



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**Service Evaluation des Dispositifs (SED)**

*Chef de projet*

Romain AUBOURG

Tél : 01.55.93. 37.36 / Fax : 01.55.93.37.59

r.aubourg@has-sante.fr

BOSTON SCIENTIFIC SAS

Madame Muriel GRANGER

Directeur Affaires Publiques, Economiques et  
Réglementaires

14 Place Georges Pompidou

78180 MONTIGNY LE BRETONNEUX

Saint-Denis, le 05 JUIN 2014

**AR N° 1A 087 695 9308 5**

**RÉF : DEMESP/SED/CD/HG/RA/FC/4243-14.0402**

**Objet : WATCHMAN, dispositif d'occlusion percutanée de l'auricule gauche**

Madame,

La Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDiMTS) visée à l'article L165-1 du code de la sécurité sociale a examiné le dossier de votre produit ci-dessus référencé et adopté, au cours de la réunion du mardi 03 juin 2014 l'avis ci-joint.

Vous disposez d'un délai de 8 jours calendaires suivant la réception de cet avis pour nous faire part de vos observations ou demander à être entendue par la Commission.

Afin de respecter au mieux les délais de transmission au Comité Economique des Produits de Santé, nous vous demandons de bien vouloir nous envoyer votre réponse, soit accord ou demande de phase contradictoire, par fax au 01.55.93.37.59 et suivi d'un courrier de confirmation.

En l'absence de réponse de votre part au terme de ce délai, l'avis sera transmis au CEPS et deviendra définitif.

Je vous prie de croire, Madame, en l'expression de mes sincères salutations.

Docteur Catherine DENIS

Chef de service Evaluation des Dispositifs

COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION  
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE

AVIS DE LA CNEDIMTS

03 juin 2014

## CONCLUSIONS

**WATCHMAN, Dispositif de fermeture transcutanée de l'appendice auriculaire gauche**

Demandeur : BOSTON SCIENTIFIC SAS (France)

Fabricant : ATRITECH (Etats Unis d'Amérique)

*Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 5)***Indications  
retenues :**

Prévention des événements thromboemboliques chez les patients en fibrillation auriculaire non valvulaire à haut risque thromboembolique avec un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-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.

**Service Attendu  
(SA) :****Suffisant**, en raison de :

- l'intérêt thérapeutique dans la prévention des événements thromboemboliques chez les patients en FA non valvulaire à haut risque thromboembolique avec une contre-indication au traitement anticoagulant oral au long cours,
- l'intérêt de santé publique attendu, compte tenu du caractère de gravité des complications dues à la fibrillation auriculaire pouvant engager le pronostic vital chez les patients ayant une contre-indication au traitement anticoagulant oral au long cours.

|                                   |  |
|-----------------------------------|--|
| Comparateur retenu :              | Absence d'alternative  |
| Amélioration du SA:               | <b>ASA IV (mineure)</b>  |
| Type d'inscription :              | <b>Nom de marque</b>   |
| Durée d'inscription :             | 5 ans  |
| Données analysées :               | <p>Une revue de la littérature portant sur la période de janvier 2002 à janvier 2014 a été réalisée avec pour objectif d'évaluer la technologie de fermeture de l'appendice auriculaire gauche par voie transcutanée chez des patients en FA non valvulaire, en prévention des accidents vasculaires ischémiques.</p> <p>Les données retenues fournissent une revue concernant environ 2100 patients implantés sur 12 ans. 4 évaluations technologiques, 1 recommandation professionnelle, 7 études cliniques non spécifiques et 5 spécifiques du dispositif WATCHMAN ont été retenues après application des critères de sélection.</p> <p>Avec WATCHMAN, 2 études randomisées contrôlées en comparaison à la warfarine et un registre ont inclus respectivement 707, 407 et 460 patients éligibles aux AVK au long cours. Une série de cas a également été conduite chez 150 patients non éligibles aux AVK implantés avec ce DM. Une étude comparative non randomisée monocentrique a évalué WATCHMAN versus ACP avec 40 patients par groupe. Au total 1382 patients implantés avec WATCHMAN ont été évalués dans les études retenues avec un suivi compris entre 5 mois et 3,5 ans. Un critère de jugement principal de l'efficacité incluant la survenue d'accidents vasculaires cérébraux a été rapporté dans 3 de ces études. Un critère de jugement principal de la sécurité incluant les événements liés à la procédure et les hémorragies majeures a été évalué dans 2 études .</p> |
| Éléments conditionnant le SA/SR : | Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.   |
| Spécifications techniques         |  |

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 trans-oesophagienne (ETO) et de fluoroscopie indispensables 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 DM 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.

### **Modalité 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 trans-thoracique de contrôle (pour

|                                |  |
|--------------------------------|--|
|                                | exclure un épanchement péricardique ou un déplacement de la prothèse)<br>- Suivi (thrombus intracardiaque, fuite résiduelle et autre EI) par ETO ou scanner dans les 3 mois post-intervention et par échographie trans-thoracique à 12 et 24 mois en l'absence d'événement cardiovasculaire                            |
| Conditions du renouvellement : | Le renouvellement sera subordonné à la réalisation et à la transmission des résultats d'un registre dont les objectifs seront d'évaluer :<br>- L'efficacité et la sécurité de l'implantation du WATCHMAN en France<br>- Le type et la durée du traitement antithrombotique suivi par les patients en post-intervention |
| Population cible :             | Entre 10 000 et 30 000 patients par an en France   |

Avis 1

## **01 NATURE DE LA DEMANDE**

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale.

### **01.1. MODELES ET REFERENCES**

| Modèles et références commerciales concernées par la demande |                |
|--|----------------|
| Diamètre (mm)  | Référence      |
| 21   | EN M635WS21060 |
| 24   | EN M635WS24060 |
| 27   | EN M635WS27060 |
| 30   | EN M635WS30060 |
| 33   | EN M635WS33060 |

### **01.2. CONDITIONNEMENT**

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

### **01.3. INDICATION REVENDIQUEE**

Prévention des évènements thromboemboliques, accident vasculaire cérébral et embolie systémique, chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire non valvulaire présentant un risque élevé d'évènements thromboemboliques et chez lesquels il est impossible d'initier ou de poursuivre un traitement anticoagulant oral au long cours.

### **01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES**

Les comparateurs revendiqués par le fabricant sont le traitement par antiagrégant plaquettaire (aspirine faible dose associée ou non au clopidogrel), voire l'absence de traitement antithrombotique.

## **02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT**

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR.

## **03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

### **03.1. MARQUAGE CE**

Dispositif médical de classe III, BSI (n°0086), Royaume Uni

### **03.2. DESCRIPTION**

Le dispositif de fermeture de l'appendice auriculaire gauche WATCHMAN est un système non résorbable, en forme de parapluie, de structure monobloc auto expansible, à base de nitinol. La stabilité de ce dispositif est assurée par la présence de crochets stabilisateurs et

par le choix d'un dispositif de taille supérieure à celle de l'auricule pour assurer une compression suffisante au niveau des parois. Il est également muni d'une membrane perméable en polyester sur sa partie proximale 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. Des marqueurs radio-opaques permettent de repérer et de positionner le dispositif en fluoroscopie. Le dispositif WATCHMAN n'est pas préchargé sur son système de pose. 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.

### **03.3. FONCTIONS ASSUREES**

Le dispositif WATCHMAN est implanté 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.

### **03.4. ACTE ASSOCIE**

Aucun acte concernant l'implantation d'un dispositif en vue de la fermeture de l'appendice auriculaire gauche par voie transcutanée n'est inscrit à la CCAM.

## **04 SERVICE ATTENDU**

---

### **04.1. INTERET DU PRODUIT**

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

Une recherche documentaire portant sur la période de janvier 2002 à janvier 2014 a été réalisée avec pour objectif d'évaluer les données d'efficacité et/ou de sécurité des implants de fermeture de l'AAG par voie transcutanée chez des patients en FA non valvulaire, en prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC).

Les évaluations technologiques, les recommandations, les conférences de consensus, les méta-analyses, les revues systématiques, les études contrôlées randomisées (ECR) et les études prospectives d'au moins 25 patients, incluant au moins un groupe implanté par un DM marqué CE ont été sélectionnées. Cette recherche a été complétée par l'analyse des études fournies par les fabricants selon les mêmes critères de sélection. La liste des études non retenues fournies par le fabricant est détaillée en Annexe 1.

