



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION D'ÉVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION
15 avril 2008

CONCLUSIONS				
Nom :	BIOSTAR , Système de fermeture de Foramen Ovale Perméable d'origine animal			
Modèles et références retenus :	Trois tailles sont disponibles référencées comme suit :			
	Taille (mm)	23	28	33
	Référence	BSR-23-CE	BSR-28-CE	BSR-33-CE
Fabricant :	NMT Medical Corporation			
Demandeur :	NMT Medical Corporation			
Indications :	Fermeture du Foramen Ovale Perméable (FOP) quand celui ci est associé au syndrome de platypnée orthodéoxie.			
Données disponibles :	<p>Etudes: Une série de cas prospective (étude de faisabilité) a porté sur 68 patients ayant bénéficié de l'implant BIOSTAR dans la fermeture des communications inter-auriculaires (notamment du FOP).</p> <p>Les résultats mettent en évidence un taux de succès sans fuite résiduelle à 6 mois de 54 patients sur les 56 retournés à domicile. Aucun évènement indésirable menaçant le pronostic vital n'est rapporté.</p> <p>Les limites de cette étude sont :</p> <ul style="list-style-type: none">- l'analyse <i>per protocole</i> ne permettant pas l'extrapolation des résultats en pratique courante,- l'absence de données cliniques dans l'indication du syndrome de platypnée orthodéoxie bien que ce dernier était un des critères d'inclusion de l'étude,- le recul clinique insuffisant en raison d'une durée de suivi trop courte. <p>Ces données cliniques et le caractère biorésorbable du produit ne permettent pas de documenter la fermeture définitive du FOP.</p>			
Service Attendu (SA) :	<p>Insuffisant L'intérêt thérapeutique du système de fermeture BIOSTAR dans l'indication de platypnée orthodéoxie associé à un Foramen Ovale Perméable ne peut être établi en raison :</p> <ul style="list-style-type: none">-de l'absence de données pour l'indication concernée,-du recul insuffisant concernant le maintien de l'effet à long terme de l'implant.			

ARGUMENTAIRE

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.

■ Modèles et références

Le système de fermeture BIOSTAR existe en trois tailles référencées dans le tableau ci dessous :

Taille (mm)	23	28	33
Référence	BSR-23-CE	BSR-28-CE	BSR-33-CE

■ Conditionnement unitaire et stérile contenant :

- un système de fermeture du Foramen Ovale Perméable (FOP) BIOSTAR,
- le cathéter de pose conçu pour le positionnement et le déploiement du système

■ Applications

La demande d'inscription concerne l'occlusion par cathétérisme de défauts intracardiaques au niveau de l'oreillette dans la fermeture du Foramen Ovale Perméable quand celui ci est associé à une platypnée orthodéoxie.

Historique du remboursement

Première demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

Il existe une ligne générique correspondant aux implants de fermeture synthétiques intitulée « implants exovasculaires (de type ombrelle) de fermeture de malformations congénitales (canal artériel communications inter-cavitaires) » (Titre III, section 1, paragraphe 7, n°3121030).

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe III, notification par *BSI Products Services (0086)*, Royaume-Uni.

■ Description

Le système de fermeture du FOP BIOSTAR comprend trois éléments :

- Deux matrices de collagène acellulaire d'origine porcine recouverte d'héparine,
- Chacune attachée à une armature de disque métallique à l'aide de sutures en polyester permettant de maintenir en position l'implant,
- Micro ressorts en Nitinol (Nickel – titane) attachés à l'extrémité des armatures facilitant le centrage de l'implant.

BIOSTAR diffère des implants de fermeture du FOP qui peuvent s'inscrire sous la ligne générique N°3121030) sur deux aspects :

- la matrice décellularisée issue de collagène intestinal porcine potentiellement biorésorbable,
- une couverture héparinée.

■ Fonctions assurées

Substitution de la membrane cardiaque déficiente permettant la fermeture du Foramen Ovale Perméable (FOP) persistant.

■ Acte ou prestation associée

L'acte associé à l'implantation d'un système de fermeture du FOP est référencé à la Classification commune des actes médicaux (CCAM) 04.06.01.01 : actes thérapeutiques sur les cloisons du cœur pour malformation congénitale à l'étage atrial.

Service attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

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

Un rapport de la HAS en 2005¹ a évalué l'intérêt thérapeutique de la fermeture du FOP par voie transcutanée dans plusieurs situations (traitement du syndrome de platypnée orthodéoxie et de la migraine, prévention secondaire d'accident ischémique cérébrale ou transitoire et de décompression).

Le syndrome de platypnée orthodéoxie est la seule indication validée pour laquelle la HAS a émis un avis favorable pour la prise en charge.

La demande est argumentée au moyen d'une étude animale et de 3 études cliniques :

Une étude menée chez le mouton et deux séries de cas rétrospectives ne concernant pas le dispositif BIOSTAR n'ont pas été retenues par la Commission.

