutifs ont été inclus à Coburg, 42 avec LAMBRE entre novembre 2013 et juillet 2014 et 223 avec AMPLATZER entre septembre 2012 et avril 2017. Après appariement (matching) par score de propension (3 :1), 40 patients ont été analysés dans le groupe LAMBRE et 107 dans le groupe AMPLATZER (42 AMPLATZER CARDIAC PLUG et 65 AMULET).

LAMBRE a été implanté par un seul opérateur (> 500 procédures) alors qu'AMPLATZER a été implanté par 6 opérateurs avec des niveaux d'expérience différents.

Le score de propension réalisé avec le logiciel R.23 sur la base d'un appariement avec ratio 3 : 1 et un calliper de 0,5 ne rapportait aucune différence entre les groupes sur la courbe de régression logistique univariée ou sur le test t.

A l'inclusion, chez des patients avec une FA non valvulaire dont le type n'est pas rapporté dont environ 40% était des femmes dans les 2 groupes, l'âge moyen était de $75,6 \pm 8,9$ ans (LAMBRE) vs $75,5 \pm 9,0$ ans (AMPLATZER), le score CHA2DS2-VASc de $4,8 \pm 1,7$ (LAMBRE) vs $4,8 \pm 1,7$ (AMPLATZER) et environ 30% des patients dans les 2 groupes avaient des antécédents d'AVC.

Les traitements anti-thrombotiques utilisés après la procédure et au cours du suivi étaient les suivants :

Traitement anti-thrombotique	LAMBRE n=40	AMPLATZER N=107
– Après la procédure		
– Traitement anti coagulant (tous)	– 0%	– 0%
– Aspirine	– 39 (97,5%)	– 102 (95,3%)
– Autre Anti-agrégant plaquettaire	– 39 (97,5%)	– 106 (99,1%)
– Au cours du suivi		
– Traitement anti coagulant (tous)	– 6 (15%)	– 10 (9,3%)
• AVK	– 1 (2,5%)	– 3 (2,8%)
• Non AVK	– 5 (12,5%)	– 8 (7,5%)
– Aspirine	– 29 (72,5%)	– 77 (72%)
– Autre Anti-agrégant plaquettaire autre que l'aspirine	– 4 (10%)	– 12 (11,2%)

¹⁴ Late clinical outcomes of lambre versus amplatzer occluders for left atrial appendage closure - Steffen Schnupp MD, Xiao-Xia Liu MD, Eric Buffle MD, Steffen Gloekler MD, Yamen Mohrez MD, Mohammad Cheikh-Ibrahim MD and alJ Cardiovasc Electro-physiol . 2020 Apr;31(4):934-942. doi: 10.1111/jce.14398. Epub 2020 Mar 12 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32072692/>

¹⁵ **Complications péri-procédurales majeures** : incluant décès (<72h après la procédure), AVC, embolisation du dispositif, tamponnade cardiaque ou effusion péricardique nécessitant une intervention, hémorragies majeures, nécessité de chirurgie de secours, nécessité de réanimation cardio-pulmonaire, lésion rénale grave, et autre complication pertinente nécessitant la prolongation de l'hospitalisation.

Le taux de succès du dispositif était de 100% pour LAMBRE et de 99,1% pour AMPLATZER avec un taux de fermeture complète de l'ostium AAG par disque de 80% (32/40) et de 97,2% (104/107) avec une différence significative de 0,0014.

– Critères de jugement principaux (composites)

Sur la base d'une durée de suivi de $3,6 \pm 1,9$ ans (146 patients années) pour LAMBRE et $2,5 \pm 1,4$ ans pour AMPLATZER (266 patients années), les résultats sont les suivants :

CJP (événement/patient année)	LAMBRE N=40	AMPLATZER N=107	HR [IC95%]
Efficacité	12/146 (8,2 %) [4,8-13,8%]	28/266 (10,5 %) [7,4-14,8%]	0,73 [0,38 -1,40%]
– AVC et embolie systémique	– 5/146 (3,4%)	– 10/266 (3,8%)	– 1,05 [0,33 - 3,32%]
– Décès CV et inexpliqué	– 9/146 (6,2%)	– 23/266 (8,7%)	– 0,71 [0,34 - 1,49%]
Sécurité	5/146 (3,4%) [1,5-7,8%]	14/266 (5,3%) [3,2-8,6%]	0,47 [0,14 -1,16%]
– Complications péri procédurales	– NR	– NR	– NA
– Hémorragie majeures	– 2/146 (1,4%)	– 11/266, (4,1%)	– 0,46 [0,14 - 1,50]
Risques combinés	15/146 (10,3%) [6,3-1,3*]	36/266 (13,6%) [9,9-18,2%]	0,67 [0,36 -1,25%]

* Pour le risque combiné, la borne supérieure de IC (1,3%) est inférieure à la borne supérieure (6,3%).