Au total, 4 évaluations technologiques, 1 recommandation professionnelle, 7 études non spécifiques et 5 études spécifiques du dispositif WATCHMAN ont été sélectionnées et analysées.

#### **04.1.1.1. EVALUATIONS TECHNOLOGIQUES**

Sur les 4 évaluations technologiques retenues ayant évaluée l'efficacité et la sécurité de la fermeture percutanée de l'AAG, 3 ont été publiées en 2011.

Le NICE<sup>1</sup> et le Centre hospitalier Universitaire de Montréal (CHUM)<sup>2</sup> reconnaissent une place dans la stratégie thérapeutique à la fermeture de l'appendice auriculaire. L'intervention

---

<sup>1</sup> National Institute for Health and Clinical Excellence. Interventional procedure overview of percutaneous occlusion of the left atrial appendage in non-valvular atrial fibrillation for the prevention of thromboembolism. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11216/47574/47574.pdf>

était décrite comme techniquement difficile avec un risque de complication mortelle dont l'incidence est faible. Le CHUM a proposé ce type d'intervention en dernier recours aux patients qui ne peuvent bénéficier d'anticoagulants oraux en raison de l'absence d'alternative thérapeutique. La réalisation d'un registre était demandée dans ces 2 évaluations. Le NICE recommandait également une concertation multidisciplinaire pour sélectionner les patients éligibles, la réalisation de cette intervention dans une unité avec une activité de chirurgie cardiaque sur site, par une équipe de cliniciens formés et avec une expérience suffisante de la procédure.

Pour le Ludwig Boltzmann Institut<sup>3</sup> en 2011, cette technique a été décrite comme pouvant représenter une alternative pour les patients contre-indiqués aux AOC mais aucune étude avec un DM commercialisé n'était disponible sur cette population. Dans ce contexte, le LBI n'avait pu conclure sur l'efficacité et la sécurité de ce DM dans cette population particulière et la mise à disposition de cette technique n'avait pas été recommandée.

De même pour le National Health Committee<sup>4</sup>, les résultats des études en cours et d'éventuelles études réalisées en Nouvelle Zélande étaient attendus avant de pouvoir évaluer le dispositif pour une utilisation en Nouvelle Zélande.

#### **04.1.1.2. RECOMMANDATION PROFESSIONNELLE**

L'European Society of Cardiology a conclu en 2012 sur la base d'un consensus d'expert et en l'absence d'étude contrôlée dans cette population que la fermeture percutanée de l'AAG pouvait être considérée comme une alternative chez les patients à haut risque d'AVC et avec une contre-indication aux anticoagulants oraux (classe IIb, niveau B)<sup>5</sup>. La nécessité de prise d'aspirine à vie après implantation avec le risque hémorragique que cela implique représentait un argument qui pouvait peser en défaveur du choix de ce type d'intervention. La fermeture de l'AAG n'avait pas été considérée comme une alternative aux OAC pour réduire le risque d'AVC.

#### **04.1.1.3. DONNEES NON SPECIFIQUES**

Les études ayant évalué d'autres systèmes de fermeture transcathéter de l'AAG et répondant aux critères de sélections ont été analysées.

##### **► Etudes avec le dispositif PLAATO :**

Le dispositif PLAATO est le 1<sup>er</sup> système développé spécifiquement pour la fermeture de l'appendice auriculaire à avoir été utilisé chez l'homme à partir de 2001. Il n'est plus commercialisé. 3 séries de cas prospectives multicentriques (Ostermayer<sup>6</sup>, Block<sup>7</sup>, Bayard<sup>8</sup>)

---

<sup>2</sup> Direction de l'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé. Fermeture percutanée de l'appendice auriculaire gauche dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire et une contre-indication aux anticoagulants

<sup>3</sup> Ludwig Boltzmann Institute. Warmuth, M. and Schumacher, I. (2011): Percutaneous left atrial appendage closure for the prevention of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation . Decision Support Document 44. <http://eprints.hta.lbg.ac.at/918/>

<sup>4</sup> Technological note. National Health Committee, New Zealand. Percutaneous left atrial appendage (LAA) occlusion for the treatment of atrial fibrillation (AF) to prevent stroke, mars 2013. <http://nhc.health.govt.nz/committee-publications/left-atrial-appendage-%E2%80%93-technology-note>

<sup>5</sup> Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I 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). European Heart Journal 2010;31:2369-2429. doi:10.1093/eurheartj/ehq278.

<sup>6</sup> Ostermayer SH, Reisman M, Kramer PH, Matthews RV, Gray WA, Block PC, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high-risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation : results from the international multi-center feasibility trials. J Am Coll Cardiol. 2005 ;46 : 9-14.

<sup>7</sup> Block PC, Burstein S, Casale PN, Kramer PH, Teirstein P et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion for patients in atrial fibrillation suboptimal for warfarin therapy: 5-year results of the PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) Study. JACC Cardiovasc Interv. 2009 Jul;2(7):594-600.



et un registre monocentrique (Park<sup>9</sup>) ayant évalué ce DM ont été retenus. Ces études ont respectivement évalué 111, 64, 73 et 180 patients. Les patients n'étaient pas éligibles aux AVK dans les 4 études. A l'inclusion, les patients avaient un score CHADS<sub>2</sub> ≥2 (cf. Annexe 2) dans 2 études (Block et Park). Les patients étaient traités par une bithérapie antiplaquettaire (clopidogrel et aspirine) sur une durée limitée (entre 1 et 6 mois suivant les études), suivi par une monothérapie par aspirine.

Dans les études d'Ostermayer et de Block, l'incidence des événements indésirables (EI) majeurs incluant AVC mineur ou majeur, décès d'origine cardiaque ou neurologique, infarctus du myocarde, nécessité de recourir à une chirurgie cardiaque liée à l'implantation du PLAATO était comprise entre 7,5 et 12,4 %PA. Entre 1,4 et 12,5% des patients avaient eu un AVC. Les taux d'épanchement péricardique et de tamponnade étaient compris entre 1,4% et 6,1% dans les études. La majorité des événements était constituée de tamponnades traitées par péricardiocentèse. Le recours à la chirurgie cardiaque a été nécessaire pour au moins un patient dans chacune de ces études. Dans l'étude de Bayard, 4 (2,2%) thrombus étaient localisés au niveau de la gaine de mise en place et se sont résolus sans séquelle (Bayard). Dans 2 des 4 études, une migration du DM a été constatée chez un patient avec pour conséquence le décès (Park et Bayard). Dans une étude, un DM a été extrait par chirurgie pour éviter un risque de migration (Park).

► Etudes avec le dispositif AMPLATZER CARDIAC PLUG (ACP) :

Concernant le dispositif ACP, 2 registres (ACP post commercialisation<sup>10</sup> et Kefer<sup>11</sup>) et 2 séries de cas prospectives (Urena<sup>12</sup> et Chun<sup>13</sup>) ont été retenues avec respectivement 204, 90, 52 et 80 patients suivis dans ces études. Des patients non éligibles aux anticoagulants ont été inclus exclusivement dans une série de cas (Urena) et un registre (Kefer). Une étude non randomisée monocentrique a comparé les dispositifs WATCHMAN et ACP (Chun). Les patients devaient avoir à l'inclusion un score de risque CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥2 (cf. Annexe 2) dans 2 études (Urena et Kefer). Les patients étaient traités en post-implantation par un traitement anti-thrombotique variable selon les études et le type de patients suivis (AVK ou traitement séquentiel par clopidogrel et aspirine suivi par aspirine seule ou clopidogrel ou aspirine seule).

Le taux de patients implantés était compris entre 94% et 100% pour le dispositif ACP. Dans l'étude de Kefer, un changement de taille a été nécessaire pour 7% des patients. Des fuites >3 mm étaient décrites avec des taux inférieurs à 2% sur un intervalle de 6 mois dans le registre post-commercialisation d'ACP et dans l'étude de Kefer.