Les données cliniques retenues concernent 1 série de cas multicentrique prospective (étude de faisabilité) (cf. ANNEXE). Cette étude a inclus 68 adultes ayant bénéficié de BIOSTAR dans la fermeture des communications inter-auriculaires (notamment du FOP).

Les résultats mettent en évidence :

-un taux de succès sans fuite résiduelle à 6 mois qui concerne 54 sur les 56 patients retournés à domicile

-un taux de protéine C réactive et une vitesse de sédimentation des érythrocytes identiques au moment de la pose et 6 mois après.

Aucun évènement indésirable menaçant le pronostic vital n'est rapporté.

Les limites de l'étude sont:

- l'analyse *per protocole* limitant l'extrapolation des résultats en pratique courante,
- l'absence de données cliniques dans l'indication du syndrome de platypnée orthodéoxie bien que ce dernier était un des critères d'inclusion de l'étude
- la durée courte de suivi ne permettant pas d'avoir un recul suffisant concernant le maintien de l'effet à long terme du BIOSTAR.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

La fermeture du FOP peut être traitée par voie transcutanée ou chirurgicale.

La fermeture transcutanée est le traitement de référence actuel chez des patients ayant une platypnée orthodéoxie avec un FOP. Dans la plupart des cas, ces derniers ont un état général qui ne les rend pas candidats à la chirurgie (en raison de leurs âges avancés, de co-morbidités associées).¹

La fermeture chirurgicale du FOP dans ce syndrome reste réservée aux échecs de pose par voie transcutanée.

¹ Fermeture du Foramen ovale perméable, par voie veineuse transcutanée. HAS, 2005, http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_408676.

Les systèmes de fermeture par voie transcutanée sont d'origine synthétique ou comportent un composant d'origine animale. Quelle que soit la nature de l'implant, des fuites péri et post-interventionnelles peuvent subsister en raison de la nature poreuse des implants. Elles surviennent dans 10 à 15% des cas et sont le plus souvent bénignes.

Au vu des données fournies, la Commission estime que les données sont insuffisantes pour établir l'intérêt thérapeutique du système de fermeture BIOSTAR dans le traitement du syndrome de platypnée orthodéoxie associé à un FOP.

2. Intérêt de santé publique attendu/rendu

2.1 Gravité de la pathologie

Le syndrome de platypnée orthodéoxie est lié à une ouverture du foramen ovale sans hypertension artérielle pulmonaire associée. Dans ce syndrome, il existe un shunt droit-gauche (malgré un gradient de pression gauche-droit normal) lié à une horizontalisation du septum interauriculaire qui place ce septum face au flux de la veine cave inférieure.

Ce syndrome se traduit par l'association d'une dyspnée orthostatique importante et d'une désaturation en oxygène du sang artériel. Ces patients sont dépendants d'une oxygénothérapie de façon quasi permanente et ont un risque de décès par hypoxie.

Le syndrome de platypnée orthodéoxie est une affection grave qui entraîne un handicap fonctionnel important avec une qualité de vie très altérée. Il engage le pronostic vital.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

Le foramen ovale est un orifice situé entre les deux oreillettes du cœur. Cet orifice qui se ferme normalement à la naissance, reste perméable chez certaines personnes. Le foramen ovale perméable (FOP) est une anomalie cardiaque qui touche environ 25% de la population générale en bonne santé.

Mais tous ceux ayant un FOP ne développeront pas le syndrome de platypnée orthodéoxie.

Ce syndrome peut être à révélation tardive et chez le sujet âgé, il peut apparaître après une pneumonectomie (notamment suite à un cancer) ou être la conséquence d'une dilatation ou d'un anévrisme de l'aorte ascendante.

Il n'existe aucune donnée épidémiologique concernant la platypnée orthodéoxie avec présence d'un FOP. En France, une série de cas rétrospective rapporte que 78 patients ayant un FOP ont été traités pour ce syndrome dans 9 centres sur la période allant de 1993 à 2001.²

Le syndrome de platypnée orthodéoxie est une pathologie rare.

2.3 Impact

La fermeture du FOP dans le syndrome de platypnée orthodéoxie permet l'amélioration de l'état général avec disparition du syndrome et arrêt de l'oxygénothérapie.

Les complications liées à la fermeture du FOP rapportées concernent 21% des patients. La plus fréquente est l'apparition d'arythmies¹.

BIOSTAR répond à un besoin déjà couvert par les implants d'origine synthétiques.

Les systèmes de fermeture du FOP dans le syndrome de platypnée orthodéoxie ont un intérêt pour la santé publique, compte tenu du caractère de gravité de la pathologie et leurs impacts importants sur le système de soins (arrêt de l'oxygénothérapie et diminution des hospitalisations).

² Guérin P., Lambert V., Godart F., Legendre A., Petit J., Bourlon F., De Geeter B., Petit A., Monrozier B., Rossignol AM., Jimenez M., Crochet D., Choussat A., Rey C., Losay J. Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with platypnea-orthodeoxia: results of a multicentric French registry. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2005;28(2):164-8

Néanmoins, au vu des données fournies, l'intérêt de santé publique du système de fermeture BIOSTAR ne peut être établi.