– Complications péri-procédurales et à long terme

Complications péri-procédurale ± à long terme	LAMBRE N=40	AMPLATZER n=107
Décès (tous)		
– Péri procédural	– 1 (2,5%)	– 0 (0,0%)
– A long terme	– 12/146 (8,2%) (4,8 -13,8%)	– 32/266 (12,0%) (8,7 -16,5%)
AVC*		
– Péri procédural	– 0 (0,0%)	– 0 (0,0%)
– A long terme	– 6/146 (4,1%) (1,9 -8,7%)	– 10/266 (3,8%) (2,1 -6,8%)
Tamponnade péricardique		
– Péri procédural	– 2 (5,0%),	– 1 (0,9%)
Hémorragie majeure		
– Péri procédural	– 2 (5,0%)	– 2 (1,9%)
– A long terme	– 2/146 (1,4%) (0,4 -4,9%)	– 11/266 (4,1%) (2,3 -7,3%)
Complication majeure du vaisseau d'accès		
Péri procédural	1 (2,5%)	0 (0,0%)
Embolisation du dispositif		
– Péri procédural	– 0 (0,0%)	– 0 (0,0%)
– A long terme**	– 0/146 (0,0 %) (0,0 -2,6%)	– 0/266 (0,0%) (0,0 -1,4%)
Lésion rénale grave		
– Péri procédural	– 0 (0,0%)	– 1 (0,9%)
Nécessité d'une réanimation cardio-pulmonaire		
– Péri procédural	– 1 (2,5%)	– 0 (0,0%)

* : à long termes : AVC et AIT

** : embolie systémique

– Complications par ETO (échographie trans œsophagienne)

Le taux de suivi par ETO était de 90% (36/40) dans le groupe LAMBRE et de 67,3% (72/107) dans le groupe AMPLATZER avec une différence significative (p=0,06).

A noter que les patients implantés avec AMPLATZER avaient une seule ETO, entre 6 semaines et 3 mois post-procédure alors que pour ceux implantés avec LAMBRE, 3 ETO étaient réalisées après 1 mois, 6 mois et 12 mois, afin d'assurer un suivi plus soutenu et à moyen terme de ce nouveau dispositif.

Complications ETO	LAMBRE n=40	AMPLATZER n=107	p
Thrombus du dispositif	3 (8,1%)	1 (1,2%)	0,06
Fuite du dispositif (≥5mm)	1 (2,8%)	1 (1,4%)	NS

Conclusion/commentaires

Ce registre monocentrique allemand, mené entre 2012 et 2018, rapporte chez 40 patients avec une FA non valvulaire implantés par LAMBRE, un score CHA2DS2-VASC moyen de $4 \pm 1,57$ et non éligibles aux anticoagulants oraux avec une durée de suivi $3,6 \pm 1,9$ ans, un taux d'efficacité clinique et de sécurité composite respectivement de 8,2 % (n=12) et de 10,3% (n=15) pour 146 patients année. Après un appariement des patients par score de propension, les résultats de LAMBRE sont comparables à ceux d'AMPLATZER (n=107).

Concernant les complications, les hémorragies majeures en péri-procédure, étaient de 5% dans le bras LAMBRE et de 1,9% dans le bras AMPLATER et à long termes, les résultats s'inversent car le taux est de 1,4% dans le bras LAMBRE et de 4,1% dans le bras AMPLATZER (décrites comme des hémorragies digestives dans la discussion de la publication). Aucune embolisation du dispositif n'est rapportée en péri procédure comme à long terme dans les 2 bras

Concernant le suivi échographique, il est rapporté un taux de thrombus du dispositif de 8,1% (n=3) pour LAMBRE alors qu'il était de 1,2% (n=1) pour AMPLATZER.