Dans le registre post-commercialisation d'ACP, 27 (13,2%) événements indésirables (EI) graves considérés comme probablement ou possiblement liés à la procédure ont été notifiés. Dans l'étude d'Urena, 7 EI majeurs ont été notifiés chez 6 (11,5%) patients. Dans l'étude de Kefer, 4 (4,4%) EI majeurs pendant la période péri-procédurale ont été rapportés (3 tamponnades avec un décès après chirurgie). Entre 0 et 2 % des patients avaient eu un AVC selon les études. Dans 3 études avec le dispositif ACP, des migrations du DM ont été

<sup>9</sup> Bayard YL, Omran H, Neuzil P, Thuesen L, Pichler M et al. PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) for prevention of cardioembolic stroke in non-anticoagulation eligible atrial fibrillation patients: results from the European PLAATO study. *EuroIntervention*. 2010 Jun;6(2):220-6.

<sup>10</sup> Park JW, Leithäuser B, Gerk U, Vrsansky M, Jung F. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO) for stroke prevention in atrial fibrillation: 2-year outcomes. *J Invasive Cardiol*. 2009 Sep;21(9):446-50.

<sup>11</sup> Rapport interne, AMPLATZER™ Cardiac Plug Post-Market Registry Study Interim Progress Report, 31 juillet 2012

<sup>12</sup> Kefer J, Vermeersch P, Budts W, Depotter T, Aminian A, Benit E et al. Transcatheter left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation with Amplatzer cardiac plug: the Belgian Registry. *Acta Cardiol*. 2013 Dec;68(6):551-8.

<sup>13</sup> Urena M, Rodés-Cabau J, Freixa X, Saw J, Webb JG et al. Percutaneous left atrial appendage closure with the AMPLATZER cardiac plug device in patients with nonvalvular atrial fibrillation and contraindications to anticoagulation therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jul 9;62(2):96-102. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.089. Epub 2013 May 9

<sup>14</sup> Chun KR, Bordignon S, Urban V, Perrotta L, Dugo D et al. Left atrial appendage closure followed by 6 weeks of antithrombotic therapy: a prospective single-center experience. *Heart Rhythm*. 2013 Dec;10(12):1792-9. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.08.025. Epub 2013 Aug 22.

constatées avec un taux compris entre 0,7% et 2,5%. Dans le registre post-commercialisation ACP, la migration du DM a nécessité une procédure de cathétérisme pour 1 patient, une intervention chirurgicale pour 3 patients et avait conduit à 2 décès. Dans l'étude d'Urena et de Kefer, aucun thrombus lié au DM n'a été rapporté alors que dans l'étude de Chun et dans le registre post-commercialisation, 3 (7,9%) et 5 (2,5%) thrombus du DM ont respectivement été détectés. Dans le registre post-commercialisation et l'étude de Kefer, respectivement 3 et 1 décès ont été classés comme reliés ou probablement lié à la procédure. Aucun des 3 (5,8%) décès n'était attribué au DM dans l'étude d'Urena.

#### 04.1.1.4. DONNEES SPECIFIQUES

Sur les 5 études retenues avec le dispositif WATCHMAN, 2 études prospectives comparatives (PROTECT-AF<sup>14,15,16</sup> et PREVAIL<sup>17</sup>) ont évalué le DM en comparaison à la warfarine avec respectivement 707 et 407 patients randomisés. Un registre (CAP<sup>18</sup>) a inclus 460 patients éligibles aux AVK au long cours dans des centres expérimentés qui avaient tous participé à l'étude PROTECT-AF. Une série de cas prospective (ASAP<sup>19</sup>) a évalué l'implantation du DM chez 150 patients non éligibles aux AVK au long cours et une série de cas non randomisée a comparé WATCHMAN et ACP chez 80 patients. Dans ces 4 études les patients étaient en FA paroxystique, persistante ou permanente. A l'inclusion, les patients avaient un score CHADS<sub>2</sub> ≥ 1 dans 3 études (PROTECT-AF, CAP et ASAP) et un score CHADS<sub>2</sub> ≥ 2 dans une étude (PREVAIL).

En terme de traitement anti-thrombotique, 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. Les patients du groupe contrôle étaient traités par warfarine. Les patients recevaient le même schéma anti-thrombotique après implantation dans le registre CAP alors que dans l'étude PREVAIL, ils recevaient une prescription supplémentaire d'aspirine pendant la phase de traitement par warfarine dans le groupe WATCHMAN. Dans l'étude ASAP, les patients non éligibles aux AVK étaient traités par bithérapie clopidogrel et aspirine pendant 6 mois et aspirine à vie ensuite.

Le pourcentage de patients pour lesquels l'implantation du WATCHMAN a été possible était compris entre 88% et 95% selon les études. Le nombre moyen d'implant utilisé était compris entre 1,4 et 1,6 par procédure dans 3 études (PROTECT-AF, PREVAIL, CAP). Des fuites considérées comme sévères (> 5 mm) ont été rapportées avec des taux plus élevés dans PROTECT-AF (7,5% à 45 jours et 2,7% à 1 an) que dans PREVAIL (1,6% à 45 jours et 0,7% à 1 an).

<sup>14</sup> Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2009 Aug 15;374(9689):534-42. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61343-X.

<sup>15</sup> Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation*. 2013 Feb 12;127(6):720-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.114389. Epub 2013 Jan 16.

<sup>16</sup> Rapport interne. WATCHMAN® left atrial appendage system for embolic PROTECTION in patients with Atrial Fibrillation (PROTECT AF) clinical study report, 6 mai 2013.

<sup>17</sup> Rapport interne. PREVAIL clinical study report, 09 mai 2013.

<sup>18</sup> Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, Neuzil P, Kar S. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation*. 2011 Feb 1;123(4):417-24. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.976449. Epub 2011 Jan 17.

<sup>19</sup> Reddy VY, Möbius-Winkler S, Miller MA, Neuzil P, Schuler G. 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 Jun 25;61(25):2551-6. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.035. Epub 2013 Apr 10.

Dans PROTECT-AF, le critère de jugement principal d'efficacité était un critère composite associant la survenue d'accident vasculaire cérébral (ischémique et hémorragique), les décès d'origine cardiovasculaire ou inexpliqués et les embolies systémiques, mesuré sur toute la durée de suivi. Le taux d'événements inclus dans ce critère était de 2,3 versus 3,8 %PA respectivement dans les groupes WATCHMAN et contrôle correspondant à un risque relatif de 0,60 (0,40-1,0) dans l'analyse en intention de traiter. Une supériorité statistique sur ce critère composite du groupe implanté par WATCHMAN a été atteinte avec un suivi de 2621 patients-année dans l'analyse en intention de traiter (ITT). Les résultats en per-protocole (PP) étaient concordants. Ces résultats sont portés par un faible taux d'AVC hémorragique alors que le taux d'AVC ischémique était supérieur par rapport au traitement contrôle. Un certain nombre de faiblesses méthodologiques limitent la portée et l'extrapolabilité de ces résultats (critères d'exclusion larges, exclusion de la période de suivi précédant l'arrêt des traitements anti-thrombotiques en per-protocole, proportion de patients à faible risque d'AVC, borne de non-infériorité large, traitement antithrombotique dans le groupe WATCHMAN...).

Le critère de jugement principal de l'efficacité dans l'étude PREVAIL incluait les mêmes événements que dans l'étude PROTECT-AF mais était mesuré à 18 mois. Le taux d'événements inclus dans ce critère était de 6,4 versus 6,3 %PA respectivement dans les groupes WATCHMAN et contrôle en intention de traiter. La durée de suivi limitée avec seulement 111 (27%) patients ayant complétés la visite de suivi à 18 mois dans l'analyse intermédiaire fournie ne permet pas de conclure sur les critères de jugement évalués. Dans l'étude ASAP, avec des patients non éligibles aux AVK, le taux de survenue du critère composite (identique à celui de l'étude PROTECT-AF) était de 4,6 (8/175,0) %PA.