Au total, la Commission considère que le service attendu du système de fermeture BIOSTAR est insuffisant pour son inscription sur la liste des produits et prestations remboursables dans l'indication de platypnée orthodéoxie en présence d'un Foramen Ovale Perméable.

ANNEXE : DONNÉES CLINIQUES

Référence	MJ. Mullen, D. Hildick-Smith, JV. De Giovanni JV, C. Duke C, WS. Hillis, WL. Morrison, C.Jux . BioSTAR Evaluation STudy (BEST): a prospective, multicenter, phase I clinical trial to evaluate the feasibility, efficacy, and safety of the BioSTAR bioabsorbable septal repair implant for the closure of atrial-level shunts. Circulation, 2006;114(18) : 1962-7.		
Type de l'étude	Série de cas prospective – Etude de faisabilité de phase I		
Date et durée de l'étude	A partir de juillet 2005 (durée d'inclusion Juillet 2005 – Novembre 2005)		
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité et la sécurité de l'implantation du BIOSTAR pour la fermeture des communications inter-auriculaires (de type Foramen Ovale perméable et défaut du septum auriculaire).		
METHODE			
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - >18 ans - Accident ischémique transitoire, accident de décompression hyperbare - Platypnée orthodéoxie - Déficit septal atrial localisé avec dilatation du cœur droit 		
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - cardiopathies congénitales - défaillances cardiaques acquises - système de fermeture préalable - désordres thrombolytiques - thrombocytopénie induite par l'héparine 		
Cadre et lieu de l'étude	6 centres au Royaume-Uni		
Produit étudié	Système de fermeture BIOSTAR		
Critère de jugement principal	<ul style="list-style-type: none"> • Succès sans fuite résiduelle (c'est à dire absence de shunt résiduel) à 6 mois mesurée par échographie transthoracique 		
Critères de jugement secondaire	<ul style="list-style-type: none"> • Pose avec succès (dispositif correctement introduit, délivré et déployé sur le site prévu) mesurée par échographie transthoracique et transoesophagienne • Pose avec succès sans survenue d'événements indésirables (décès, hémorragies majeures, thrombo-embolismes, déplacement du dispositif, recours à une seconde intervention, réaction immunitaire à l'implant (protéine C réactive, vitesse de sédimentation des erythrocytes), thrombus lié à l'implant 		
Taille de l'échantillon	N=68 patients		
Méthode de randomisation et d'analyse des résultats	Non applicable et Non renseignée		
RESULTATS			
Nombre de sujets analysés	58 patients analysés 56 patients retournés à domicile <i>Raisons de l'exclusion de l'analyse : sans shunt par échographie (4), infection (2), FOP non fermés (3), shunt trop large pour le dispositif (2), perdu de vue (1).</i>		
Durée du suivi	6 mois		
Caractéristiques des patients	Âge (ans)	46±8	
	Hommes	23 / 58	
	Origine de la défaillance	FOP	54 / 58
		Septum auriculaire	4 / 58
	Taille de la défaillance (mm)	8,4±3,1	
	Anévrisme auriculaire (≥ 15 mm)	18 / 58	
	Indications	Arrêt ischémique transitoire	50 / 58
		Hémodynamique	4 / 58
Accident de décompression		4 / 58	
Platypnée orthodéoxie		0	
Traitements concomitants	Aspirine et clopidrogel, 300mg Puis 75 mg et héparine iv (100 UI/kg)		

Résultats inhérents au critère de jugement principal	Succès sans shunt résiduel	30 jours* 6 mois	48 / 52 54 / 56
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Pose avec succès (introduction et déploiement correct)		57 / 59
	Pose avec succès sans survenue d'effets indésirables graves (décès, thrombus, hémorragies majeures, ré-intervention)		57 / 58
Effets indésirables	Explantation	6 mois	0
	Arythmie atriale transitoire	Pose	5 / ? (dont 1 cardioversion) ayant des facteurs prédisposant à une arythmie (âge, anévrisme auriculaire)
	Shunt additionnel pulmonaire	6 mois	1 / 56
	Taux de protéine C réactive (mg/l)	Pose (n=53) 6 mois (n=48)	1,3 (<0,1 – 11,2) 1,3 (0,2 – 13,9)
	Vitesse de sédimentation des érythrocytes (mm/h)	Pose (n=51) 6 mois (n=42)	5 (2 – 12) 5 (2 – 26)
Remarques sur la méthodologie	<ul style="list-style-type: none"> -faible nombre de patients -méthode de mesure précisée par un comité indépendant de 1 immunologiste et 2 cardiologues ou laboratoire indépendant pour les échographies - analyse <i>per protocole</i> des patients retournés à domicile ; données manquantes sur le devenir des autres -absence de données concernant le syndrome de platypnée orthodéoxie -durée de suivi courte -conflits d'intérêt majeurs des auteurs renseignés (actionnaires) et existants avec le fabricant 		

*recueil non prévu au protocole