Cette différence de taux peut néanmoins s'expliquer en raison d'un taux de suivi par échographie plus important pour LAMBRE (90% dans le groupe LAMBRE versus de 67,3% dans le groupe AMPLATZER, en raison d'un nombre plus important d'ETO dans le groupe LAMBRE (n=3) par rapport à AMPLATZER (n=1) et sur une durée plus longue (12 mois versus 3 mois). Enfin, les résultats de ce registre sont néanmoins limités compte tenu du caractère monocentrique, mono opérateur qualifié de très expérimenté pour LAMBRE mais également du petit effectif de patients implantés par LAMBRE dans cette étude dont la taille de l'échantillon ne reposait sur aucune hypothèse en lien avec les 3 critères d'évaluation énoncés comme principaux.

Concernant le score propension, la liste des variables prise en compte pour ce score ne sont notamment pas fournies ne permettant pas de vérifier si la méthode a été bien réalisée.

Les événements relatifs aux migrations du dispositif ne sont pas non plus renseignés.

Étude 2 : LA-EU-01 (protocole V5 du 22/01/2014, non signé¹⁶ et rapport d'étude du 28/12/2015 signé¹⁷)

¹⁶ Plan d'investigation clinique V5.0 du 22/01/2014 « a prospective, non randomized, multicenter, open-label, non comparative, international clinical investigation of the LAMBRE left atrial appendice closure system (Etude LA-EU-01) » non signé

¹⁷ Rapport d'étude clinique du 28/12/2015 de l'étude « a prospective, non randomized, multicenter, open-label, non comparative, international clinical investigation of the LAMBRE left atrial appendice closure system (Etude LA-EU-01) » signé 22/01/2016.

Il s'agit d'une étude prospective, bicentrique allemande, simple bras, non randomisée, en ouvert, dont l'objectif était d'évaluer la sécurité et la faisabilité en termes d'imagerie (échographie transoesophagienne et transthoracique) chez 61 patients suivis 12 mois avec une FA non valvulaire, une contre-indication aux anticoagulants oraux et avec un score CHA2DS2-VASC ≥ 2 , implantés avec LAMBRE.

Les recommandations en termes de traitement antithrombotiques post procédure qui étaient laissées à la discrétion de l'investigateur étaient : Aspirine (100 mg /j) pour 6 mois au minimum ainsi que Clopidogrel (75mg/j) pour 3 mois.

Le critère de jugement principal est l'évaluation du succès de la procédure 6 mois après l'implantation du dispositif défini par 3 critères :

- L'absence d'événements indésirables graves liés au dispositif ou à la procédure.
- Le placement stable du dispositif dans l'appendice auriculaire gauche, évalué par échocardiographie transœsophagienne (ETO).
- Le succès de l'étanchéité du dispositif au niveau de l'orifice du LAA (flux de jet résiduel < 5 mm), mesurée par (ETO)

Les critères de jugements secondaires sont l'absence d'événements indésirables graves liés au dispositif ou à la procédure 12 mois après l'implantation du dispositif, la prévalence d'un thrombus lié au dispositif et/ou une obturation incomplète du LAA évalués à 1, 6 et 12 mois.

- Résultats

Sur les 61 patients inclus, entre novembre 2013 et septembre 2015, dans les 2 sites allemands (Francfort et Cobourg), un patient n'a pu être implanté (.64 dispositifs utilisés).

A 6 mois, 56 patients ont complété l'étude et 47 à 12 mois. Au total ; 14 patients (23%) sont sortis d'étude car 9 patients ont retiré leur consentement, 3 sont décédés (dont 1 pour une perforation de l'appendice), 1 patient a été sorti d'étude par l'investigateur et 1 patient est sorti pour une autre raison.

L'âge moyen des patients était de $74,4 \pm 9$ ans, avec 66,7 % d'hommes, 43% (n=26) avaient une FA paroxystique, avec un score CHA2DS2- VASC moyen de $4 \pm 1,6$ et la moitié (30%) avaient des antécédents AVC/AIT.

- Evaluation de la réussite de la procédure à 6 mois (CJP) et de la sécurité à 12 mois

Tous les patients traités (N=60)	n/N (%)	[IC95%]
CJP (Evaluation du succès de la procédure à 6 mois)	48/60 (80,0%)	[69,9 ;90,1%]
- Absence d'événements indésirables lié au DM ou procédure	- 56/60 (93,3%)	- [87,0 ;99,6%]
- Placement stable du dispositif dans l'AAG	- 54/60 (90,0%)	- [82,4-97,6%]
- Succès de l'étanchéité	- 51/60 (85,0%)	- [76,0-94,0%]
Absence d'événements lié au dispositif ou à la procédure à 12 mois	56 (93,3%)	(87,0-99,6%).