Les taux de survenue d'AVC ischémiques décrits dans les études avec WATCHMAN sont rapportés dans le tableau suivant :

| Etude      | DM                   | Durée de suivi moyenne (mois) | CHADS <sub>2</sub> | AVC ischémique mesuré (%PA) |
|------------|----------------------|-------------------------------|--------------------|-----------------------------|
| PROTECT-AF | WATCHMAN vs Contrôle | 44                            | 2,2                | 1,4 vs 1,1                  |
| CAP        | WATCHMAN             | Médiane : 4,8                 | 2,4                | 0                           |
| PREVAIL    | WATCHMAN vs Contrôle | 12                            | 2,6                | 1,9 vs 0,7                  |
| ASAP       | WATCHMAN             | 14                            | 2,8                | 1,7                         |
| Chun       | WATCHMAN vs ACP      | Médiane : 12                  | 4,1 vs 4,5         | 0 vs 0                      |

%PA : nombre d'événements pou 100 patients-année

Dans PROTECT-AF, sur les 5 AVC en lien avec la procédure dans le groupe WATCHMAN, 4 étaient liés à une embolie gazeuse dont 3 causés par la gaine d'accès transseptal. Dans PROTECT-AF et PREVAIL, respectivement 2 (0,4%) et 1(0,4%) AVC hémorragiques ont été rapportés avec WATCHMAN contre 10 (4,1%) et 0 (0%) dans le groupe contrôle.

En termes de sécurité, le critère principal de jugement mesuré dans l'étude PROTECT-AF regroupait le taux d'événements liés à la procédure (migration du matériel nécessitant son retrait, épanchement péricardique nécessitant un drainage, AVC per procédure) et d'hémorragies majeures (hémorragie intracrânienne, hémorragie gastro-intestinale nécessitant une transfusion). Le taux d'événements sur ce critère de sécurité était de 3,6%PA *versus* 3,1%PA (en intention de traiter), respectivement dans le groupe WATCHMAN et dans le groupe contrôle correspondant à un risque relatif de 1,17 (0,78-1,96). La non-infériorité de WATCHMAN était atteinte à partir de 2621 patients-année de suivi. La majorité des événements indésirables se sont déroulés dans le groupe WATCHMAN durant la période péri-opératoire (32/60, 53,3%). Les faiblesses méthodologiques de cette étude (décrites précédemment) limitent la transposabilité de ces résultats.

Les taux événements indésirables rapportés dans les études sont décrits dans le tableau suivant :

| Etude      | Traitement étudié    | EI majeur<br>(% patient) | EI grave<br>(% patient) | EI grave lié au<br>DM /procédure<br>(% patient) |
|------------|----------------------|--------------------------|-------------------------|---|
| PROTECT-AF | WATCHMAN vs Contrôle |                          | 43 vs 38                | 16  |
| PREVAIL    | WATCHMAN vs Contrôle |                          | 25 vs 11                | 6   |
| ASAP       | WATCHMAN             |                          |                         | 9   |
| Chun       | ACP vs WATCHMAN      | 5 vs 5                   |                         |   |

Le nombre d'évènements liés à la procédure ou au dispositif dans les 7 jours était de 42/542 (7,7%) et de 17/460 (3,7%) respectivement dans l'étude PROTECT-AF (analyse intermédiaire avec un suivi médian de 2,5 ans) et dans le registre CAP. Dans les études avec WATCHMAN, le taux d'épanchement péricardique et de tamponnade était compris entre 2,1% et 4,7%. Le recours à la chirurgie cardiaque pour perforation cardiaque a été nécessaire dans ces études chez moins de 1,5% des patients. Des thrombus liés au DM ont été rapportés pour 2,5 à 7,5% des patients selon les études. Le taux de migration de WATCHMAN était inférieur à 1,5% avec 2 (0,7%) migrations dans l'étude PREVAIL ayant nécessité le recours à la chirurgie. Un taux d'hémorragie grave compris entre 0,4% et 1,1% était rapporté dans 3 études (PROTECT-AF, PREVAIL et ASAP).

***Chez les patients éligibles aux AVK, les données disponibles suggèrent que la fermeture de l'AAG avec le dispositif WATCHMAN associé à un traitement anti-thrombotique en post-intervention peut permettre de réduire les événements thromboemboliques. Néanmoins des incertitudes sur le profil de sécurité du dispositif WATCHMAN persistent en raison du taux de complications graves durant la phase péri-procédurale avec une courbe d'apprentissage importante. Aucune étude comparative n'est disponible en alternative aux anticoagulants oraux directs.***

***Chez les patients non éligibles aux AVK, les résultats d'une étude avec WATCHMAN rapportent un niveau d'AVC ischémique bas au regard du niveau de risque thromboembolique des patients inclus mais restent de faibles niveaux de preuve. Les patients contre-indiqués aux AVK inclus ont tous été traités par des antiagrégants plaquettaires. L'absence d'étude comparative chez ces patients ne permet pas de dissocier l'effet lié au dispositif WATCHMAN de celui des antiagrégants plaquettaires associés. Des taux de complications élevés en particulier dans la période péri-procédurale ont également été rapportés chez ces patients et traduisent les risques liés à l'intervention.***

#### **04.1.1.5. ÉVENEMENTS INDESIRABLES**

Concernant la matériovigilance (hors études cliniques), 86 événements ont été rapportés au total dans le monde avec WATCHMAN sur la période allant de janvier 2012 au 14 mars 2014. Sur ces événements, 63 ont été décrits en Europe dont 4 en France. Les événements les plus fréquemment décrits étaient des épanchements péricardiques (31), des migrations du DM (13) et des décès (5 dont 3 en France).

#### **04.1.1.6. DONNEES MANQUANTES**

La Commission a constaté l'absence de données robustes :

- pour les patients avec une contre-indication aux anticoagulants AVK et non-AVK,
- en prévention secondaire des AVC
- comparative entre DM de fermeture de l'AAG,
- permettant de déterminer le type et la durée de traitement antithrombotique optimale à préconiser

***Au total, la Commission considère qu'en l'absence d'alternative chez des patients en FA non valvulaire contre-indiqués aux anticoagulants oraux avec un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 4, l'intérêt de l'intervention en termes de réduction des événements thromboemboliques peut être supérieur au risque de complications liés à l'intervention et au traitement antiplaquettaire associé.***

#### **04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE**

Un traitement anti-thrombotique est indispensable pour prévenir les complications thromboemboliques sauf si la FA est isolée chez un sujet de moins de 65 ans sans facteur de risque thromboembolique associé (score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc égal à 0). 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.

Les AVK demeurent dans la plupart des cas le traitement de référence de la fibrillation auriculaire non valvulaire chez les patients à haut risque et il n'existe pas à l'heure actuelle d'argument pour remplacer un traitement par AVK efficace et bien toléré par un autre anticoagulant oral<sup>20</sup>. Les difficultés et les contraintes inhérentes à l'utilisation des AVK expliqueraient pour partie pourquoi la prescription de ces médicaments et leur suivi ne sont pas optimaux.

Les anticoagulants oraux directs (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) représentent une alternative qui peut notamment être envisagée :

- chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas assuré malgré une observance correcte,
- ou chez les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR<sup>20</sup>.

Le risque hémorragique des antiagrégants plaquettaires est jugé comme comparable à celui des anticoagulants oraux pour un niveau d'efficacité inférieur. Les recommandations internationales préconisent de ne pas donner de traitement anti-thrombotique plutôt que de prescrire de l'aspirine pour un risque thromboembolique considéré comme quasi nul (score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc=0)<sup>21</sup>. Pour un risque thromboembolique élevé, elles préconisent de n'envisager l'association aspirine et clopidogrel, voire de l'aspirine seule, que chez les patients ne pouvant recevoir un anticoagulant oral et en l'absence de contre-indication aux antiagrégants<sup>22,23,24</sup>.

Chez les patients en FA, l'absence de contraction rythmique au niveau de l'appendice de l'oreillette gauche et les multiples cryptes que forme 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. 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, quel que soit l'approche, la

<sup>20</sup> Fibrillation auriculaire non valvulaire quelle place pour les anticoagulants oraux non vitamine K. Fiche de bon usage. HAS 2013 [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/fs\\_bum\\_naco\\_v5.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/fs_bum_naco_v5.pdf)

<sup>21</sup> Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation—developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012 Oct;14(10):1385-413. Epub 2012 Aug 24.

<sup>22</sup> Hirsh J. et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133:547S-548S.

<sup>23</sup> Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2010;31:2369-2429. doi:10.1093/eurheartj/ehq278.

<sup>24</sup> Oral Anticoagulant Therapy. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2) (Suppl):e44S-e88S.

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.

