

## AVIS SUR LES DISPOSITIFS MEDICAUX

# SYMPPLICITY SPYRAL

## Cathéter de dénervation rénale

Prise en charge transitoire au titre de l'article L.165-1-5 du code de la sécurité sociale

**Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 21 juin 2022**

Date d'accusé réception de la demande complète par les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale : 13 mai 2022

Faisant suite à l'examen en séance du 7 juin 2022, la CNEDiMTS a adopté le présent avis le 21 juin 2022.

**Demandeur /exploitant du produit :** MEDTRONICS S.A.S. (France)

**Fabricant :** MEDTRONIC, INC. (États-Unis)

**SYMPPLICITY SPYRAL – Référence :** RDN016

### L'essentiel

Au regard des critères d'éligibilité prévus du 1° au 5° du I de l'article R.165-90 du code de la sécurité sociale, la CNEDiMTS estime que le cathéter SYMPPLICITY SPYRAL est **éligible** à la prise en charge transitoire dans l'indication retenue suivante :

**Patients hypertendus non contrôlés malgré un traitement bien conduit incluant au moins une quadrithérapie antihypertensive selon les recommandations en vigueur et en l'absence d'hypertension artérielle secondaire identifiée.**

### Actes associés

Aucun acte spécifique associé à l'utilisation du cathéter SYMPPLICITY SPYRAL n'est décrit dans la Classification Commune des Actes Médicaux.

Le libellé retenu pour l'acte de dénervation rénale est le suivant :

**Ablation des fibres nerveuses afférentes et efférentes rénales par technique endovasculaire.**

## Recommandation de la CNEDiMTS

La CNEDiMTS recommande que l'indication d'utilisation du cathéter SYMPPLICITY SPYRAL soit validée, sans être obligatoirement réalisée, par des Centres d'Excellence en hypertension artérielle qui se répartissent sur tout le territoire en France et qui sont passés par le processus de validation de la Société Européenne d'Hypertension (ESH *Excellence Centres* et *Partner blood Pressure Clinics*).

# 1. Objet de la demande

## 1.1 Modèles et références

Modèle	Référence
SYMPPLICITY SPYRAL	RDN016

## 1.2 Conditionnement

Unitaire, stérile.

Le cathéter est contenu dans une configuration à double plateau.

Le générateur, la télécommande, le câble DVI-D ainsi que la pédale et le chariot optionnels ne sont pas stériles et sont réutilisables. Ces articles sont fournis séparément du cathéter.

## 1.3 Indications revendiquées par le demandeur

La demande de prise en charge transitoire concerne les indications suivantes :

« Patients hypertendus non contrôlés malgré un traitement bien conduit incluant au moins une quadri-thérapie antihypertensive selon les recommandations en vigueur. »

# 2. Caractéristiques du produit

## 2.1 Marquage CE

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

## 2.2 Description du dispositif

### ➔ Caractéristiques techniques

Le système de dénervation rénale SYMPPLICITY SPYRAL se compose :

- d'un cathéter de radiofréquence (SYMPPLICITY SPYRAL) ;
- d'un générateur de radiofréquence (SYMPPLICITY G3).

Le cathéter SYMPPLICITY SPYRAL a une longueur utile de 117 cm et comporte quatre électrodes distales en or (radio-opaques). Il est destiné à être utilisé avec le générateur radiofréquence SYMPPLICITY G3. Le cathéter se connecte au générateur au moyen du câble intégré relié à la poignée du cathéter. Le cathéter requiert l'utilisation d'un fil-guide de 0,36 mm (0,014 po) pour sa mise en place. Le cathéter peut être compatible avec un cathéter-guide 6 Fr.

Dans la configuration droite, la distance entre les électrodes est de 6,5 mm. Les électrodes sont déployées selon une forme (hélicoïdale) en spirale en rétractant partiellement le fil-guide en direction proximale par rapport à la section en spirale du cathéter.

Le cathéter est conçu pour être inséré dans des vaisseaux dont les diamètres sont compris entre 3 et 8 mm. La longueur de traitement (la distance entre les électrodes 1 et 4) du cathéter change selon le diamètre du vaisseau, comme le montre le tableau ci-dessous :

Longueur de traitement : Distance entre les électrodes 1 et 4 en fonction du diamètre déployé	
Diamètre du vaisseau (mm)	Longueur de traitement (mm)
3	21
4	20
5	20
6	19
7	18
8	17

Une électrode dispersive standard (également appelée électrode neutre, électrode de retour ou électrode terre) doit en outre être placée sur le patient et connectée au générateur pour que la thérapie puisse être administrée.

#### ➔ Mode d'action du produit

La dénervation rénale est une intervention qui consiste à interrompre l'activité des nerfs sympathiques situés au niveau des artères rénales. Le cathéter SYMPLICITY SPYRAL est introduit par l'artère fémorale et avancé jusque dans les artères rénales (intervention bilatérale). Une fois en place, les 4 électrodes sont activées via le générateur SYMPLICITY G3 et délivrent un courant de radiofréquence dont l'effet est de détruire les fibres nerveuses sympathiques qui cheminent dans l'adventice de l'artère via un mécanisme de génération de chaleur.

Pendant la procédure de dénervation rénale, le générateur SYMPLICITY G3 délivre l'énergie de radiofréquence nécessaire. Le générateur SYMPLICITY G3 contrôle en temps réel la température et le retour d'impédance, afin de pouvoir adapter la puissance délivrée à chaque électrode ou aux quatre à la fois. La puissance de radiofréquence maximale est de 6,5 W par électrode, soit 26 W au total, et le générateur délivre de l'énergie si l'impédance mesurée est  $\geq 175$  ohms et  $< 1200$  ohms.

#### ➔ Description des modalités d'élimination en fin de vie ou d'utilisation

Le cathéter SYMPLICITY SPYRAL est un dispositif à usage unique. Après utilisation, les cathéters peuvent être collectés dans des boîtes à élimination des déchets d'activités de soins à risques infectieux (DASRI) afin d'être éliminés selon les réglementations environnementales spécifiques aux DASRI.

#### ➔ Modalités d'utilisation et de prescription proposées par le demandeur

Le patient doit présenter une hypertension artérielle non-contrôlée après avis multidisciplinaire. Les causes d'hypertension secondaire doivent avoir été recherchées et exclues.

## 2.3 Description des actes ou prestations associés

Il n'existe aujourd'hui aucun acte spécifique inscrit sur la classification commune des actes médicaux (CCAM).

Cet acte associé est spécifique de l'utilisation du système SYMPLICITY SPYRAL.

Le libellé proposé pour l'acte de dénervation rénale est le suivant : « **Ablation des fibres nerveuses afférentes et efférentes rénales par technique endovasculaire.** ».

## Description du plateau technique et de l'environnement nécessaire

Cet acte thérapeutique est une procédure interventionnelle réalisée au niveau des artères rénales de façon bilatérale (systématiquement) et séquentielle.

L'acte de dénervation rénale est effectué au cours d'une hospitalisation. La procédure de dénervation rénale est réalisée en une seule intervention qui ne nécessite pas d'être répétée.

La procédure est réalisée sous anesthésie générale compte-tenu de la douleur qui lui est associée.

L'acte ne peut être réalisé chez l'enfant (âge < 18 ans).

Un plateau technique adapté devra comprendre une salle d'angiographie permettant une bonne visualisation des deux néphrogrammes en angiographie globale et une radioscopie de haute qualité (l'utilisation d'un arceau de bloc opératoire n'est pas adaptée pour cette intervention).

En cas de complication vasculaire pendant la procédure (dissection), il est nécessaire de disposer en salle de cathétérisme ou d'angiographie du matériel spécifique permettant la pose en urgence de stent(s) de calibre adapté à l'artère rénale.

## Description du geste technique

Le geste de dénervation rénale est réalisé par un radiologue interventionnel ou un cardiologue interventionnel ayant l'expérience de ce type d'interventions au niveau des artères rénales (ex : angioplasties rénales, cathétérismes rénaux).

La procédure est réalisée sous anticoagulation efficace et après avoir injecté des dérivés nitrés dans chaque artère rénale.

Après anesthésie, une ponction de l'artère fémorale (le plus souvent) permet l'introduction d'un désilet artériel. Une artériographie non sélective est d'abord réalisée pour visualiser l'ensemble des artères rénales, y compris les artères polaires. Le diamètre des vaisseaux traités doit être compris entre 3 et 8 mm.

Une électrode dispersive doit être placée sur la cuisse ou sur toute autre zone non osseuse du corps, en dehors du champ de vision angiographique.

Le cathéter porteur est ensuite introduit dans les artères rénales principales sous contrôle radiologique, avec injection d'un produit de contraste permettant de visualiser celles-ci. Une fois les artères rénales repérées, le cathéter porteur du système spécifique est positionné dans l'artère rénale. Avant d'appliquer le traitement, le contact du cathéter avec la paroi doit être évalué par le médecin et validé avec les deux conditions suivantes remplies :

- Le déploiement de l'extrémité distale semble adéquat lorsqu'observé sous angiographie ;
- Les valeurs d'impédance de chaque électrode sont stables sur au moins un cycle respiratoire.

Le générateur délivre alors de l'énergie pour une durée cible de 60 secondes à l'aide d'un algorithme automatisé et interrompt la délivrance d'énergie lorsque le traitement est terminé après 60 secondes.

Après avoir traité l'artère rénale droite et l'artère rénale gauche lors d'une même procédure, de façon séquentielle, le matériel est retiré. Un système de fermeture artérielle pourra être utilisé pour réduire le risque de complication hémorragique.

La durée de la procédure est généralement d'une heure au total pour les deux artères rénales.

Une imagerie des reins, des artères rénales droite et gauche après la dénervation rénale sera réalisée pour vérifier l'absence de dissection ou de complications emboliques rénales. Une surveillance de la fonction rénale doit être également réalisée.

## Formation

La dénervation rénale est une intervention invasive pouvant présenter des risques de complications procédurales. Une formation est nécessaire pour la réalisation des premiers cas et l'apprentissage de l'utilisation du matériel spécifique : connaissance des principes techniques, des applications cliniques et des risques associés aux techniques d'accès vasculaire et au cathétérisme transluminal percutané dans les artères rénales.

### 3. Appréciation des conditions d'éligibilité mentionnées du 1° au 5° du I de l'article R165-90

#### 1° Le produit est-il destiné à traiter une maladie grave ou rare ou à compenser un handicap ?

Le cathéter SYMPPLICITY SPYRAL est destiné à la prise en charge de patients hypertendus non contrôlés malgré un traitement bien conduit incluant au moins une quadrithérapie antihypertensive selon les recommandations en vigueur et en l'absence d'hypertension artérielle secondaire.

L'hypertension artérielle (HTA) est une maladie chronique et constitue le facteur de risque cardiovasculaire le plus fréquent et en constante augmentation compte tenu de l'accroissement de l'âge de la population. L'OMS a défini l'HTA comme un facteur de risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique et hémorragique, d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance rénale chronique, de déclin cognitif et de décès. L'HTA est responsable d'au moins 45% des décès par maladies cardiaques et de 51% des décès par accidents vasculaires cérébraux<sup>1</sup>.

Dans son rapport de 2016 concernant la prise en charge de l'HTA<sup>2</sup>, la HAS précisait que l'HTA était l'un des principaux facteurs de risque vasculaire du fait de la relation entre une pression artérielle élevée et le risque de complications cardio-vasculaires et rénales. De plus, selon les recommandations de l'*European society of cardiology* (ESC)<sup>3</sup>, plus la tension artérielle est élevée et plus les risques d'AVC, de cardiopathie ischémique, d'artériopathie des membres inférieurs, d'insuffisance cardiaque et d'insuffisance rénale chronique s'accroissent. Cette relation est linéaire et existe dès 110-115 mmHg pour la pression artérielle systolique (PAS) et 70-75 mmHg pour la pression artérielle diastolique (PAD), quels que soient l'âge et l'origine ethnique.

Les recommandations de l'ESC soulignent également que la PA est finalement peu contrôlée même chez les patients considérés comme à haut risque d'événements cardiovasculaires. Parallèlement, les recommandations de l'ESC en 2018<sup>4</sup> précisent que les patients présentant une hypertension résistante ont un risque plus important de développer des lésions d'organes cibles (liées à HTA), d'insuffisance rénale chronique et d'événements cardiovasculaires.

En France, selon les résultats de l'enquête menée entre 2014 et 2016 issues de l'étude ESTEBAN, la prévalence de l'hypertension dans la population générale serait de l'ordre de 30,6%, soit environ 15 834 400 patients adultes (36,5% chez les hommes et 25,1% chez les femmes). Ainsi, environ 12 millions de personnes hypertendues seraient traitées en France (8,6 millions en 2000), et plus de 1 milliard de patients seraient diagnostiqués hypertendus dans le monde<sup>2</sup>. À ce titre, l'HTA constitue le premier motif de consultation en médecine générale dans le monde.

<sup>1</sup> World Health Organization. A global brief on Hypertension. Silent killer, global public health crisis. Geneva: WHO; 2013. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO\\_DCO\\_WHD\\_2013.2\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf?ua=1)

<sup>2</sup> Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Rapport d'élaboration. Septembre 2016. HAS.

<sup>3</sup> Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021 Sep 7;42(34):3227-3337.

<sup>4</sup> Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. ; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104.

Ces chiffres concordent avec les conclusions de l'ESC en 2018 qui estimait que la prévalence mondiale de l'hypertension était d'environ 1,13 milliard en 2015, avec une prévalence de plus de 150 millions en Europe centrale et orientale. La prévalence globale de l'hypertension chez les adultes serait d'environ 30 à 45%, avec une prévalence mondiale normalisée selon l'âge de 24 et 20% chez les hommes et les femmes, respectivement, en 2015.