Patients ayant terminé leurs évaluations (N=56)	n/N* (%)	[IC95%]
CPJ (Evaluation du succès de la procédure à 6 mois)	48/56 (85,7%)	[76,5-94,9%]
- Absence d'événements indésirables lié au DM ou procédure	- 53/56 (94,6%)	- [88,7-100,0%]
- Placement stable du dispositif dans l'AAG	- 54/56 (96,4%)	- [91,6-100,0%]
- Succès de l'étanchéité**	- 51/56 (91,1%)	- [83,6-98,5%]
Absence d'événements lié au dispositif ou à la procédure à 12 mois	44 (93,6%)	[86,6 -100,0%]

*Sur les 56 patients ayant terminés leur évaluations, 54 ont effectués l'ETO comme défini dans le protocole : 1 patient a fait l'ETO à 5 mois au lieu de 6 mois et 1 patient n'a pas fait cet examen.

** 3 patients du site 1ont eu un débit résiduel ≥ 5 mm. Le taux de succès de l'étanchéité était pour le site 1, de 84,2% (16/19) et pour le site 2, de 100% (42/42). Les justifications de la firme concernant les différences observées dans les 2 centres sont les

suivantes : technique d'implantation différentes, patients différents, définition du flux résiduel. Il a également été noté après relecture des examens d'imagerie que pour les 3 patients, l'ombrelle ne s'est pas totalement déployée.

– Événements indésirables

En termes d'événement indésirables, 123 événements ont été rapportés dont 86 (70%) considérés comme sérieux. Parmi les 86 événements sérieux (31 patients), 3 patients ont eu un événement grave possiblement relié au dispositif et/ou la procédure, tous résolus, soit :

- un épanchement péricardique sérieux et ensuite pleural respectivement à $\pm$ 1 mois et $\pm$ 5 mois relié au dispositif.
- Insuffisance cardiaque décompensée avec épanchement péricardique à 8 jours reliée au dispositif.
- un pseudo anévrysme à 3 jours relié à la procédure.

Trois décès sont également rapportés mais ne sont pas considérés comme reliés au dispositif.

– Suivi à l'échographie trans-œsophagienne (ETO) et transthoracique

	Baseline	Procédure	Sortie hôpital	1 mois	6 mois	1 an
Migration/em-bolisation	ETO (N=0)					
	0	0	NA	0 (1 manquant)	0	0 (11 manquants)
	Trans transthoracique (N=0)					
	NA	NA	0 (1 manquant)	0	0 (31 manquant)	NA
Epanche-ments péri-cardiques	ETO (N=9)					
	2	3	NA	2 (1 manquant)	1 (1 manquant)	1 (11 manquants)
	Transthoracique (N=9)					
	NA	NA	3 (3 manquants)	3 (11 manquants)	3 (32 manquants)	0

Taux de réalisation de l'ETO en termes de visite est de 96,7% (58/60) à baseline, 81% (47/58) à 1 mois, 43,6% (24/55) à 6 mois et de 76,6% (36/47) à 1 an.

Taux de réalisation de l'échographie transthoracique en termes de visites est de 59/59 (100%) à la sortie d'hôpital, 47/58 (81%) à 1 mois, 24/55 (43,7%) à 6 mois.

Conclusion/Commentaires

Les résultats de cette étude ont déjà été décrits dans l'avis d'inscription de 2019 au travers de l'étude publiée de Park et al ; 2018⁶. Néanmoins, dans le rapport d'étude fourni par la firme et analysé, aucune migration/embolisation n'est rapporté jusqu'à 1 an de suivi, même si à partir de 6 mois, le suivi échographique (migration/épanchement) n'a été effectué que sur moins de 50% des patients.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables survenus dans les études, relevant du critère de sécurité, sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra).

Matéiovigilance

Les données issues de la matéiovigilance transmises par le demandeur rapportent une incidence cumulée de 0,000675 entre **2019 et 2023** dans le monde. Les principaux événements rapportés sont des décès (n=4) et des infarctus cérébraux (n=3).

En Europe, l'incidence cumulée des événements indésirables est de 0,008525 sur la même période dont les principaux sont des décès (n=17), accidents vasculaires cérébraux (n=6), tamponnades cardiaques (n=3) et embolisations du dispositif (n=3). En France, sur les 34 unités vendues aucun événement n'a été rapporté.