***Chez les patients en FA non valvulaire, à haut risque thromboembolique et éligibles aux anticoagulants oraux, la pertinence et la robustesse des résultats avec WATCHMAN restent insuffisantes pour proposer cette technique en alternative aux anticoagulants oraux.***

***Chez les patients en FA non valvulaire, à haut risque thromboembolique et contre-indiqués aux anticoagulants oraux, les traitements antiplaquettaires ne sont pas recommandés en cas de risque hémorragique faible. Pour les patients non éligibles aux anticoagulants implantés avec WATCHMAN, la nécessité de prescrire des antiagrégants plaquettaires en post-intervention limite donc la transposabilité des résultats.***

***Au vu des données, la Commission estime que le dispositif WATCHMAN a un intérêt dans la stratégie thérapeutique en dernier recours en prévention des événements thromboemboliques dans la FA non valvulaire chez les patients à haut risque thromboembolique avec un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 4$  et une contre-indication formelle et permanente aux anticoagulants oraux.***

#### **04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT**

***Au vu des données disponibles et en l'absence d'alternative thérapeutique, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à la fermeture de l'appendice auriculaire gauche avec le dispositif WATCHMAN dans la prévention des événements thromboemboliques chez les patients en FA non valvulaire, avec un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 4$  et une contre-indication formelle et permanente aux anticoagulants oraux.***

Cette contre-indication doit être validée par un comité pluridisciplinaire incluant 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

#### **04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE**

##### **04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE**

La gravité de la fibrillation auriculaire est liée essentiellement au risque de complication emboliques artérielles 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 ischémiques<sup>25</sup>. 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<sup>26</sup>.

<sup>25</sup> 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.

La FA augmente de 50% le risque de décès, de séquelles et de handicap dans les 3 mois suivant le 1<sup>er</sup> AVC, indépendamment des autres facteurs de risque<sup>26</sup>. Le taux de mortalité après un AVC ischémique lié à une FA est de 30 % à 1 an<sup>27,28</sup>. Dans les pays industrialisés, les AVC représentent la 3<sup>ème</sup> cause de mortalité après les cardiopathies et les cancers, et la première cause de handicap acquis de l'adulte.

#### 04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

La FA est l'arythmie la 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<sup>26,29,30</sup>. Survenant chez moins de 1% des sujets de moins de 60 ans, elle est de 5 à 15% chez ceux de 80 ans et plus<sup>31</sup>.

En France, la FA concerne entre 600 000 et un million de personnes, dont deux tiers de plus de 75 ans et l'incidence est estimée entre 110 000 et 230 000 nouveaux cas. En 2008, 412 000 patients hospitalisés ont eu un diagnostic de FA selon les données du PMSI. 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 français<sup>32</sup>.

#### 04.2.3. IMPACT

La FA est un facteur de risque d'AVC et d'embolie systémique dont la prévalence augmente du fait du vieillissement de la population. La prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire constitue un intérêt de santé publique important compte tenu de la gravité des complications entraînées. Pouvoir disposer d'un traitement préventif de ces événements, en particulier chez les sujets à risque, constitue un besoin de santé publique qui s'inscrit dans le plan national AVC 2010-2014.

#### 04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

***En conséquence, le dispositif WATCHMAN de fermeture transcutanée de l'appendice auriculaire gauche a un intérêt de santé publique dans la FA non valvulaire chez les patients à haut risque thromboembolique avec un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 4 et une contre-indication formelle et permanente aux anticoagulants oraux, compte tenu de la fréquence et de la gravité des complications thromboemboliques liées à cette pathologie.***

**Au total, la Commission considère que le service attendu du dispositif WATCHMAN est suffisant pour son inscription sur la liste des produits et prestations remboursables en prévention des événements thromboemboliques dans la FA non valvulaire chez les patients à haut risque thromboembolique avec un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 4 et une contre-indication formelle et permanente aux anticoagulants oraux.**

<sup>26</sup> 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

<sup>27</sup> Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. Med Clin North Am. 2008;92:17-40.

<sup>28</sup> 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

<sup>29</sup> 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.

<sup>30</sup> Feinberg WM<sup>1</sup>, 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.

<sup>31</sup> 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.

<sup>32</sup> 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.

## 05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

---

### 05.1. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

#### 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 trans-oesophagienne (ETO) et de fluoroscopie indispensables 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 DM 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.

#### Modalité de suivi du patient

- Traitement antiagrégant antiplaquettaire post-intervention : le schéma thérapeutique et la durée (au minimum de 6 mois) doit être discuté et validé au cas par cas de façon collégiale lors de la sélection du patient.
- Contrôle pré-sortie avec échographie trans-thoracique 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 trans-thoracique à 12 et 24 mois en l'absence d'événement cardiovasculaire.



## **06** AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

---

### **06.1. COMPAREUR RETENU**

Les anticoagulants oraux sont le traitement de référence en prévention des événements thromboemboliques chez les patients à haut risque. Les antiagrégants plaquettaires ne sont pas recommandés en cas de contre-indication aux anticoagulants et de risque hémorragique élevé. Le compareur retenu est l'absence d'alternative chez les patients ayant une contre-indication formelle aux anticoagulants au long cours.

### **06.2. NIVEAU D'ASA**

Les complications thromboemboliques de la fibrillation auriculaire mettent en jeu le pronostic vital. L'AAG est un site privilégié mais non exclusif de formation de thrombus intracardiaque. La fermeture de l'AAG ne peut prévenir les AVC ayant une origine autre que l'appendice auriculaire gauche.

Les données d'efficacité disponibles suggèrent que la fermeture transcutanée de l'appendice auriculaire gauche avec le dispositif WATCHMAN peut permettre de réduire des événements thromboemboliques. Néanmoins le profil de sécurité de l'implantation et la nécessité de prescrire traitement anti-thrombotique en post-intervention limitent fortement les situations cliniques dans lequel un bénéfice clinique peut être attendu. Aucune donnée comparative chez les patients ayant une contre-indication aux anticoagulants oraux n'est disponible.

**La Commission s'est prononcée pour une amélioration mineure du service attendu (ASA IV) du dispositif WATCHMAN par rapport à l'absence d'alternative dans les indications retenues.**

## **07** CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

---

### **07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT**

La Commission attend les résultats d'un registre incluant les patients implantés avec WATCHMAN afin de confirmer l'efficacité et sécurité de ce type d'intervention en vie réelle France, et de documenter le type et la durée de traitement anti-thrombotique suivi par ces patients. L'évaluation de ce suivi pourra aboutir à la recommandation de la CNEDIMTS du maintien ou de la suppression de la prise en charge du dispositif WATCHMAN.

### **07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE**

5 ans

## **08** POPULATION CIBLE

---

La prévalence de la FA est estimée à 1 à 2% de la population soit entre 600 000 à 1 000 000 de patients en France. Dans le registre GARFIELD, les patients avec score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 4$  représentait 25% des patients avec un diagnostic de FA. Les experts estiment qu'environ 10% des patients présentent une contre-indication formelle et définitive aux anticoagulants oraux.

La proportion de patients en une contre-indication absolue et un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 4$  peut être estimée à entre 2 et 4% des patients en FA non valvulaire, soit entre 10 000 et 30 000 patients.