Dans le cadre de l'hypertension artérielle résistante, l'ESC l'a défini dans ses recommandations de 2021 comme une tension artérielle non contrôlée malgré un traitement avec des doses optimales ou les mieux tolérées de trois médicaments ou plus, y compris un diurétique, et confirmée par la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) ou à domicile (HBPM : *Home Blood Pressure Monitoring*). La prévalence de l'hypertension résistante représenterait moins de 10% des patients hypertendus traités, soit environ 120 000 patients concernés en France.

Le cathéter SYMPLICITY SPYRAL est donc destiné à traiter des patients atteints d'hypertension artérielle non contrôlée, malgré un traitement bien conduit incluant au moins une quadrithérapie antihypertensive, qui est une **pathologie grave**. Cependant, en ce qui concerne la fréquence de l'hypertension artérielle, il s'agit d'une **pathologie non rare**.

## **2° Le produit est-il susceptible de répondre un besoin médical non ou mal couvert car il n'existe pas de comparateurs pertinents à ce produit, au regard des connaissances médicales avérées ?**

Dans l'indication revendiquée, il n'existe pas de comparateur pertinent au regard des connaissances médicales avérées car l'incrémentation de l'arsenal thérapeutique médicamenteux est mal codifiée et insuffisamment validée et les nouvelles options thérapeutiques interventionnelles ne justifient pas d'un niveau de preuve suffisant. L'ESC recommande en ce sens que l'utilisation de thérapies basées sur des dispositifs médicaux n'est pas recommandée pour le traitement de routine de l'HTA, sauf dans le cadre d'études cliniques randomisées, jusqu'à ce que de nouvelles preuves concernant leur sécurité et leur efficacité soient disponibles<sup>4</sup> (Recommandations Grade III).

Le cathéter SYMPLICITY SPYRAL répond à **un besoin médical mal couvert**.

## **3° La mise en œuvre du traitement est-elle fortement susceptible d'apporter une amélioration significative de l'état de santé ou de la compensation du handicap des patients ?**

Dans le cadre de l'utilisation du cathéter SYMPLICITY SPYRAL, il existe une présomption d'amélioration légère à modérée de l'état de santé des patients présentant une hypertension artérielle résistante malgré une quadrithérapie bien conduite au regard des données disponibles. En effet, 3 études contrôlées randomisées et un registre observationnel ont été fournis et les données tendent à montrer un intérêt clinique du cathéter SYMPLICITY SPYRAL dans la réduction de la pression artérielle systolique. Concernant l'efficacité propre du cathéter SYMPLICITY SPYRAL, l'étude SPYRAL HTN-OFF MED<sup>5,6</sup> montre une réduction moyenne de la PAS de -4,7 mmHg chez les 104 patients traités par dénervation

<sup>5</sup> Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2017;390(10108):2160-2170.

<sup>6</sup> Böhm M, Kario K, Kandzari DE, et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10234):1444-1451.



rénale à 3 mois de suivi, en l'absence de traitement antihypertensif, avec une différence moyenne de PAS de -4 mmHg par rapport au groupe contrôle.

Dans un second temps, l'étude DENERHTN<sup>7,8</sup> et le registre GSR<sup>9,10,11</sup> montrent une réduction de la PAS de respectivement -15,8 mmHg et -7,5 mmHg, sur 6 mois, chez des patients présentant une HTA résistante malgré au minimum une trithérapie résistante antihypertensive et traités par un cathéter dénervation rénale. Néanmoins, les résultats ne sont pas spécifiques du cathéter SYMPPLICITY SPYRAL puisqu'ils intègrent également la génération précédente du cathéter (SYMPPLICITY FLEX) sans possibilité d'individualiser les résultats.

Enfin, dans l'étude SPYRAL HTN-ON MED<sup>12,13</sup>, les résultats sont spécifiques du cathéter SYMPPLICITY SPYRAL et montrent une réduction moyenne de la PAS de -9 mmHg chez 36 patients traités par dénervation rénale avec une prescription de 3 traitements antihypertensifs en moyenne. Il s'agit de résultats intermédiaires nécessitant des données plus approfondies pour pouvoir conclure.

Néanmoins, compte-tenu de cet impact tensionnel modeste et de l'absence de données sur les critères de morbi-mortalité ainsi que sur le long terme, la dénervation rénale ne peut correspondre qu'à un traitement d'appoint venant en complément d'une thérapie déjà bien conduite et impliquant des classes thérapeutiques dont le bénéfice pronostique est établi.

La mise en œuvre de SYMPPLICITY SPYRAL est fortement susceptible d'apporter une amélioration **significative** de l'état de santé des patients.

#### **4° Le produit est-il susceptible d'être innovant, notamment parce qu'il présente un caractère de nouveauté autre qu'une simple évolution technique au regard des technologies de santé utilisées dans l'indication revendiquée ?**

Plusieurs thérapies basées sur l'utilisation de dispositifs médicaux existent dans le cadre de la prise en charge de l'hypertension artérielle résistante comme la stimulation du barorécepteur carotidien, la création d'une fistule artérioveineuse, la résection chirurgicale du corps carotidien ou encore la dénervation rénale. Néanmoins, à ce jour, aucun traitement concernant la prise en charge de l'HTA résistante à une quadrithérapie médicamenteuse bien conduite n'est admis au remboursement, en France.

Le cathéter **SYMPPLICITY SPYRAL** présente un **caractère de nouveauté** autre qu'une simple évolution technique.

<sup>7</sup> Azizi M, Sapoval M, Gosse P, et al. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9981):1957-1965.

<sup>8</sup> Azizi M, Pereira H, Hamdidouche I, et al. Adherence to Antihypertensive Treatment and the Blood Pressure-Lowering Effects of Renal Denervation in the Renal Denervation for Hypertension (DENERHTN) Trial. *Circulation*. 2016;134(12):847-857.

<sup>9</sup> Böhm M, Mahfoud F, Ukena C, et al. First report of the Global SYMPPLICITY Registry on the effect of renal artery denervation in patients with uncontrolled hypertension. *Hypertension*. 2015;65(4):766-774.

<sup>10</sup> Mahfoud F, Böhm M, Schmieder R, et al. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPPLICITY Registry. *Eur Heart J*. 2019;40(42):3474-3482.

<sup>11</sup> Mahfoud F, Mancia G, Schmieder R, et al. Renal Denervation in High-Risk Patients With Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(23):2879-2888.

<sup>12</sup> Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet*. 2018;391(10137):2346-2355.

<sup>13</sup> Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, et al. Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (SPYRAL HTN-ON MED): a randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2022;399(10333):1401-1410.



## 5° Le produit et la prestation sont-ils susceptibles, au vu des résultats des études cliniques, de présenter une efficacité cliniquement pertinente et un effet important au regard desquels leurs effets indésirables sont acceptables ?

Les études cliniques disponibles, qui tendent à montrer une réduction à court terme de la pression artérielle systolique par MAPA se situant entre 5-7 mmHg par rapport à un groupe contrôle, établissent que l'utilisation de cathéter SYMPPLICITY SPYRAL est susceptible d'apporter une efficacité cliniquement pertinente et un effet important.

Concernant les données de sécurité disponibles, chaque étude a recueilli et décrit les événements indésirables liés à l'utilisation du cathéter SYMPPLICITY SPYRAL. Le nombre total d'événements rapportés dans les essais randomisés est inférieur à 5 et correspond à des cas d'hématomes, de crises hypertensives ou de douleurs lombaires. Dans le registre GSR, un nombre plus important d'événements indésirables est rapporté avec principalement des cas de décès (n=99), d'AVC (n=79) ou de crises hypertensives (n=55). Néanmoins, ces événements n'ont pas été décrits comme étant directement liés à la procédure de dénervation rénale ou cathéter.

En conséquence, l'utilisation du cathéter SYMPPLICITY SPYRAL est susceptible d'apporter une efficacité cliniquement pertinente et **un effet important au regard desquels ses effets indésirables sont acceptables**.

### Conclusion sur l'éligibilité du produit

En conséquence, au regard des critères d'éligibilité prévus du 1° au 5° du I de l'article R. 165-90 du code de la sécurité sociale, la CNEDiMTS estime que le cathéter SYMPPLICITY SPYRAL est éligible à la prise en charge transitoire dans l'indication suivante :

**Patients hypertendus non contrôlés malgré un traitement bien conduit incluant au moins une quadrithérapie antihypertensive selon les recommandations en vigueur et en l'absence d'hypertension artérielle secondaire identifiée.**

### Recommandations de la CNEDiMTS

La CNEDiMTS recommande que l'indication d'utilisation du cathéter SYMPPLICITY SPYRAL soit validée, sans être obligatoirement réalisée, par des Centres d'Excellence en hypertension artérielle qui se répartissent sur tout le territoire en France et qui sont passés par le processus de validation de la Société Européenne d'Hypertension (ESH *Excellence Centres* et Partner *Blood Pressure Clinics*).