4.1.1.5 Données manquantes

Les données sur les résultats d'efficacité et de sécurité des patients implantés, avec le dispositif LAMBRE en France restent manquantes ainsi que, le type et la durée de traitement anti-thrombotique suivi par ces patients en post-intervention et les résultats relatifs au taux de migration de ce dispositif.

4.1.1.6 Bilan des données

Au total, les nouvelles données analysées pour le renouvellement d'inscription sont les résultats de 2 études allemandes dont une bicentrique (rapport d'étude) et l'autre monocentrique (publication), simple bras ayant pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité de LAMBRE chez 207 patients (dont 101 traités par LAMBRE), avec une FA non valvulaire, avec une contre-indication aux anticoagulants oraux et à haut risque thrombo-embolique (score moyen ≥ 4).

Les résultats de l'EPI attendus pour le renouvellement d'inscription sont manquants en raison du retard dû à la crise sanitaire liée à la COVID-19 ainsi qu'à la liquidation du distributeur du dispositif. Cependant considérant les inclusions en cours, le design de l'étude et les raisons de ce retard, la Commission a décidé d'un renouvellement limité afin d'évaluer la faisabilité de l'étude en termes d'inclusion ainsi que ses premiers résultats.

L'étude monocentrique avec une comparaison indirecte à AMPLATZER rapporte un taux de thrombus du dispositif élevé pour LAMBRE pouvant s'expliquer, entre autres, par un nombre d'examen de suivi échographique plus important et sur une durée plus longue dans le bras LAMBRE que dans le bras AMPLATZER.

Dans le rapport d'étude fourni, dont les résultats ont déjà été décrits dans l'avis de 2019 au travers de la publication de Park et al. 2018, aucune migration ni embolisation du dispositif n'est rapportée jusqu'à un an de suivi mais des nombreuses données sont manquantes.

Aucune migration n'a non plus été signalée en termes de matériovigilance sur les 5 dernières années.

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 2020³ et américaine (AHA/ACC/ACCP/HRS) de 2023⁴.

- 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 2023⁴, 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 intracrâniennes /intra-rachidiennes spontanées dues à une cause non réversible.	Les hémorragies liées à un traumatisme isolé.
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%¹⁸.

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 adaptée¹⁹.

¹⁸ 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

¹⁹ 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

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 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 2020³, « *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 2023⁴ 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 2020³ 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 total, compte tenu de l'absence de données cliniques telles que demandées pour le renouvellement d'inscription de LAMBRE, la Commission estime que l'intérêt du dispositif LAMBRE n'est pas confirmé et ne permet pas de définir sa place dans la stratégie thérapeutique liée à la prise en charge en dernier recours de patients à haut risque thrombo-embolique et avec une contre-indication au long cours aux anticoagulants oraux.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission considère que l'intérêt thérapeutique de LAMBRE n'est pas confirmé. Néanmoins, les résultats intermédiaires de l'EPI demandée lors de l'inscription de LAMBRE qui a pris du retard en raison de crise sanitaire liée à la COVID-19 et de la liquidation du distributeur du dispositif et a démarré, feront l'objet d'une évaluation lors de la nouvelle demande de renouvellement limité à 3 ans.

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 ischémiques²⁰. La fréquence de survenue d'un AVC ischémique chez les patients

²⁰ 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.

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 risque²¹. Le taux de mortalité après un AVC ischémique lié à une FA est de 30 % à 1 an^{22,23}. Dans les pays industrialisés, les AVC représentent la 3ème cause de mortalité après les cardiopathies et les cancers, et la première cause de handicap acquis de l'adulte.

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

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

La FA est l'arythmie la plus fréquemment diagnostiquée en pratique clinique. Sa prévalence, de l'ordre de 1 à 2% dans la population générale, augmente rapidement avec l'âge pour doubler chaque décennie à partir de 55 ans^{24,25}. Survenant chez moins de 1% des sujets de moins de 60 ans, elle est de 5 à 15% chez ceux de 80 ans et plus²⁶.

En France, la FA concerne donc entre 500 000 et un million de personnes²⁷, dont deux tiers de plus de 75 ans et l'incidence est estimée entre 110 000 et 230 000 nouveaux cas annuels.

En 2023, le nombre de patients hospitalisés ayant eu un diagnostic de FA (paroxystique I480, persistante I481, et permanente I482) selon les données du PMSI²⁸ (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) a été estimé à 111 547.