# **ANNEXE I**    **LISTE DES ETUDES FOURNIES PAR LE FABRICANT NON RETENUES**

| Référence  | Dispositif implanté | N   | Motif de non sélection                         |
|--|---------------------|-----|--|
| Park J, Bethencourt A, Sievert H, et al. Left atrial appendage closure with Amplatzer Cardiac Plug in atrial fibrillation - initial European experience. Catheter Cardiovasc Interv 2011; 77: 700-6.   | ACP                 | 143 | Rétrospective                                  |
| Park J, Leithauser B, Schmid M, et al. Dual center experience with different strategies of left atrial appendage closure with Amplatzer Cardiac Plug for prevention of stroke in atrial fibrillation. Int J Cardiol. 2011;147(suppl 1):S2-3  | ACP                 | 135 | Abstract ou présentation en congrès non publié |
| Santoro G, Berti S, Danna P, et al. The next step on the learning curve of percutaneous left atrial appendage occlusion: Intensive training and proctoring reduces procedural complication rate. Paper presented at: XIV International Symposium on Progress in Cardiac Pacing, Rome Cavalieri, Rome, Italy, 2010 Nov 30 - Dec 3 | ACP                 | 100 | Abstract ou présentation en congrès non publié |
| Meerklin d, et al Early safety of the Amplatzer Cardiac Plug for left atrial appendage occlusion. J Am Coll Cardiol 2012 ; 60 (17 S): doi:10.1016/j.jacc.2012.08.809.  | ACP                 | 100 | Abstract ou présentation en congrès non publié |
| Sievert H, Lesh MD, Trepels T, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation: early clinical experience. Circulation; 105; (16): 1887-9   | PLAATO              | 15  | <25 patients                                   |
| Park J. ACP Registry - Interim Results. CSI; 2011 June 23 - Jun 25, Congress Center, Frankfurt, Germany ( <a href="http://www.csi-congress.org/index.php?go=855">http://www.csi-congress.org/index.php?go=855</a> )  | ACP                 | 145 | Présentation en congrès non publiée            |
| Lam YY, Yip GWK, Yu CM, et al. Left atrial appendage closure with AMPLATZER cardiac plug for stroke prevention in atrial fibrillation: initial Asia-Pacific experience. Catheter Cardiovasc Interv; 79; (5): 794-800   | ACP                 | 20  | <25 patients                                   |

## Annexe II METHODE DE CALCUL DU SCORE CHADS2 ET CHA2DS2-VASc

| Score<br>CHADS <sub>2</sub> | Facteur de risque   | Score<br>CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc |
|-----------------------------|---|---|
| 1                           | Insuffisance cardiaque ou dysfonction du ventricule gauche                                  | 1   |
| 1                           | Hypertension artérielle   | 1   |
| 1                           | Age ≥ 75 ans  | 2   |
| 1                           | Diabète   | 1   |
| 2                           | Antécédent d'AVC, d'AIT ou d'embolie systémique   | 2   |
|                             | Pathologie vasculaire (infarctus du myocarde, vasculaire périphérique ou plaque de l'aorte) | 1   |
|                             | Age compris entre 65 et 74 ans  | 1   |
|                             | Sexe féminin  | 1   |
| 6                           | Score maximum   | 9   |

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| Alternative thérapeutique     | <b>WATCHMAN</b>   |
| RÉFÉRENCES                    | <p><b>PROTECT-AF :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Holmes DR et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial, Lancet 2009; 374: 534–42</li> <li>- Reddy V.Y. et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. Circulation, 2013; 127(6), pp.720–9.</li> <li>- WATCHMAN left atrial appendage system for embolic PROTECTION in patients with Atrial Fibrillation (PROTECT AF) clinical study report, Boston Scientific Corporation, 6 mai 2013.</li> </ul>   |
| TYPE DE L'ETUDE               | Etude prospective, randomisée, multicentrique, internationale, comparative, en ouvert   |
| DATE ET DUREE DE L'ETUDE      | Inclusion des patients : février 2005 à juin 2008 (41 mois).  |
| OBJECTIF DE L'ETUDE           | Evaluer l'efficacité et la sécurité de WATCHMAN par rapport à un traitement par warfarine au long cours dans la prévention des événements thromboemboliques chez des patients en FA.  |
| METHODE                       |   |
| CRITERES DE SELECTION         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Critères d'inclusion principaux :</b> âge <math>\geq 18</math> ans, fibrillation auriculaire paroxystique, persistante ou permanente, non valvulaire, <b>score CHADS2 <math>\geq 1</math></b>, éligibilité à un traitement par warfarine au long cours.</li> <li>- <b>Critères de non-inclusion principaux :</b> contre-indication à la warfarine, co-morbidité (autre que la FA) nécessitant un traitement par warfarine au long cours, valve cardiaque mécanique, foramen ovale perméable avec anévrysme du septum et shunt droit-gauche, fraction d'éjection ventriculaire gauche <math>&lt;30\%</math>, thrombus intracardiaque, athérome aortique complexe avec plaque mobile de l'aorte descendante et/ou de l'arche aortique, sténose de la carotide symptomatique, contre-indication à l'aspirine, infection active, AVC ischémique ou AIT dans les 30 derniers jours, IDM dans les 90 dernier jours, score NYHA égale à 4, espérance de vie inférieure à 2 ans, procédure d'ablation ou cardioversion programmée dans les 30 jours, implant de réparatoir ou de fermeture du septum inter-auriculaire...</li> </ul>  |
| CADRE ET LIEU DE L'ETUDE      | 59 centres investigateurs (55 aux Etats-Unis et 4 en Europe)  |
| PRODUITS ETUDIES              | <p>Période d'apprentissage demandée aux nouveaux centres par la FDA à partir de janvier 2006 qui devaient réussir 3 implantations du DM avant de pouvoir randomiser des patients dans l'étude.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Groupe WATCHMAN</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Traitement par <b>warfarine (INR cible compris entre 2 et 3) post-implantation pendant au moins 45 jours</b> pour faciliter l'endothélialisation du dispositif.</li> <li>o ETO pratiquée à 45 jours, 6 mois et 12 mois puis bi-annuellement.</li> <li>o Interruption de la warfarine après 45 jours si l'auricule gauche était complètement occlus ou si un flux résiduel de moins de 5 mm persistait en bordure du dispositif.</li> <li>OU traitement par warfarine poursuivi jusqu'à ce que l'un de ces deux critères soit atteint.</li> <li>o Après l'arrêt de l'anticoagulation orale, traitement par l'association <b>clopidogrel + aspirine pendant 6 mois, puis par aspirine seule au long cours.</b></li> </ul> </li> <li>- <b>Groupe contrôle</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Traitement par warfarine (INR cible 2-3)</li> <li>o Contrôle de l'INR était réalisé à l'inclusion, tous les 15 jours pendant 6 mois, puis tous les mois.</li> </ul> </li> </ul> |
| CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Critère principal d'efficacité :</b> critère composite associant la survenue d'accident vasculaire cérébral (ischémique et hémorragique), de décès d'origine cardiovasculaire ou inexpliqué, d'embolie systémique.</li> <li>- <b>Critère principal de sécurité :</b> taux d'événements liés à la procédure (migration du matériel nécessitant son retrait, épanchement péricardique nécessitant un drainage, AVC per procédure) et d'hémorragies majeures (hémorragie intracrânienne, hémorragie gastro-intestinale nécessitant une transfusion).</li> </ul>  |

| CRITERE(S) DE JUGEMENT SECONDAIRE(S)                       | <table><tr><th>Groupe WATCHMAN</th><th>Groupe contrôle</th></tr><tr><td>- succès technique</td><td>- INR en dehors de la cible thérapeutique</td></tr><tr><td>- succès de la procédure</td><td>- anticoagulation excessive (INR &gt; 4)</td></tr><tr><td>- taux de complications majeures à 30 jours</td><td>- survenue de complications hémorragiques</td></tr><tr><td>- taux de complications individuelles</td><td>- taux de complications individuelles</td></tr><tr><td>- survenue d'un AIT</td><td>- survenue d'un AIT</td></tr></table>  | Groupe WATCHMAN | Groupe contrôle | - succès technique | - INR en dehors de la cible thérapeutique | - succès de la procédure         | - anticoagulation excessive (INR > 4) | - taux de complications majeures à 30 jours | - survenue de complications hémorragiques | - taux de complications individuelles | - taux de complications individuelles | - survenue d'un AIT | - survenue d'un AIT |          |                 |                 |    |         |                 |                |    |                    |                |                |    |
|--|---|-----------------|-----------------|--------------------|---|----------------------------------|---------------------------------------|---|---|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------|---------------------|----------|-----------------|-----------------|----|---------|-----------------|----------------|----|--------------------|----------------|----------------|----|
| Groupe WATCHMAN  | Groupe contrôle   |                 |                 |                    |   |                                  |                                       |   |   |                                       |                                       |                     |                     |          |                 |                 |    |         |                 |                |    |                    |                |                |    |
| - succès technique   | - INR en dehors de la cible thérapeutique   |                 |                 |                    |   |                                  |                                       |   |   |                                       |                                       |                     |                     |          |                 |                 |    |         |                 |                |    |                    |                |                |    |
| - succès de la procédure                                   | - anticoagulation excessive (INR > 4)   |                 |                 |                    |   |                                  |                                       |   |   |                                       |                                       |                     |                     |          |                 |                 |    |         |                 |                |    |                    |                |                |    |
| - taux de complications majeures à 30 jours                | - survenue de complications hémorragiques   |                 |                 |                    |   |                                  |                                       |   |   |                                       |                                       |                     |                     |          |                 |                 |    |         |                 |                |    |                    |                |                |    |
| - taux de complications individuelles                      | - taux de complications individuelles   |                 |                 |                    |   |                                  |                                       |   |   |                                       |                                       |                     |                     |          |                 |                 |    |         |                 |                |    |                    |                |                |    |
| - survenue d'un AIT  | - survenue d'un AIT   |                 |                 |                    |   |                                  |                                       |   |   |                                       |                                       |                     |                     |          |                 |                 |    |         |                 |                |    |                    |                |                |    |
| TAILLE DE L'ECHANTILLON                                    | Calcul basé sur : <ul style="list-style-type: none"><li>- une fréquence du critère principal d'efficacité de 6,15 pour 100 patients-années (PA) dans le groupe contrôle traité par warfarine (extrapolé à partir de l'étude SPAF),</li><li>- des analyses séquentielles planifiées à 600 PA et tous les 150 PA jusqu'à 1500 PA de suivi,</li><li>- un risque <math>\beta= 80</math> et <math>\alpha= 5\%</math>.</li></ul>  |                 |                 |                    |   |                                  |                                       |   |   |                                       |                                       |                     |                     |          |                 |                 |    |         |                 |                |    |                    |                |                |    |
| METHODE DE RANDOMISATION                                   | Randomisation 2 :1 (2 WATCHMAN : 1 warfarine) générée par des méthodes électroniques  |                 |                 |                    |   |                                  |                                       |   |   |                                       |                                       |                     |                     |          |                 |                 |    |         |                 |                |    |                    |                |                |    |
| METHODE D'ANALYSE DES RESULTATS                            | <ul style="list-style-type: none"><li>- Analyse du critère principale d'efficacité et de sécurité selon un modèle Bayésien de Poisson, stratifié selon le score CHADS<sub>2</sub>, avec une distribution gamma conjuguée à priori non informative.</li><li>- Echantillonnage à postériori utilisé pour calculer les probabilités et les IC<sub>95%</sub> avec un critère de succès basé sur des probabilités à postériori de non infériorité et de supériorité respectivement supérieur à 97,5% et à 95%.</li><li>- Aucun ajustement du risque <math>\alpha</math> n'a été effectué sur les critères secondaires et dans les analyses post'hoc pour prendre en compte la multiplicité des comparaisons.</li></ul> <p>Les analyses ont été réalisées sur la population de patients randomisés dans le groupe dans lequel ils ont été assignés par tirage au sort (intention de traiter), sur la population de patients randomisés avec une implantation réussie et ayant pu arrêter le traitement par warfarine dans le groupe WATCHMAN et traité par warfarine à J0 ou à J45 (per protocole). Dans l'analyse en per protocole, la durée de suivi débutait après l'arrêt de la warfarine dans le groupe WATCHMAN et les événements indésirables précédents ces dates étaient censurés.</p> |                 |                 |                    |   |                                  |                                       |   |   |                                       |                                       |                     |                     |          |                 |                 |    |         |                 |                |    |                    |                |                |    |
| RESULTATS  |   |                 |                 |                    |   |                                  |                                       |   |   |                                       |                                       |                     |                     |          |                 |                 |    |         |                 |                |    |                    |                |                |    |
| NOMBRE DE SUJETS ANALYSES                                  | 707 patients randomisés : 463 dans le groupe WATCHMAN et 244 dans le groupe contrôle traité par warfarine (25 centres ont implanté au moins 10 patients)  |                 |                 |                    |   |                                  |                                       |   |   |                                       |                                       |                     |                     |          |                 |                 |    |         |                 |                |    |                    |                |                |    |
| DUREE DU SUIVI   | <ul style="list-style-type: none"><li>- Suivi cumulé de 2 621 patients-année (PA)</li><li>- Suivi moyen : de 44,6±22,3 mois pour le groupe WATCHMAN et de 44,3±19,0 mois pour le groupe contrôle traité par warfarine.</li><li>- Patients perdus de vue et ceux ayant retirés leur consentement en cours d'étude : 6,5% (30/463) des patients dans le groupe WATCHMAN et 23% (56/244) dans le groupe contrôle.</li></ul>  |                 |                 |                    |   |                                  |                                       |   |   |                                       |                                       |                     |                     |          |                 |                 |    |         |                 |                |    |                    |                |                |    |
| CARACTERISTIQUES DES PATIENTS ET COMPARABILITE DES GROUPES | <ul style="list-style-type: none"><li>- Groupes comparables en termes d'âge (72 ans en moyenne), de sexe ratio (70 % d'hommes), de score CHADS<sub>2</sub>, et de type de FA.</li><li>- FA paroxystique : 200 (43,2%) et 99 (40,6%) patients dans les groupes WATCHMAN et contrôle.</li><li>- Score CHADS<sub>2</sub> : 2,2±1,1 (1,0-6,0) et 2,3±1,2 (1,0-6,0) respectivement dans le groupe WATCHMAN et dans le groupe contrôle.</li><li>- 156 (33,7%) et 66 (27%) des patients des groupes WATCHMAN et contrôle avec un score CHADS<sub>2</sub> égale à 1.</li></ul> <p style="text-align: center;"><b>Facteurs de risque du score CHADS<sub>2</sub></b></p> <table><tr><th></th><th>WATCHMAN</th><th>Contrôle</th><th>p</th></tr><tr><td>Insuffisance cardiaque chronique</td><td>124/463 (26.8%)</td><td>66/244 (27.0%)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Hypertension</td><td>415/463 (89.6%)</td><td>220/244 (90.2%)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Age ≥ 75</td><td>190/463 (41.0%)</td><td>115/244 (47.1%)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Diabète</td><td>113/463 (24.4%)</td><td>72/244 (29.5%)</td><td>NS</td></tr><tr><td>Antécédent AVC/AIT</td><td>82/463 (17.7%)</td><td>49/244 (20.1%)</td><td>NS</td></tr></table>  |                 | WATCHMAN        | Contrôle           | p   | Insuffisance cardiaque chronique | 124/463 (26.8%)                       | 66/244 (27.0%)                              | NS  | Hypertension                          | 415/463 (89.6%)                       | 220/244 (90.2%)     | NS                  | Age ≥ 75 | 190/463 (41.0%) | 115/244 (47.1%) | NS | Diabète | 113/463 (24.4%) | 72/244 (29.5%) | NS | Antécédent AVC/AIT | 82/463 (17.7%) | 49/244 (20.1%) | NS |
|  | WATCHMAN  | Contrôle        | p               |                    |   |                                  |                                       |   |   |                                       |                                       |                     |                     |          |                 |                 |    |         |                 |                |    |                    |                |                |    |
| Insuffisance cardiaque chronique                           | 124/463 (26.8%)   | 66/244 (27.0%)  | NS              |                    |   |                                  |                                       |   |   |                                       |                                       |                     |                     |          |                 |                 |    |         |                 |                |    |                    |                |                |    |
| Hypertension   | 415/463 (89.6%)   | 220/244 (90.2%) | NS              |                    |   |                                  |                                       |   |   |                                       |                                       |                     |                     |          |                 |                 |    |         |                 |                |    |                    |                |                |    |
| Age ≥ 75   | 190/463 (41.0%)   | 115/244 (47.1%) | NS              |                    |   |                                  |                                       |   |   |                                       |                                       |                     |                     |          |                 |                 |    |         |                 |                |    |                    |                |                |    |
| Diabète  | 113/463 (24.4%)   | 72/244 (29.5%)  | NS              |                    |   |                                  |                                       |   |   |                                       |                                       |                     |                     |          |                 |                 |    |         |                 |                |    |                    |                |                |    |
| Antécédent AVC/AIT   | 82/463 (17.7%)  | 49/244 (20.1%)  | NS              |                    |   |                                  |                                       |   |   |                                       |                                       |                     |                     |          |                 |                 |    |         |                 |                |    |                    |                |                |    |
| RESULTATS INHERENTS AU CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL       | L'analyse sur le critère principal d'efficacité dans la population en ITT montre une réduction relative de 40 % sur le critère principal d'efficacité dans le groupe WATCHMAN. La non-infériorité est montrée à chaque point de suivi (probabilité supérieure à la borne de non infériorité de 0,975) et la supériorité est atteinte à partir de 2 621 années-patients (probabilité supérieure à la borne de supériorité de 0,95).  |                 |                 |                    |   |                                  |                                       |   |   |                                       |                                       |                     |                     |          |                 |                 |    |         |                 |                |    |                    |                |                |    |

### Résultats sur le critère principal d'efficacité (population ITT) – à 2 621 années-patients

| Population                 | Groupe WATCHMAN |                | Groupe contrôle |                | Risque relatif    | Probabilité à postériori |             |
|----------------------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-------------------|--------------------------|-------------|
|                            | EI / PA         | Taux (ICr 95%) | EI / PA         | Taux (ICr 95%) | Taux (ICr 95%)    | Non-infériorité          | Supériorité |
| Intention de traiter (ITT) | 39/1720,1       | 2,3 (1,7, 3,2) | 34/901,2        | 3,8 (2,5, 4,9) | 0,60 (0,41, 1,05) | >0,999                   | 0,960       |
| Per-Protocole (PP)         | 29/1614,4       | 1,8 (1,4-2,7)  | 33/900,6        | 3,7 (2,4-4,9)  | 0,50 (0,34-0,91)  | >0,999                   | 0,990       |

PA : suivi cumulée en patients-années

Les analyses en ITT et en PP ont atteint les seuils de non infériorité et de supériorité sur les différentes populations analysées avec une diminution du risque relatif compris entre 50 et 60%.

### Résultats sur le critère principal de sécurité

A 2 621 patients-année de suivi, le taux d'évènement du critère de sécurité était de 3,6% et de 3,1% dans le groupe WATCHMAN et dans le groupe contrôle respectivement correspondant à un risque relatif de 1,17 (0,78-1,96). La non-infériorité de WATCHMAN a été atteinte, avec une probabilité égale à 0,980 (probabilité supérieure à la borne de non infériorité de 0,975).

La majorité des événements indésirables se sont déroulés dans le groupe WATCHMAN durant la période péri-opératoire (32/60, 53,3%).

### Résultats sur le critère principal de sécurité (population ITT) – à 2 621 années-patient

| Population    | Groupe WATCHMAN |                | Groupe contrôle |                | Risque relatif (ICr 95%) |
|---------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|--------------------------|
|               | EI / PA         | Taux (ICr 95%) | EI / PA         | Taux (ICr 95%) |                          |
| ITT           | 60/1666,2       | 3,6 (2,8, 4,6) | 27/878,5        | 3,1 (2,0, 4,3) | 1,17 (0,78, 1,96)        |
| Per-Protocole | 20/1621,0       | 1,2 (0,8, 1,9) | 27/877,9        | 3,1 (2,0, 4,3) | 0,40 (0,23, 0,76)        |

L'analyse sur la population en ITT montre un taux supérieur d'EI dans le groupe WATCHMAN alors que les analyses en PP montre une réduction du risque relatif d'EI dans le groupe WATCHMAN.

Le taux de succès d'implantation a été de 90,9% (408 succès sur 449 patients chez lesquels l'implantation a été tentée). Ces échecs étaient liés pour 12 patients à des événements non fatals liés à la procédure et pour 29 patients à la non obtention des critères de largage du DM.

L'analyse en ITT de chacun des événements composant le critère principal d'efficacité a rapporté un taux d'AVC ischémique plus élevé dans le groupe WATCHMAN que dans le groupe contrôle. Ce taux inclut un AVC survenu chez un patient entre sa randomisation et l'implantation et 5 AVC per-procédures.

Le nombre d'AVC toutes causes était respectivement dans le groupe WATCHMAN et le groupe contrôle, de 26 (5,6%) et 20 (8,2%) événements correspondant à une incidence annuelle de 1,5 et 2,2 événements pour 100 patients-années. Sur ce critère secondaire d'AVC toutes causes, le groupe WATCHMAN était non inférieur au groupe contrôle (probabilité à postériori de 0,999 supérieure à la borne de non infériorité de 0,975).

### Survenue de chacun des événements composant le critère principal (population ITT)

| Type d'évènement                                | Groupe WATCHMAN (N=463) |           | Groupe Contrôle (N = 244) |           |
|---|-------------------------|-----------|---------------------------|-----------|
|   | Nb d'évènements         | Fréquence | Nb d'évènements           | Fréquence |
| AVC ischémique                                  | 24                      | 5,2%      | 10                        | 4,1%      |
| Décès d'origine cardiovasculaire ou inexpliquée | 11                      | 2,4%      | 14                        | 5,7%      |
| AVC hémorragique                                | 2                       | 0,4%      | 10                        | 4,1%      |
| Embolie systémique                              | 2                       | 0,4%      | 0                         | 0%        |

Le temps dans la zone thérapeutique cible pour l'INR était de 69,7% dans le groupe contrôle.

Le traitement par warfarine a dû être prolongé chez 30 (7,5%), 14 (3,6%) et 10 (2,7%) patients à respectivement 45 jours, 6 mois et 1 an en raison de fuites résiduelles >5mm.

RESULTATS  
INHERENTS AU(X)  
CRITERE(S) DE  
JUGEMENT  
SECONDAIRE(S)

**Fréquence des événements indésirables rapportés dans PROTECT-AF  
dans la population en ITT (2 621 années-patient de suivi)**

**EVENEMENTS  
INDESIRABLES**

|   | Groupe<br>WATCHMAN |           | Groupe<br>Contrôle |           |
|---|--------------------|-----------|--------------------|-----------|
|   | N                  | Fréquence | N                  | Fréquence |
| Hémorragie gastro-intestinale                   | 14                 | 3,0%      | 16                 | 6,6%      |
| Epanchement péricardique avec tamponnade        | 12                 | 2,6%      | 0                  | 0,0%      |
| Perforation cardiaque                           | 7                  | 1,5%      | 0                  | 0,0%      |
| AVC ischémique*                                 | 6                  | 1,3%      | 0                  | 0,0%      |
| Hémorragie intracrânienne                       | 4                  | 0,9%      | 1                  | 0,4%      |
| Migration du dispositif                         | 3                  | 0,6%      | 0                  | 0,0%      |
| AVC hémorragique                                | 3                  | 0,6%      | 9                  | 3,7%      |
| Autres événements liés à la procédure/DM        | 3                  | 0,6%      | 0                  | 0,0%      |
| Epanchement péricardique sévère                 | 3                  | 0,6%      | 0                  | 0,0%      |
| Hémorragies majeurs nécessitant une transfusion | 2                  | 0,4%      | 0                  | 0,0%      |
| Hématome  | 1                  | 0,2%      | 0                  | 0,0%      |
| Epistaxis                                       | 1                  | 0,2%      | 0                  | 0,0%      |
| Arythmie  | 1                  | 0,2%      | 0                  | 0,0%      |
| Anémie nécessitant une transfusion              | 0                  | 0,0%      | 1                  | 0,4%      |

\* les AVC ischémiques ont également été rapportés dans l'évaluation du critère d'efficacité

La fréquence de survenue des événements indésirables a diminué au cours du suivi dans le groupe WATCHMAN alors qu'elle est restée relativement constante dans le groupe contrôle.

- 200 EI graves pour 191(41,2%) patients dont 74 EI graves liés à la procédure ou au DM pour 72 (16%) patients ont été décrits dans le groupe WATCHMAN contre 92 EI graves pour 88 (36%) patients dans le groupe contrôle.
- 16(3,5%) thrombus diagnostiqué par ETO dont 2 associés à 1 AIT

Le taux de mortalité toute cause après 4 ans de suivi est plus faible dans le groupe WATCHMAN que dans le groupe contrôle : 3,2 (57/1774,2) décès pour 100 patients-années dans le groupe WATCHMAN *versus* 4,8 (44/919,5) décès pour 100 patients-années dans le groupe Contrôle. Le Hazard Ratio est en faveur du groupe WATCHMAN : HR = 0,66, IC 95% [0,45 ; 0,98], p = 0,0379.