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 français²⁹.

4.2.3 Impact

LAMBRE répond à un besoin déjà couvert par les autres dispositifs d'occlusion de l'AAG inscrits sur la LPPR, notamment par le dispositif AMPLATZER AMULET LAAO qui possède le même design (LAMBRE avec un disque adaptable et AMPLATZER, un disque fixe) mais dont les références de

²¹ 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

²²Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. Med Clin North Am. 2008;92:17-40

²³ 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

²⁴ 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.

²⁵ 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.

²⁶ 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.

²⁷ INSEE, estimations de population (données annuelles 2021 actualisées au 29 mars 2021). Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381474> [Consulté le 15/05/2024]

²⁸ <https://www.scansante.fr/>

²⁹ 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

diamètres sont moins nombreuses que pour LAMBRE. De plus l'obturateur de LAMBRE est disponible en simple lobe et multilobes.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Le traitement LAMBRE a un intérêt pour la santé publique. Néanmoins l'intérêt spécifique de LAMBRE pour la santé publique ne peut être établi en l'absence de données spécifiques françaises en vie réelle.

4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)

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

La Commission recommande le maintien d'une inscription sous nom de marque dans 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 rendu (SR)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

Environnement technique

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

Les établissements doivent disposer :

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

Composition des équipes

Doivent être présents en salle d'intervention :

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

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

Sélection des patients

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

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

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

Bilan préopératoire

Un scanner cardiaque et/ou une échographie transoesophagienne (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 santé³⁰.

IRM compatibilité

³⁰Arrêté 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. [\[Lien\]](#) [\[Consulté le 13/05/2024\]](#)

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

- « Champs magnétiques statiques de 3 Tesla au maximum,
- Champ magnétique de gradient spatial de 720 G/cm au maximum,
- Taux d'absorption moyen corps entier (SAR) maximum indiqué par le système de résonance magnétique de 3 W/kg pour 15 minutes d'examen.

Remarque : la qualité de l'image RM peut être compromise si la zone d'examen se trouve dans la même zone ou relativement proche de l'emplacement du dispositif. »

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)³¹.

6. Amélioration du Service rendu (ASR)

6.1 Comparateurs retenus

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

6.2 Niveau d'ASR

Les nouvelles études fournies ne permettent pas de démontrer la supériorité du dispositif LAMBRE 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 rendu (ASR V) de LAMBRE 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

La Commission constate l'absence de résultats de l'étude post-inscription demandée en 2019 lors de l'avis d'inscription de LAMBRE qui a été retardée (en raison de la crise sanitaire liée à la COVID-19 et de la liquidation du distributeur du dispositif) mais que cette étude est néanmoins en cours d'inclusion depuis juin 2024.

³¹ 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-cnedimts [consulté le jj/mm/aaaa]

La Commission a proposé une durée d'inscription limitée et maintient donc sa demande de disposer des résultats de l'EPI, en demandant à la firme de fournir un état d'avancement annuel de l'étude.

Pour le renouvellement, la Commission souhaite examiner les résultats intermédiaires de l'étude permettant d'évaluer, sur au moins 50 % des patients à inclure dans l'étude, le critère de jugement principal, qui est d'évaluer la fréquence à un an d'un critère combiné, selon la survenue du premier évènement, associant les AVC ischémiques et les embolies systémiques non cérébrales survenant chez les patients implantés.

8. Durée d'inscription proposée

3 ans compte tenu de ce qui est mentionné au paragraphe 7 et du délai d'évaluation du critère de jugement principal de l'EPI ESCALLE.

9. Population cible

La population cible est celle des 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 pluridisciplinaire) susceptible 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 2024²⁷.

Un article récent publié en 2024 par Frydenlund J et al., ³² sur le taux d'initiation d'un traitement anticoagulant 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)²⁸ 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 transoesophagienne (DASF074). Les séjours incluant cet acte ont été sélectionnés pour approximer le nombre de patient.

Code CCAM	Intitulé de l'acte	2019	2020	2021	2022	2023
DASF074	Fermeture de l'appendice atrial gauche par dispositif par voie veineuse transcutanée et voie transseptale avec guidage échographie-doppler par voie transoesophagienne	1544	1583	1881	2116	2362

³² 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, LAMBRE est estimée, au maxi

LAMBRE, 24 septembre 2024

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr