

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MÉDICAUX****SYMPPLICITY SPYRAL****Cathéter de dénervation rénale****Inscription****Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 7 novembre 2023**

Faisant suite à l'examen du 24 octobre 2023, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 7 novembre 2023.

Demandeur : MEDTRONIC S.A.S. (France)

Fabricant : MEDTRONIC, INC. (États-Unis)

Cathéter multi-électrodes SYMPPLICITY SPYRAL, référence RDN016

L'essentiel

Indications retenues	<p>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.</p> <p>L'indication d'utilisation du cathéter SYMPPLICITY SPYRAL doit être 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 (<i>ESH Excellence Centres et Partner blood Pressure Clinics</i>).</p>
Service attendu (SA)	Suffisant
Comparateur(s) retenu(s)	Absence d'alternative thérapeutique
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA de niveau III
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans
Données analysées	<p>Par rapport à l'avis de la Commission du 21/06/2023, de nouvelles données cliniques concernant SYMPPLICITY SPYRAL ont été analysées :</p> <p>Données non spécifiques :</p>

- La méta-analyse de Yang et al. (2022) évaluant l'efficacité antihypertensive de la dénervation rénale intravasculaire chez des 1 297 patients ayant une hypertension essentielle ;
- La méta-analyse de Townsend et al. (2020) évaluant les événements indésirables au niveau de l'artère rénale après dénervation rénale chez 5 769 patients ;
- Les résultats à long terme (Bhatt et al.) de l'étude contrôlée randomisée SYMPLICITY HTN-3 évaluant l'efficacité et la sécurité du cathéter SYMPLICITY FLEX chez des 535 patients avec une HTA résistante à une trithérapie ou plus ;
- Les résultats du registre Global SYMPLICITY Registry (GSR) évaluant la sécurité et l'efficacité à long terme de la dénervation rénale, en condition de vie réelle, avec :
 - La publication de Schmieder et al. (2022) rapportant des données de 2 651 patients dont 1 821 avec une HTA résistante sur une durée de suivi de 36 mois, en fonction de 4 groupes de patients à haut risque ;
 - La publication de Mahfoud et al. (2022) évaluant la sécurité et l'efficacité de la dénervation rénale notamment l'impact sur le temps passé dans la marge thérapeutique cible et son association sur la survenue d'évènements cardiovasculaires chez 3 077 patients sur une durée de suivi ≥ 2 ans.

Données spécifiques :

- La publication de Kario et al. (2023), issue de l'étude contrôlée, randomisée SPYRAL HTN-ON MED, reposant sur une analyse en sous-groupe des variations de la PA matinale et nocturne, à 36 mois de suivi, chez 80 patients avec 1 à 3 médicaments antihypertenseurs à doses stables.

Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

– Spécifications techniques

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

– Modalités de prescription et d'utilisation

Celles mentionnées au [chapitre 5.2](#).

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

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations avec notamment la transmission des résultats des études Global SYMPLICITY Registry (GSR) DEFINE et SPYRAL AFFIRM.

Population cible

La population cible ne peut être estimée en raison de l'absence de données épidémiologiques spécifiques à l'indication retenue. En se basant sur les données cliniques actuellement disponibles, la population cible totale des patients éligibles à une procédure de dénervation rénale serait au maximum de 68 000 patients.

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et références	4
1.3 Conditionnement	4
1.4 Revendications du demandeur	4
2. Historique du remboursement	4
3. Caractéristiques du produit	5
3.1 Marquage CE	5
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	6
3.4 Acte et prestations associés	6
4. Service attendu (SA)	8
4.1 Intérêt du produit	8
4.2 Intérêt de santé publique	20
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	22
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	22
5.1 Spécifications techniques minimales	22
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	22
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	23
6.1 Comparateur retenu	23
6.2 Niveau d'ASA	24
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	24
8. Durée d'inscription proposée	24
9. Population cible	24

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – novembre 2023

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

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

1.2 Modèles et références

Modèle	Référence
SYMPPLICITY SPYRAL - Cathéter multi-électrodes	RDN016

1.3 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 fournis stériles et sont réutilisables. Ces articles sont fournis séparément du cathéter.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande d'inscription concerne 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.* »

1.4.2 Comparateur revendiqué

Le comparateur revendiqué par le demandeur est « *l'absence d'alternative thérapeutique* ».

1.4.3 ASA revendiquée

Le demandeur revendique une Amélioration du Service Attendu de niveau II (importante) par rapport à l'absence d'alternative thérapeutique.

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR pour le dispositif SYMPPLICITY SPYRAL.

Le dispositif SYMPPLICITY SPYRAL a été évalué pour la première fois par la Commission en 2022 dans le cadre d'une demande de prise en charge transitoire au titre de l'article L.165-1-5 du code de la sécurité sociale (CSS). Un avis favorable¹ a été octroyé par la Commission concernant l'éligibilité du cathéter de dénervation rénale SYMPPLICITY SPYRAL au regard des critères d'éligibilité prévus du 1° au 5° du I de l'article R.165-90 du CSS.

¹ Avis de la Commission du 21/06/2022 relatif à SYMPPLICITY SPYRAL, Cathéter de dénervation rénale. HAS ; 2022.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_657485/avis-rapports?cid=c_657485

Sa prise en charge transitoire par l'Assurance Maladie, en application de l'article L. 165-1-5 du code de la sécurité sociale, fait suite à l'arrêté² du 12/12/2022 (Journal officiel du 17/12/2022).

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

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

3.2 Description

Le système de dénervation rénale SYMPLICITY SPYRAL se compose :

- d'un cathéter de radiofréquence (SYMPLICITY SPYRAL),
- d'un générateur de radiofréquence (SYMPLICITY G3).

Le cathéter SYMPLICITY 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 de dénervation rénale SYMPLICITY 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	Longueur de traitement
3 mm	21 mm
4 mm	20 mm
5 mm	20 mm
6 mm	19 mm
7 mm	18 mm
8 mm	17 mm

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

² Arrêté du 14 décembre 2022 relatif à la prise en charge transitoire de certains produits et prestations en application de l'article L. 165-1-5 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 17/12/2022. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 10/10/2022]

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 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 ≥ 175 ohms et < 1200 ohms.

3.3 Fonctions assurées

La dénervation rénale, en interrompant la communication entre le rein et le système sympathique central, par la réalisation de lésions au niveau des fibres sympathiques afférentes et efférentes rénales, est destinée à diminuer l'activité du système nerveux sympathique avec comme conséquence la réduction de la pression artérielle.

3.4 Acte et prestations associés

Il n'existe, aujourd'hui, aucun acte spécifique inscrit sur la classification commune des actes médicaux (CCAM). En l'absence d'acte décrit à la CCAM, une note d'information interministérielle³ a précisé les modalités pratiques de mise en œuvre du codage de l'acte associé à l'utilisation du cathéter de dénervation rénale SYMPLICITY SPYRAL par les établissements de santé pour la période de la prise en charge transitoire. Sa description est la suivante :

Code	Libellé
AJNF800-01	Dénervation rénale par radiofréquence, par voie vasculaire transcutanée

Le libellé proposé pour l'acte de dénervation rénale est le suivant : « **Dénervation rénale par radiofréquence, par voie vasculaire transcutanée** ».

– 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. Cette hospitalisation prévoit une nuit de séjour. La procédure de dénervation rénale est réalisée en une seule intervention qui ne nécessite pas d'être répétée.

La procédure endovasculaire est réalisée sous anesthésie qui est, dans la plupart des cas, une anesthésie générale.

L'acte ne peut être réalisé chez les patients de moins de 18 ans.

³ Note d'information interministérielle n° DGOS/PF2/DSS/1C/2022/202 du 14 décembre 2022 relative aux modalités de codage, à titre transitoire, de l'acte associé à l'utilisation du cathéter de dénervation rénale SYMPLICITY SPYRAL pris en charge transitoirement en application de l'article I. 165-1-5 du code de la sécurité sociale, publié au Bulletin Officiel n° 2022/26 du 30 décembre 2022 <https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2022/2022.26.sante.pdf#page=92> [consulté le 10/10/2023]

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).

La salle d'angiographie doit être située dans un environnement permettant une prise en charge de la sédation/analgésie par un anesthésiste.

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

– Description du geste technique

Le geste de dénervation rénale est réalisé par un radiologue 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.

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.

Après anesthésie, une ponction de l'artère fémorale (le plus souvent) permet l'introduction d'un désilet artériel. 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 au cathéter et interrompt la délivrance d'énergie lorsque le traitement est terminé.

Après avoir traité chaque artère rénale (droite et gauche), le matériel est retiré. Un système de fermeture artériel pourra être utilisé pour réduire le risque de complication hémorragique.

La durée de la procédure est généralement d'une heure.

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.

Formation

La dénervation rénale est une intervention mini-invasive pouvant présenter des risques de complications procédurales. Une formation est nécessaire pour la réalisation des premiers cas et l'apprentissage à l'utilisation du matériel spécifique.

L'acte de dénervation rénale est effectué par des cardiologues interventionnels ou des radiologues interventionnels.

4. Service attendu (SA)

4.1 Intérêt du produit

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

4.1.1.1 Rappel de l'avis précédemment émis par la commission

Dans son avis du 21/06/2022¹, la Commission s'est prononcée pour un avis favorable concernant l'éligibilité du cathéter de dénervation rénale SYMPLICITY SPYRAL au regard des critères d'éligibilité prévus du 1° au 5° du I de l'article R.165-90 du CSS, sur la base des éléments suivants :

- Une étude contrôlée, randomisée, multicentrique, non spécifique (DENERHTN) évaluant la variation moyenne de la PAS ambulatoire chez 106 patients hypertendus résistants malgré un traitement avec au moins 3 médicaments antihypertenseurs, à 6 mois de suivi ;
- Une étude contrôlée, randomisée, multicentrique, spécifique (SPYRAL HTN-OFF MED) évaluant la variation de la PAS à 3 mois de suivi et le nombre d'événements indésirables majeurs à 1 mois de suivi chez 331 patients hypertendus, sans traitement antihypertenseur ;
- Les données intermédiaires pour 80 patients hypertendus non contrôlés malgré 1, 2 ou 3 médicaments antihypertenseurs, d'une étude contrôlée, randomisée, multicentrique, spécifique (SPYRAL HTN-ON MED) évaluant la variation de la PAS à 6 mois de suivi et le nombre d'événements indésirables majeurs à 1 mois de suivi ;
- Un registre prospectif, observationnel, multicentrique (*Registre Global SYMPLICITY Registry*) rapportant des données jusqu'à 3 ans de suivi avec un total de 2652 patients hypertendus non contrôlés malgré un traitement médicamenteux inclus à travers 196 centres dans le monde.

4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

Les éléments de preuve non spécifiques fournis par le demandeur sont les suivants :

- Une méta-analyse (Yang et al.⁴ ; 2022) évaluant l'efficacité antihypertensive de la dénervation rénale intravasculaire chez des patients ayant une hypertension essentielle ;
- Une méta-analyse (Townsend et al.⁵ ; 2020) évaluant les événements indésirables au niveau de l'artère rénale après dénervation rénale ;
- Les résultats à long terme (Bhatt et al.⁶) de l'étude contrôlée randomisée SYMPLICITY HTN-3 évaluant l'efficacité et la sécurité du cathéter SYMPLICITY FLEX (version antérieure) chez des patients avec une HTA résistante à une trithérapie ou plus ;
- Les résultats du registre *Global SYMPLICITY Registry* (GSR) évaluant la sécurité et l'efficacité à long terme de la dénervation rénale (cathéters SYMPLICITY SPYRAL et SYMPLICITY FLEX), en condition de vie réelle avec 6 publications fournies :

⁴ Yang X, Liu H, Chen S, Dong P, Zhao D. Intravascular Renal Denervation Reduces Ambulatory and Office Blood Pressure in Patients with Essential Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized Sham-Controlled Trials. *Kidney Blood Press Res.* 2022;47(6):363-374.

⁵ Townsend RR, Walton A, Hettrick DA, et al. Review and meta-analysis of renal artery damage following percutaneous renal denervation with radiofrequency renal artery ablation. *EuroIntervention.* 2020;16(1):89-96. doi:10.4244/EIJ-D-19-00902

⁶ Bhatt DL, Vaduganathan M, Kandzari DE, et al. Long-term outcomes after catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: final follow-up of the randomised SYMPLICITY HTN-3 Trial. *Lancet.* 2022;400(10361):1405-1416.

- La publication de Kindermann et al.⁷ (2017) rapporte des données de 934 patients sur une durée de suivi de 12 mois. Étant donné que des données plus récentes sont disponibles concernant les résultats issus du registre GSR, cette publication ne sera pas retenue ;
- Les publications de Mahfoud et al. (2019⁸ et 2020⁹) rapportent respectivement des données de 1742 et 2 466 patients sur une durée de suivi de 36 mois. Ces publications ont déjà fait l'objet d'une évaluation précédente¹ et ne seront donc pas de nouveau décrites ;
- La publication de Schmieder et al.¹⁰ (2022) rapporte des données de 2 651 patients dont 1 821 avec une HTA résistante sur une durée de suivi de 36 mois. Elle évalue les événements cliniques selon quatre groupes de patients à haut risque ;
- La publication de Mahfoud et al.¹¹ (2022) rapporte des données de 3 077 patients sur une durée de suivi ≥ 2 ans. Elle évalue la sécurité et l'efficacité de la dénervation rénale notamment l'impact sur le temps passé dans la marge thérapeutique cible et son association sur la survenue d'événements cardiovasculaires.
- La publication de Azizi et al.¹² (2015) issue de l'étude contrôlée randomisée DENERHTN évaluant l'efficacité, la sécurité et le rapport coût-efficacité de la dénervation rénale avec une version antérieure du cathéter SYMPLICITY SPYRAL (SYMPLICITY FLEX) associé à un traitement antihypertenseur standardisé, par rapport à un traitement antihypertenseur standardisé seul. Cette étude ayant déjà fait l'objet d'une évaluation précédente¹, elle ne sera donc pas de nouveau décrite.

Les études retenues sont décrites ci-dessous :

⁷ Kindermann I, Wedegärtner SM, Mahfoud F, et al. Improvement in health-related quality of life after renal sympathetic denervation in real-world hypertensive patients: 12-month outcomes in the Global SYMPLICITY Registry. *J Clin Hypertens*. 2017;19:833–839.

⁸ 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 SYMPLICITY Registry. *Eur Heart J*. 2019;40(42):3474-3482.

⁹ 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.

¹⁰ Schmieder RE, Mahfoud F, Mancia G, et al. Clinical Event Reductions in High-Risk Patients After Renal Denervation Projected from the Global SYMPLICITY Registry [published online ahead of print, 2022 Sep 4]. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2022;qcac056.

¹¹ Mahfoud F, Mancia G, Schmieder RE, et al. Cardiovascular Risk Reduction After Renal Denervation According to Time in Therapeutic Systolic Blood Pressure Range. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(20):1871-1880.

¹² 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.

Méta-analyses

Étude - Objectif	Méthodologie – Principaux critères d'inclusion – Critères de jugement	Principales caractéristiques des études	Résultats	Commentaires																																																								
<p>Yang et al.⁴ (2022)</p> <p>Évaluer l'impact de la dénervation rénale intravasculaire chez des patients avec une hypertension essentielle sur la pression artérielle et la taille de l'effet observé.</p>	<p>Méta-analyse</p> <p>Réalisation d'une revue systématique de la littérature via recommandations PRISMA (jusqu'à aout 2021).</p> <p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> – ECR (dénervation rénale vs. sham), – Ablation endovasculaire chez patients souffrant d'HTA essentielle, – Variation de la PA ambulatoire sur 24h ou au cabinet pour chaque groupe, – Données disponibles initiales comparables, – Méthode statistique décrite. <p>Critères de jugements :</p> <ul style="list-style-type: none"> – PA ambulatoire ou au cabinet chez les patients souffrant d'hypertension essentielle au cours du suivi ; – Incidence des événements indésirables liée à la dénervation rénale. 	<p>211 études identifiées → 8 études retenues (n = 1 297patients)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Études</th> <th>Méthodologie</th> <th>RDN*/ Sham (n)</th> <th>Durée (mois)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SYMPPLICITY HTN-3 (1)</td> <td>Multicentrique</td> <td>364/171</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Desch et al. (2)</td> <td>Monocentrique</td> <td>35/36</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Mathiassen et al. (3)</td> <td>Monocentrique</td> <td>36/33</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal (4)</td> <td>Multicentrique</td> <td>166/165</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>SPYRAL HTN-ON MED (5)</td> <td>Multicentrique</td> <td>38/42</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>RADIANCE HTN SOLO (6)</td> <td>Multicentrique</td> <td>74/72</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>RADIANCE HTN TRIO (7)</td> <td>Multicentrique</td> <td>69/67</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>REDUCE HTN: REINFORCE (8)</td> <td>Multicentrique</td> <td>34/17</td> <td>12</td> </tr> </tbody> </table> <p>* RDN : dénervation rénale</p> <p>Cathéters évalués au travers des études :</p> <ul style="list-style-type: none"> – SYMPPLICITY SPYRAL (études 4 et 5) – SYMPPLICITY FLEX (études 1, 2 et 3) – PARADISE (études 6 et 7) – VESSIX (étude 8) 	Études	Méthodologie	RDN*/ Sham (n)	Durée (mois)	SYMPPLICITY HTN-3 (1)	Multicentrique	364/171	6	Desch et al. (2)	Monocentrique	35/36	6	Mathiassen et al. (3)	Monocentrique	36/33	6	SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal (4)	Multicentrique	166/165	3	SPYRAL HTN-ON MED (5)	Multicentrique	38/42	6	RADIANCE HTN SOLO (6)	Multicentrique	74/72	2	RADIANCE HTN TRIO (7)	Multicentrique	69/67	2	REDUCE HTN: REINFORCE (8)	Multicentrique	34/17	12	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Critère</th> <th>I² (%)</th> <th>Δ moyenne, mmHg [IC_{95%}]</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mesure ambulatoire de la PAS (sur 24h)</td> <td>54%</td> <td>-3,02 [-4,95 ; -1,10]</td> <td>0,002</td> </tr> <tr> <td>Mesure ambulatoire de la PAD (sur 24h)</td> <td>37%</td> <td>-1,66 [-2,44 ; -0,88]</td> <td><0,0001</td> </tr> <tr> <td>Mesure au cabinet de la PAS</td> <td>51%</td> <td>-5,85 [-7,37 ; -4,34]</td> <td><0,0000 1</td> </tr> <tr> <td>Mesure au cabinet de la PAD</td> <td>46%</td> <td>-3,79 [-4,33 ; -3,25]</td> <td><0,0000 1</td> </tr> </tbody> </table> <p>Une analyse de sensibilité a été réalisée et les résultats de chaque méta-analyse sont restés significatifs après l'exclusion de chaque essai à tour de rôle.</p> <p>Une comparaison entre cathéters qualifiés de « 1ère génération » et de « 2ème génération » a été réalisée sans pouvoir distinguer chaque dispositif dans les groupes.</p> <p>Taux d'incidence des lésions de l'artère rénale post RDN</p> <p>Dix études (20 %) ont rapporté 26 cas de lésions de l'artère rénale (0,45 %), dont :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 19 cas de sténoses (0,33 %), – 7 cas de dissections (0,12 %). <p>Vingt-quatre des 26 cas de sténose ou de dissection ont donné lieu à l'implantation d'une endoprothèse (0,42 %), dont 1 cas avec 2 stents.</p>	Critère	I ² (%)	Δ moyenne, mmHg [IC _{95%}]	p	Mesure ambulatoire de la PAS (sur 24h)	54%	-3,02 [-4,95 ; -1,10]	0,002	Mesure ambulatoire de la PAD (sur 24h)	37%	-1,66 [-2,44 ; -0,88]	<0,0001	Mesure au cabinet de la PAS	51%	-5,85 [-7,37 ; -4,34]	<0,0000 1	Mesure au cabinet de la PAD	46%	-3,79 [-4,33 ; -3,25]	<0,0000 1	<p>Résultats montrant l'efficacité de la RDN sur la réduction de la PAS et la PAD (ambulatoire ou au cabinet) par rapport à un groupe contrôle</p> <p>Absence de données sur le long terme : durée moyenne pondérée de suivi de 5,4 ± 3,2 mois.</p> <p>Aucun résultat rapporté concernant l'incidence des EI.</p> <p>Présence d'hétérogénéité modérée (I²) dans les résultats rapportés.</p>
Études	Méthodologie	RDN*/ Sham (n)	Durée (mois)																																																									
SYMPPLICITY HTN-3 (1)	Multicentrique	364/171	6																																																									
Desch et al. (2)	Monocentrique	35/36	6																																																									
Mathiassen et al. (3)	Monocentrique	36/33	6																																																									
SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal (4)	Multicentrique	166/165	3																																																									
SPYRAL HTN-ON MED (5)	Multicentrique	38/42	6																																																									
RADIANCE HTN SOLO (6)	Multicentrique	74/72	2																																																									
RADIANCE HTN TRIO (7)	Multicentrique	69/67	2																																																									
REDUCE HTN: REINFORCE (8)	Multicentrique	34/17	12																																																									
Critère	I ² (%)	Δ moyenne, mmHg [IC _{95%}]	p																																																									
Mesure ambulatoire de la PAS (sur 24h)	54%	-3,02 [-4,95 ; -1,10]	0,002																																																									
Mesure ambulatoire de la PAD (sur 24h)	37%	-1,66 [-2,44 ; -0,88]	<0,0001																																																									
Mesure au cabinet de la PAS	51%	-5,85 [-7,37 ; -4,34]	<0,0000 1																																																									
Mesure au cabinet de la PAD	46%	-3,79 [-4,33 ; -3,25]	<0,0000 1																																																									
<p>Townsend et al.⁵ (2020)</p> <p>Évaluer les événements indésirables au niveau de l'artère rénale après dénervation rénale</p>	<p>Méta-analyse</p> <p>Critère d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Essais randomisés et non randomisés ou registres incluant les cathéters SYMPPLICITY FLEX et/ou SYMPPLICITY SPYRAL 	<p>Période de la revue systématique : janvier 2009 à janvier 2019.</p> <p>2 411 études identifiées → 50 études retenues (n = 5 769 patients)</p> <p>Durée médiane de suivi : 6 mois [1 ; 36 mois] soit 10 249 patients-année de suivi.</p>	<p>Taux d'incidence des lésions de l'artère rénale post RDN</p> <p>Dix études (20 %) ont rapporté 26 cas de lésions de l'artère rénale (0,45 %), dont :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 19 cas de sténoses (0,33 %), – 7 cas de dissections (0,12 %). <p>Vingt-quatre des 26 cas de sténose ou de dissection ont donné lieu à l'implantation d'une endoprothèse (0,42 %), dont 1 cas avec 2 stents.</p>	<p>Méta-analyse de faible qualité méthodologique avec une hétérogénéité des types d'études sélectionnées.</p> <p>Absence de données sur le long terme.</p>																																																								

Critères de jugement :

- Taux d'incidence de lésions de l'artère rénale post-dénervation rénale ;
- Évènements indésirables per- et post-opératoire.

Évènements indésirables per-et post-opératoires

11 cas individuels supplémentaires de sténose de l'artère rénale ont été signalés en post-opératoire.

Des endoprothèses ont été implantées chez 10 des 11 sujets, dont 2 cas où 2 stents ont été implantés. Le taux d'incidence annuel de pose d'endoprothèse rénale de 0,20 % par an (IC95% [0,12% ; 0,29 %] ; I²=0%).

Aucun cas de sténose ou de dissection n'a été rapporté concernant le système SYMPPLICITY SPYRAL parmi 15 rapports incluant 706 patients.

Un taux de complications liées au site d'accès à l'intervention de 1,4 % (82 patients sur 5 769) a été rapporté.

Potentiel biais de sélection avec imagerie de l'artère rénale chez les patients asymptomatiques pas toujours réalisée.

Études interventionnelles non spécifiques

Étude - Objectif	Méthodologie – Principaux critères d'inclusion – Critères de jugement	Principales caractéristiques des patients	Résultats	Commentaires																																																																																																				
<p><i>SYMPPLICITY HTN-3</i></p> <p>Bhatt et al.⁶ (2022)</p> <p>Évaluer la sécurité et l'efficacité du cathéter SIMPLICITY FLEX chez des patients avec une HTA non contrôlée, à 36 mois de suivi.</p>	<p>Étude contrôlée randomisée multicentrique, prospective, en simple aveugle.</p> <p>Randomisation 2 : 1</p> <p>Critères inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Âge 18 et ≤80 ans, – Traitement ≥ 3 antihypertenseurs ≠ (avec 1 diurétique) depuis au moins 6 mois – PAS au cabinet de ≥ 160 mmHg <p>Critères de jugement de l'analyse :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Différence de PA entre le groupe dénervation rénale et le groupe contrôle à 36 mois, – Taux d'évènements indésirables (mortalité toutes causes confondues, IR terminale, événement embolique, crises hypertensives ou nouvelle sténose de 	<p>Entre septembre 2011 et mai 2013 : 1 441 patients sélectionnés dont 535 inclus et randomisés :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 364 (68%) dans le groupe dénervation rénale – 171 (32%) dans le groupe contrôle <p>Après 6 mois, 101 (59%) patients du groupe contrôle ont reçu un acte de dénervation rénale (groupe cross-over) ; 70 (41%) patients n'ont pas changé de groupe.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Caractéristiques</th> <th>Groupe DNR (n=364)</th> <th>Groupe crossover (n=101)</th> <th>Groupe contrôle (n=70)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PAS au cabinet (mmHg), m±σ</td> <td>179,7 ± 16,1</td> <td>183,9 ± 19,1</td> <td>145,6 ± 24,6</td> </tr> <tr> <td>MAPA (mmHg), m±σ</td> <td>159,1 ± 13,2</td> <td>163,4 ± 15,7</td> <td>139,8 ± 14,8</td> </tr> <tr> <td>PAS au cabinet avant crossover (mmHg), m±σ</td> <td>96,5 ± 16,6</td> <td>101,7 ± 16,2</td> <td>82,9 ± 13,4</td> </tr> <tr> <td>MAPA avant crossover (mmHg), m±σ</td> <td>88,0 ± 14,0</td> <td>93,5 ± 13,5</td> <td>78,1 ± 11,0</td> </tr> <tr> <td>Age (ans), m±σ</td> <td>57,9 ± 10,4</td> <td>55,2 ± 10,7</td> <td>57,7 ± 11,8</td> </tr> <tr> <td>Femmes, n (%)</td> <td>149 (41%)</td> <td>38 (38%)</td> <td>23 (33%)</td> </tr> <tr> <td>Hommes, n (%)</td> <td>215 (59%)</td> <td>63 (62%)</td> <td>47 (67%)</td> </tr> <tr> <td>Nb antihypertenseurs à l'inclusion, m±σ</td> <td>4,9 ± 1,2</td> <td>5,0 ± 1,2</td> <td></td> </tr> <tr> <td>IRC, n (%)</td> <td>35 (10%)</td> <td>11 (11%)</td> <td>7 (10%)</td> </tr> <tr> <td>AVC, n (%)</td> <td>31 (9%)</td> <td>12 (12%)</td> <td>7 (10%)</td> </tr> <tr> <td>ATCD crises hypertensives, n (%)</td> <td>84 (23%)</td> <td>21 (21%)</td> <td>17 (24%)</td> </tr> <tr> <td>Traitement antihypertenseur > 10 ans, n (%)</td> <td>248 (68%)</td> <td>73 (72%)</td> <td>44 (63%)</td> </tr> </tbody> </table>	Caractéristiques	Groupe DNR (n=364)	Groupe crossover (n=101)	Groupe contrôle (n=70)	PAS au cabinet (mmHg), m±σ	179,7 ± 16,1	183,9 ± 19,1	145,6 ± 24,6	MAPA (mmHg), m±σ	159,1 ± 13,2	163,4 ± 15,7	139,8 ± 14,8	PAS au cabinet avant crossover (mmHg), m±σ	96,5 ± 16,6	101,7 ± 16,2	82,9 ± 13,4	MAPA avant crossover (mmHg), m±σ	88,0 ± 14,0	93,5 ± 13,5	78,1 ± 11,0	Age (ans), m±σ	57,9 ± 10,4	55,2 ± 10,7	57,7 ± 11,8	Femmes, n (%)	149 (41%)	38 (38%)	23 (33%)	Hommes, n (%)	215 (59%)	63 (62%)	47 (67%)	Nb antihypertenseurs à l'inclusion, m±σ	4,9 ± 1,2	5,0 ± 1,2		IRC, n (%)	35 (10%)	11 (11%)	7 (10%)	AVC, n (%)	31 (9%)	12 (12%)	7 (10%)	ATCD crises hypertensives, n (%)	84 (23%)	21 (21%)	17 (24%)	Traitement antihypertenseur > 10 ans, n (%)	248 (68%)	73 (72%)	44 (63%)	<p>Le suivi à 36 mois était disponible pour 219 patients dans le groupe RDN, 63 patients dans le groupe crossover et 33 patients dans le groupe contrôle.</p> <p><i>Résultats liés au critère d'efficacité :</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Groupe RDN</th> <th>Groupe contrôle</th> <th>ΔRDN - contrôle</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Δ PAS au cabinet (mmHg), m±σ</td> <td>-26,4 ± 25,9</td> <td>-5,7 ± 24,4</td> <td>-22,1 (-27,2 ; -17,0)</td> </tr> <tr> <td>ΔMAPA (mmHg), m±σ</td> <td>-15,6 ± 20,8*</td> <td>-0,3 ± 15,1**</td> <td>-16,5 (-20,5 ; -12,5)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*n=152 **n=119</p> <p><i>Résultats concernant les évènements indésirables :</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Groupe RDN % (n)</th> <th>Groupe Crossover % (n)</th> <th>Groupe contrôle % (n)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A 6 mois</td> <td>(n=359)</td> <td>(n=97)</td> <td>(n=70)</td> </tr> <tr> <td>Décès</td> <td>1% (2)</td> <td>2% (2)</td> <td>1% (1)</td> </tr> <tr> <td>Insuffisance rénale</td> <td>0% (0)</td> <td>0% (0)</td> <td>0% (0)</td> </tr> <tr> <td>Évènement embolique</td> <td>0% (1)</td> <td>0% (0)</td> <td>0% (0)</td> </tr> <tr> <td>Complication vasculaire</td> <td>0% (1)</td> <td>0% (0)</td> <td>0% (0)</td> </tr> <tr> <td>Réintervention sur l'artère rénale</td> <td>0% (0)</td> <td>0% (0)</td> <td>0% (0)</td> </tr> <tr> <td>Crise hypertensive</td> <td>3% (9)</td> <td>3% (3)</td> <td>1% (1)</td> </tr> <tr> <td>Nouvelle sténose de l'artère rénale > 70%</td> <td>0% (0/352)</td> <td>0% (0/92)</td> <td>0% (0/65)</td> </tr> </tbody> </table>		Groupe RDN	Groupe contrôle	ΔRDN - contrôle	Δ PAS au cabinet (mmHg), m±σ	-26,4 ± 25,9	-5,7 ± 24,4	-22,1 (-27,2 ; -17,0)	ΔMAPA (mmHg), m±σ	-15,6 ± 20,8*	-0,3 ± 15,1**	-16,5 (-20,5 ; -12,5)		Groupe RDN % (n)	Groupe Crossover % (n)	Groupe contrôle % (n)	A 6 mois	(n=359)	(n=97)	(n=70)	Décès	1% (2)	2% (2)	1% (1)	Insuffisance rénale	0% (0)	0% (0)	0% (0)	Évènement embolique	0% (1)	0% (0)	0% (0)	Complication vasculaire	0% (1)	0% (0)	0% (0)	Réintervention sur l'artère rénale	0% (0)	0% (0)	0% (0)	Crise hypertensive	3% (9)	3% (3)	1% (1)	Nouvelle sténose de l'artère rénale > 70%	0% (0/352)	0% (0/92)	0% (0/65)	<p>Analyse exploratoire d'un ECR non concluant sur son CJP rapportant des données d'efficacité et de sécurité sur la dénervation rénale à 36 mois.</p> <p>Absence de randomisation en bloc (randomisation 1 :1 dans l'étude) peut représenter un biais dans la constitution des 2 groupes d'analyse.</p> <p>Nombre de patients perdus de vue important à 36 mois de suivi.</p>
Caractéristiques	Groupe DNR (n=364)	Groupe crossover (n=101)	Groupe contrôle (n=70)																																																																																																					
PAS au cabinet (mmHg), m±σ	179,7 ± 16,1	183,9 ± 19,1	145,6 ± 24,6																																																																																																					
MAPA (mmHg), m±σ	159,1 ± 13,2	163,4 ± 15,7	139,8 ± 14,8																																																																																																					
PAS au cabinet avant crossover (mmHg), m±σ	96,5 ± 16,6	101,7 ± 16,2	82,9 ± 13,4																																																																																																					
MAPA avant crossover (mmHg), m±σ	88,0 ± 14,0	93,5 ± 13,5	78,1 ± 11,0																																																																																																					
Age (ans), m±σ	57,9 ± 10,4	55,2 ± 10,7	57,7 ± 11,8																																																																																																					
Femmes, n (%)	149 (41%)	38 (38%)	23 (33%)																																																																																																					
Hommes, n (%)	215 (59%)	63 (62%)	47 (67%)																																																																																																					
Nb antihypertenseurs à l'inclusion, m±σ	4,9 ± 1,2	5,0 ± 1,2																																																																																																						
IRC, n (%)	35 (10%)	11 (11%)	7 (10%)																																																																																																					
AVC, n (%)	31 (9%)	12 (12%)	7 (10%)																																																																																																					
ATCD crises hypertensives, n (%)	84 (23%)	21 (21%)	17 (24%)																																																																																																					
Traitement antihypertenseur > 10 ans, n (%)	248 (68%)	73 (72%)	44 (63%)																																																																																																					
	Groupe RDN	Groupe contrôle	ΔRDN - contrôle																																																																																																					
Δ PAS au cabinet (mmHg), m±σ	-26,4 ± 25,9	-5,7 ± 24,4	-22,1 (-27,2 ; -17,0)																																																																																																					
ΔMAPA (mmHg), m±σ	-15,6 ± 20,8*	-0,3 ± 15,1**	-16,5 (-20,5 ; -12,5)																																																																																																					
	Groupe RDN % (n)	Groupe Crossover % (n)	Groupe contrôle % (n)																																																																																																					
A 6 mois	(n=359)	(n=97)	(n=70)																																																																																																					
Décès	1% (2)	2% (2)	1% (1)																																																																																																					
Insuffisance rénale	0% (0)	0% (0)	0% (0)																																																																																																					
Évènement embolique	0% (1)	0% (0)	0% (0)																																																																																																					
Complication vasculaire	0% (1)	0% (0)	0% (0)																																																																																																					
Réintervention sur l'artère rénale	0% (0)	0% (0)	0% (0)																																																																																																					
Crise hypertensive	3% (9)	3% (3)	1% (1)																																																																																																					
Nouvelle sténose de l'artère rénale > 70%	0% (0/352)	0% (0/92)	0% (0/65)																																																																																																					

Étude - Objectif	Méthodologie – Principaux critères d’inclusion – Critères de jugement	Principales caractéristiques des patients	Résultats				Commentaires
	l'artère rénale > 70% dans les 6 mois).		A 36 mois	(n=290)	(n=68)	(n=46)	
			Décès	4% (12)	6% (4)	11% (5)	
			Insuffisance rénale	3% (10)	0% (0)	0% (0)	
			Événement embolique	0% (1)	0% (0)	0% (0)	
			Complication vasculaire	0% (1)	0% (0)	0% (0)	
			Réintervention sur l'artère rénale	1% (3)	0% (0)	0% (0)	
			Crise hypertensive	11% (31)	12% (8)	11% (5)	
			A 48 mois	n=217	n=35	n=33	
			Décès	8% (18)	17% (6)	15% (5)	
			Insuffisance rénale	5% (11)	0% (0)	0% (0)	
			Événement embolique	1% (1)	0% (0)	0% (0)	
			Complication vasculaire	1% (1)	0% (0)	0% (0)	
			Réintervention sur l'artère rénale	1% (3)	0% (0)	0% (0)	
			Crise hypertensive	17% (36)	23% (8)	15% (5)	
<p><i>Global SYMPPLICITY Registry (GSR)</i></p> <p>Schmieder et al.¹⁰ (2022)</p> <p>Mahfoud et al.¹¹ (2022)</p> <p>Évaluer la sécurité et l'efficacité à</p>	<p>Registre prospectif, observationnel, multicentrique</p> <p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> HTA non contrôlée malgré traitement médicamenteux et/ou conditions associées à l'activation du système nerveux sympathique ; 	<p>Schmieder et al. : évaluer la réduction des événements indésirables dans des groupes à haut risque</p> <p>En mai 2019, 2 651 patients ont été inclus dans registre GSR.</p> <p>Constitution de 4 groupes</p> <ul style="list-style-type: none"> Groupe 1 : patients avec HTA résistante ; Groupe 2 : patients avec antécédents de diabète de type 2 ; Groupe 3 : patients avec insuffisance rénale chronique (IRC) ; Groupe 4 : patients risque de maladie cardiovasculaire athérosclérotique (MCVA) élevé. 	<p>Durée de suivi médian : 3 ans.</p> <p>Évolution de la PAS au cabinet à l'issu du suivi :</p> <ul style="list-style-type: none"> Cohorte totale : $-14,8 \pm 0,4$ mmHg Groupe 1 : $-21,5 \pm 0,4$ mmHg Groupe 2 : $-14,7 \pm 0,5$ mmHg Groupe 3 : $-11,0 \pm 0,7$ mmHg Groupe 4 : $-15,6 \pm 0,6$ mmHg 				<p>Étude exploratoire rapportant des données de sécurité sur la dénervation rénale à 36 mois.</p> <p>Absence de bras contrôle, de méthode de calcul du nombre de sujets nécessaires sur des</p>

Étude - Objectif	Méthodologie – Principaux critères d’inclusion – Critères de jugement	Principales caractéristiques des patients						Résultats						Commentaires																																																																																					
long terme de la dénervation rénale, en condition de vie réelle.	<ul style="list-style-type: none"> Traitement par cathéter SYMPPLICITY FLEX ou SYMPPLICITY SPYRAL. <p>Critère de jugement : évolution de la PAS en consultation et par MAPA par rapport à l’inclusion</p> <p>Suivi : PAS au cabinet et PAS ambulatoire mesurées 3, 6, 12, 24 et 36 mois après l’intervention</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Caractéristiques</th> <th>Cohorte totale n=2651</th> <th>Grp 1 n=1821</th> <th>Grp 2 n=1007</th> <th>Grp 3 n=630</th> <th>Grp 4 n=737</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age (ans), m ± σ</td> <td>61 ± 12</td> <td>61 ± 12</td> <td>64 ± 10</td> <td>65 ± 12</td> <td>69 ± 8</td> </tr> <tr> <td>Hommes (%)</td> <td>58,0%</td> <td>57,5%</td> <td>59,3%</td> <td>52,2%</td> <td>64%</td> </tr> <tr> <td>Nb antihypertenseurs, m ± σ</td> <td>4,6 ± 1,4</td> <td>4,7 ± 1,2</td> <td>4,7 ± 1,3</td> <td>4,8 ± 1,3</td> <td>4,7 ± 1,3</td> </tr> <tr> <td>PAS cabinet (mmHg), m ± σ</td> <td>166 ± 25</td> <td>175 ± 20</td> <td>165 ± 23</td> <td>164 ± 26</td> <td>167 ± 24</td> </tr> <tr> <td>PAD cabinet (mmHg), m ± σ</td> <td>90 ± 17</td> <td>93 ± 16</td> <td>86 ± 16</td> <td>84 ± 17</td> <td>85 ± 15</td> </tr> <tr> <td>PAS ambulatoire (mmHg), m ± σ</td> <td>154 ± 18</td> <td>157 ± 18</td> <td>155 ± 18</td> <td>154 ± 19</td> <td>153 ± 17</td> </tr> <tr> <td>PAD ambulatoire (mmHg), m ± σ</td> <td>87 ± 14</td> <td>88 ± 15</td> <td>83 ± 13</td> <td>82 ± 14</td> <td>82 ± 12</td> </tr> </tbody> </table>	Caractéristiques	Cohorte totale n=2651	Grp 1 n=1821	Grp 2 n=1007	Grp 3 n=630	Grp 4 n=737	Age (ans), m ± σ	61 ± 12	61 ± 12	64 ± 10	65 ± 12	69 ± 8	Hommes (%)	58,0%	57,5%	59,3%	52,2%	64%	Nb antihypertenseurs, m ± σ	4,6 ± 1,4	4,7 ± 1,2	4,7 ± 1,3	4,8 ± 1,3	4,7 ± 1,3	PAS cabinet (mmHg), m ± σ	166 ± 25	175 ± 20	165 ± 23	164 ± 26	167 ± 24	PAD cabinet (mmHg), m ± σ	90 ± 17	93 ± 16	86 ± 16	84 ± 17	85 ± 15	PAS ambulatoire (mmHg), m ± σ	154 ± 18	157 ± 18	155 ± 18	154 ± 19	153 ± 17	PAD ambulatoire (mmHg), m ± σ	87 ± 14	88 ± 15	83 ± 13	82 ± 14	82 ± 12	<p>Résultats concernant les événements indésirables :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Critères</th> <th>Cohorte totale</th> <th>Grpe 1</th> <th>Grpe 2</th> <th>Grpe 3</th> <th>Grpe 4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patients suivis à 36 mois (n)</td> <td>1749</td> <td>1208</td> <td>675</td> <td>408</td> <td>510</td> </tr> <tr> <td>AVC (%)</td> <td>4,5</td> <td>4,8</td> <td>4,0</td> <td>6,1</td> <td>4,7</td> </tr> <tr> <td>Infarctus du myocarde (%)</td> <td>2,5</td> <td>2,3</td> <td>4,0</td> <td>3,4</td> <td>2,2</td> </tr> <tr> <td>Décès d’origine cardiovasculaire (%)</td> <td>2,9</td> <td>2,8</td> <td>4,0</td> <td>5,1</td> <td>4,5</td> </tr> <tr> <td>EI cardiaques majeurs (%)</td> <td>8,6</td> <td>8,7</td> <td>10,4</td> <td>13,0</td> <td>10,2</td> </tr> <tr> <td>Décès toutes causes confondues (%)</td> <td>5,7</td> <td>5,7</td> <td>7,1</td> <td>10,0</td> <td>8,4</td> </tr> </tbody> </table>						Critères	Cohorte totale	Grpe 1	Grpe 2	Grpe 3	Grpe 4	Patients suivis à 36 mois (n)	1749	1208	675	408	510	AVC (%)	4,5	4,8	4,0	6,1	4,7	Infarctus du myocarde (%)	2,5	2,3	4,0	3,4	2,2	Décès d’origine cardiovasculaire (%)	2,9	2,8	4,0	5,1	4,5	EI cardiaques majeurs (%)	8,6	8,7	10,4	13,0	10,2	Décès toutes causes confondues (%)	5,7	5,7	7,1	10,0	8,4	<p>hypothèses formulées a priori.</p> <p>Données manquantes importantes (> 50% à 36 mois)</p> <p>Pas d’individualisation des résultats possibles pour SYMPPLICITY SPYRAL</p>
		Caractéristiques	Cohorte totale n=2651	Grp 1 n=1821	Grp 2 n=1007	Grp 3 n=630	Grp 4 n=737																																																																																												
Age (ans), m ± σ	61 ± 12	61 ± 12	64 ± 10	65 ± 12	69 ± 8																																																																																														
Hommes (%)	58,0%	57,5%	59,3%	52,2%	64%																																																																																														
Nb antihypertenseurs, m ± σ	4,6 ± 1,4	4,7 ± 1,2	4,7 ± 1,3	4,8 ± 1,3	4,7 ± 1,3																																																																																														
PAS cabinet (mmHg), m ± σ	166 ± 25	175 ± 20	165 ± 23	164 ± 26	167 ± 24																																																																																														
PAD cabinet (mmHg), m ± σ	90 ± 17	93 ± 16	86 ± 16	84 ± 17	85 ± 15																																																																																														
PAS ambulatoire (mmHg), m ± σ	154 ± 18	157 ± 18	155 ± 18	154 ± 19	153 ± 17																																																																																														
PAD ambulatoire (mmHg), m ± σ	87 ± 14	88 ± 15	83 ± 13	82 ± 14	82 ± 12																																																																																														
Critères	Cohorte totale	Grpe 1	Grpe 2	Grpe 3	Grpe 4																																																																																														
Patients suivis à 36 mois (n)	1749	1208	675	408	510																																																																																														
AVC (%)	4,5	4,8	4,0	6,1	4,7																																																																																														
Infarctus du myocarde (%)	2,5	2,3	4,0	3,4	2,2																																																																																														
Décès d’origine cardiovasculaire (%)	2,9	2,8	4,0	5,1	4,5																																																																																														
EI cardiaques majeurs (%)	8,6	8,7	10,4	13,0	10,2																																																																																														
Décès toutes causes confondues (%)	5,7	5,7	7,1	10,0	8,4																																																																																														
<p>Mahfoud et al. : évaluer temps passé dans la marge thérapeutique cible (PA au cabinet ≤140 mmHg ou MAPA≤130 mmHg) et corrélation avec survenue d’évènements cardiovasculaires (évènements cardiovasculaires majeurs (MACE), décès, AVC ou infarctus du myocarde (IM)).</p> <p>En mars 2022, 3 077 patients inclus dans registre GSR.</p>	<p>Durée de suivi moyenne : 845 ± 383 jours (médiane : 1 077 jours)</p> <p>Les mesures de la PA à 36 mois ont montré :</p> <ul style="list-style-type: none"> variation de la PAS au cabinet de -16,7 ± 28,4 mmHg (n=1 270), variation de la MAPA sur 24h de -9,0 ± 20,2 mmHg (n=533). 						<p>Étude exploratoire rapportant des données d’efficacité et de sécurité sur la dénervation rénale à 36 mois.</p>																																																																																												

Étude - Objectif	Méthodologie – Principaux critères d’inclusion – Critères de jugement	Principales caractéristiques des patients	Résultats	Commentaires																																																								
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Caractéristiques</th> <th>Cohorte (n=3 077)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age (ans), m ± σ</td> <td>60,5 ± 12,2</td> </tr> <tr> <td>Femmes, % (n)</td> <td>42,2 (1 297)</td> </tr> <tr> <td>Nb traitements antihypertenseurs, m ± σ</td> <td>4,9 ± 1,7</td> </tr> <tr> <td>PA en cabinet (mm Hg), m ± σ</td> <td>165,6 ± 24,8</td> </tr> <tr> <td>MAPA (mm Hg), m ± σ</td> <td>154,3 ± 18,7</td> </tr> </tbody> </table>	Caractéristiques	Cohorte (n=3 077)	Age (ans), m ± σ	60,5 ± 12,2	Femmes, % (n)	42,2 (1 297)	Nb traitements antihypertenseurs, m ± σ	4,9 ± 1,7	PA en cabinet (mm Hg), m ± σ	165,6 ± 24,8	MAPA (mm Hg), m ± σ	154,3 ± 18,7	<p><i>Temps passé dans la marge thérapeutique cible (TTR*) :</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Durée / t0</th> <th>3 mois</th> <th>6 mois</th> <th>12 mois</th> <th>24 mois</th> <th>36 mois</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patients (n)</td> <td>2 846</td> <td>2948</td> <td>2986</td> <td>2997</td> <td>3000</td> </tr> <tr> <td>TTR (%), m±σ</td> <td>28,2 ± 37,9</td> <td>30,6 ± 37,2</td> <td>32,8 ± 36,9</td> <td>33,9 ± 36,5</td> <td>34,9 ± 36,2</td> </tr> <tr> <td>Temps dans TTR (jours)</td> <td>25</td> <td>55</td> <td>118</td> <td>244</td> <td>377</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Survenue d'évènements cardiovasculaires à 36 mois de suivi en fonction du TTR (estimation Kaplan-Meier) :</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>TTR Patients</th> <th>MACE (%)</th> <th>Décès cardiaques (%)</th> <th>IM (%)</th> <th>AVC (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TTR : 0% (n=1 152)</td> <td>8,6 %</td> <td>3,3%</td> <td>1,9%</td> <td>4,7%</td> </tr> <tr> <td>TTR : >0% et ≤50% (n=782)</td> <td>5,3 %</td> <td>2,9%</td> <td>1,4%</td> <td>2,1%</td> </tr> <tr> <td>TTR : >50% (n=775)</td> <td>2,3 %</td> <td>1,2%</td> <td>0,6%</td> <td>0,7%</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Time in therapeutic range</p>	Durée / t0	3 mois	6 mois	12 mois	24 mois	36 mois	Patients (n)	2 846	2948	2986	2997	3000	TTR (%), m±σ	28,2 ± 37,9	30,6 ± 37,2	32,8 ± 36,9	33,9 ± 36,5	34,9 ± 36,2	Temps dans TTR (jours)	25	55	118	244	377	TTR Patients	MACE (%)	Décès cardiaques (%)	IM (%)	AVC (%)	TTR : 0% (n=1 152)	8,6 %	3,3%	1,9%	4,7%	TTR : >0% et ≤50% (n=782)	5,3 %	2,9%	1,4%	2,1%	TTR : >50% (n=775)	2,3 %	1,2%	0,6%	0,7%	<p>Données manquantes importantes à 36 mois</p> <p>Absence de bras contrôle, de méthode de calcul du nombre de sujets nécessaires sur des hypothèses formulées a priori.</p> <p>Pas d'individualisation des résultats possibles pour SYMPPLICITY SPYRAL</p>
Caractéristiques	Cohorte (n=3 077)																																																											
Age (ans), m ± σ	60,5 ± 12,2																																																											
Femmes, % (n)	42,2 (1 297)																																																											
Nb traitements antihypertenseurs, m ± σ	4,9 ± 1,7																																																											
PA en cabinet (mm Hg), m ± σ	165,6 ± 24,8																																																											
MAPA (mm Hg), m ± σ	154,3 ± 18,7																																																											
Durée / t0	3 mois	6 mois	12 mois	24 mois	36 mois																																																							
Patients (n)	2 846	2948	2986	2997	3000																																																							
TTR (%), m±σ	28,2 ± 37,9	30,6 ± 37,2	32,8 ± 36,9	33,9 ± 36,5	34,9 ± 36,2																																																							
Temps dans TTR (jours)	25	55	118	244	377																																																							
TTR Patients	MACE (%)	Décès cardiaques (%)	IM (%)	AVC (%)																																																								
TTR : 0% (n=1 152)	8,6 %	3,3%	1,9%	4,7%																																																								
TTR : >0% et ≤50% (n=782)	5,3 %	2,9%	1,4%	2,1%																																																								
TTR : >50% (n=775)	2,3 %	1,2%	0,6%	0,7%																																																								

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

Les éléments de preuve spécifiques fournis par le demandeur sont les suivants :

- Un registre observationnel (Rodriguez-Leor et al.¹³) évaluant l'efficacité et la sécurité de la dénervation rénale chez des patients avec une hypertension résistante. Étant donné que les données de cette étude ont été recueillies de manière rétrospective et le faible nombre de patients inclus notamment par rapport au registre GSR, cette étude ne sera pas retenue ;
- Les résultats de l'étude contrôlée, randomisée SPYRAL HTN-ON MED évaluant la sécurité et l'efficacité sur la PAS de la dénervation rénale chez les patients avec une HTA non contrôlée malgré un traitement antihypertenseur avec 3 publications fournies :
- La publication de Kandzari et al.¹⁴ (2018) qui est une étude de preuve de concept présentant les résultats des 80 premiers patients inclus. Cette publication a déjà fait l'objet d'une évaluation précédente¹ et ne sera donc pas de nouveau décrite ;
- La publication de Mahfoud et al.¹⁵ (2022), rapportant des résultats jusqu'à 36 mois de suivi concernant les patients initialement présentés dans la publication de Kandzari et al.¹⁴. Cette publication a déjà fait l'objet d'une évaluation précédente¹ et ne sera donc pas de nouveau décrite ;
- La publication de Kario et al.¹⁶ (2023) reposant sur une analyse en sous-groupe des variations de la PA matinale et nocturne, à 36 mois de suivi, chez les patients avec 1 à 3 médicaments antihypertenseurs à doses stables.

L'étude retenue est décrite ci-dessous.

¹³ Rodriguez-Leor O, Segura J, García Donaire JA, et al. Renal denervation for the treatment of resistant hypertension in Spain. The Flex-Spyral Registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020;73(8):615-622.

¹⁴ 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.

¹⁵ 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.

¹⁶ Kario K, Mahfoud F, Kandzari DE, et al. Long-term reduction in morning and nighttime blood pressure after renal denervation: 36-month results from SPYRAL HTN-ON MED trial. *Hypertens Res*. 2023;46(1):280-288.

Études spécifiques évaluant des patients présentant une hypertension artérielle non résistante

Étude - Objectif	Méthodologie – Principaux critères d'inclusion – Critère de jugement	Principales caractéristiques des patients	Résultats	Commentaires																																																													
<p>SPYRAL HTN-ON MED</p> <p>Kario et al.¹⁶ (2023)</p> <p>Évaluer les variations de la PA matinale/nocturne chez des patients avec ≥ 3 antihypertenseurs prescrits à 36 mois + comparer le groupe dénervation rénale (SIMPLICITY SPYRAL) au groupe contrôle.</p>	<p>Étude contrôlée, multicentrique, randomisée, en simple aveugle</p> <p>Randomisation 1 : 1</p> <p>Critères inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> HTA non contrôlée (PAS ≥ 150 mmHg et < 180 mmHg ; PAD ≥ 90 mmHg au cabinet ; MAPA systolique ≥ 140 mmHg et < 170 mmHg) 1 à 3 antihypertenseurs à doses stables depuis au moins 6 semaines. <p>NSN : 110 patients répartis entre les 2 groupes</p> <p>Critères d'analyse en sous-groupe :</p> <ul style="list-style-type: none"> Comparaison d'un critère composite d'événements indésirables majeurs évalué, entre les 2 groupes, jusqu'à 36 mois ; Comparaison variation de la PA (nocturne (1h00-6h00) et matinale (7h00-9h00)) entre les 2 groupes, jusqu'à 36 mois. 	<p>Entre juillet 2015 et le juin 2017, 80 patients ont été inclus et randomisés :</p> <ul style="list-style-type: none"> Groupe RDN (n=38) : dénervation rénale + traitement médical (1, 2 ou 3 médicaments) Groupe contrôle (Sham) (n=42) : procédure fictive + traitement médical (1, 2 ou 3 médicaments) <p>Sous-groupe d'intérêt de patients avec au moins 3 classes d'antihypertenseurs prescrits, à 36 mois :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Caractéristiques initiales</th> <th>Grpe RDN (n=23)</th> <th>Grpe Sham (n=23)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age (ans), m \pm σ</td> <td>55,1 \pm 8,8</td> <td>51,0 \pm 10,2</td> </tr> <tr> <td>Hommes, n (%)</td> <td>22 (97,7%)</td> <td>19 (82,6%)</td> </tr> <tr> <td>PAS au cabinet (mmHg), m \pm σ</td> <td>166,0 \pm 5,9</td> <td>162,1 \pm 7,5</td> </tr> <tr> <td>PAD au cabinet (mmHg), m \pm σ</td> <td>99,6 \pm 7,1</td> <td>102,0 \pm 7,4</td> </tr> <tr> <td>MAPA systolique (mmHg), m \pm σ</td> <td>151,8 \pm 6,1</td> <td>152,4 \pm 6,9*</td> </tr> <tr> <td>MAPA diastolique (mmHg), m \pm σ</td> <td>96,7 \pm 7,4</td> <td>98,9 \pm 7,1*</td> </tr> <tr> <td>PAS matinale (mmHg), m \pm σ</td> <td>156,6 \pm 13,7</td> <td>155,0 \pm 16,9*</td> </tr> <tr> <td>PAD matinale (mmHg), m \pm σ</td> <td>102,4 \pm 10,9</td> <td>102,0 \pm 14,7*</td> </tr> <tr> <td>PAS nocturne (mmHg), m \pm σ</td> <td>141,7 \pm 13,8</td> <td>142,8 \pm 9,2*</td> </tr> <tr> <td>PAD nocturne (mmHg), m \pm σ</td> <td>89,1 \pm 14,1</td> <td>91,4 \pm 9,4*</td> </tr> </tbody> </table> <p>*(n=22)</p>	Caractéristiques initiales	Grpe RDN (n=23)	Grpe Sham (n=23)	Age (ans), m \pm σ	55,1 \pm 8,8	51,0 \pm 10,2	Hommes, n (%)	22 (97,7%)	19 (82,6%)	PAS au cabinet (mmHg), m \pm σ	166,0 \pm 5,9	162,1 \pm 7,5	PAD au cabinet (mmHg), m \pm σ	99,6 \pm 7,1	102,0 \pm 7,4	MAPA systolique (mmHg), m \pm σ	151,8 \pm 6,1	152,4 \pm 6,9*	MAPA diastolique (mmHg), m \pm σ	96,7 \pm 7,4	98,9 \pm 7,1*	PAS matinale (mmHg), m \pm σ	156,6 \pm 13,7	155,0 \pm 16,9*	PAD matinale (mmHg), m \pm σ	102,4 \pm 10,9	102,0 \pm 14,7*	PAS nocturne (mmHg), m \pm σ	141,7 \pm 13,8	142,8 \pm 9,2*	PAD nocturne (mmHg), m \pm σ	89,1 \pm 14,1	91,4 \pm 9,4*	<p>Nombre moyen d'antihypertenseurs prescrits à 36 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> Groupe RDN (n=23) : 3,7 \pm 0,7 Groupe contrôle (n=23) : 3,9 \pm 1,2 <p>Résultats d'efficacité à 36 mois de suivi :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Grpe RDN (n=20)</th> <th>Grpe contrôle (n=18)</th> <th>ΔPA_{RDN-contrôle}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Δ MAPA systolique (mmHg), m</td> <td>-20,2</td> <td>-10,2</td> <td>-10,5 [-18,2 ; -2,8]</td> </tr> <tr> <td>Δ PAS nocturne (mmHg), m</td> <td>-20,8</td> <td>-7,2</td> <td>-15,0 [-23,7 ; -6,4]</td> </tr> <tr> <td>Δ PAS matinale (mmHg), m</td> <td>-23,9</td> <td>-8</td> <td>-12,3 [-23,2 ; -1,3]</td> </tr> <tr> <td>Δ MAPA diastolique (mmHg), m</td> <td>-13,2</td> <td>-6,5</td> <td>-7,4 [-11,8 ; -3,1]</td> </tr> <tr> <td>Δ PAD nocturne (mmHg), m</td> <td>-15,0</td> <td>-4,7</td> <td>-11,8 [-17,8 ; -5,9]</td> </tr> <tr> <td>Δ PAD matinale (mmHg), m</td> <td>-17,0</td> <td>-1,8</td> <td>-13,3 (-20,9 ; -5,8]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Résultats concernant le critère composite d'événements indésirables majeurs 36 mois de suivi :</p> <ul style="list-style-type: none"> Aucune valeur numérique rapportée concernant les d'événements indésirables majeurs ; Aucune réintervention sur l'artère rénale ou complication vasculaire n'a été observée. 		Grpe RDN (n=20)	Grpe contrôle (n=18)	Δ PA _{RDN-contrôle}	Δ MAPA systolique (mmHg), m	-20,2	-10,2	-10,5 [-18,2 ; -2,8]	Δ PAS nocturne (mmHg), m	-20,8	-7,2	-15,0 [-23,7 ; -6,4]	Δ PAS matinale (mmHg), m	-23,9	-8	-12,3 [-23,2 ; -1,3]	Δ MAPA diastolique (mmHg), m	-13,2	-6,5	-7,4 [-11,8 ; -3,1]	Δ PAD nocturne (mmHg), m	-15,0	-4,7	-11,8 [-17,8 ; -5,9]	Δ PAD matinale (mmHg), m	-17,0	-1,8	-13,3 (-20,9 ; -5,8]	<p>Analyse exploratoire d'un sous-groupe de patients montrant un impact favorable sur PA des patients traités par SIMPLICITY SPYRAL sur 36 mois de suivi (néanmoins sans pouvoir conclure en l'absence de méthodologie statistique solide).</p> <p>Nombre de patients manquants dans l'analyse du critère d'efficacité non négligeable : >15%</p>
Caractéristiques initiales	Grpe RDN (n=23)	Grpe Sham (n=23)																																																															
Age (ans), m \pm σ	55,1 \pm 8,8	51,0 \pm 10,2																																																															
Hommes, n (%)	22 (97,7%)	19 (82,6%)																																																															
PAS au cabinet (mmHg), m \pm σ	166,0 \pm 5,9	162,1 \pm 7,5																																																															
PAD au cabinet (mmHg), m \pm σ	99,6 \pm 7,1	102,0 \pm 7,4																																																															
MAPA systolique (mmHg), m \pm σ	151,8 \pm 6,1	152,4 \pm 6,9*																																																															
MAPA diastolique (mmHg), m \pm σ	96,7 \pm 7,4	98,9 \pm 7,1*																																																															
PAS matinale (mmHg), m \pm σ	156,6 \pm 13,7	155,0 \pm 16,9*																																																															
PAD matinale (mmHg), m \pm σ	102,4 \pm 10,9	102,0 \pm 14,7*																																																															
PAS nocturne (mmHg), m \pm σ	141,7 \pm 13,8	142,8 \pm 9,2*																																																															
PAD nocturne (mmHg), m \pm σ	89,1 \pm 14,1	91,4 \pm 9,4*																																																															
	Grpe RDN (n=20)	Grpe contrôle (n=18)	Δ PA _{RDN-contrôle}																																																														
Δ MAPA systolique (mmHg), m	-20,2	-10,2	-10,5 [-18,2 ; -2,8]																																																														
Δ PAS nocturne (mmHg), m	-20,8	-7,2	-15,0 [-23,7 ; -6,4]																																																														
Δ PAS matinale (mmHg), m	-23,9	-8	-12,3 [-23,2 ; -1,3]																																																														
Δ MAPA diastolique (mmHg), m	-13,2	-6,5	-7,4 [-11,8 ; -3,1]																																																														
Δ PAD nocturne (mmHg), m	-15,0	-4,7	-11,8 [-17,8 ; -5,9]																																																														
Δ PAD matinale (mmHg), m	-17,0	-1,8	-13,3 (-20,9 ; -5,8]																																																														

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables survenus dans la méta-analyse de **Townsend et al.**⁵, dans les publications de **Bhatt et al.**⁶, **Schmieder et al.**¹⁰ et **Kario et al.**¹⁶, relevant du critère de jugement principal sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra).

Les événements indésirables survenus dans l'étude de **Mahfoud et al.**¹¹, sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

Événements indésirables à 3 ans suivi	N = 1 896*
Événements cardiovasculaires majeurs, n (%)	9,3% (176)
Décès de cause cardiovasculaires (Incluant les décès de cause inconnue), n (%)	3,6% (69)
Infarctus du myocarde	2,4% (46)
AVC	4,6% (88)
Décès toutes causes confondues, n (%)	5,8% (110)
Néphropathie en phase terminale d'apparition récente ou élévation de la créatinine sérique > 50%, n (%)	2,7% (51)
Événement embolique causant une lésion d'organe, n (%)	0,0% (0)
Réintervention sur l'artère rénale ou nouvelle sténose de l'artère rénale > 70%, n (%)	0,8 % (15)
Complication vasculaire, n (%)	0,9% (17)
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque, survenue nouvellement, n (%)	3,9% (73)
Hospitalisation pour fibrillation atriale, n (%)	3,3% (63)
Hospitalisation pour crises hypertensives urgentes, n (%)	3,1% (58)

*Inclus les patients qui ont eu un événement entre l'inclusion et les 36 mois ou ceux qui ont eu 36 mois de suivi

Concernant la méta-analyse de **Yang et al.**⁴, aucun événement indésirable n'a été décrit dans les publications.

Matériorigilance

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur pour le cathéter de dénervation rénale SYMPPLICITY SPYRAL concernent la période s'étalant de 2018 à aout 2023 :

- En France, aucun événement n'a été rapporté sur cette période ;
- En Europe (hors France), 1 cas de cathéter déformé, 1 cas de perforation et 1 cas de réaction vasovagale ont été rapportés ;
- Dans le monde (hors Europe), l'incidence est de 0,01%. Les principales occurrences observées concernent : des décès (n=5) et des hématomes (n=3).

4.1.1.5 Bilan des données

Au total, 6 nouvelles études ont été fournies dans le cadre de la demande d'inscription sur la LPPR pour le cathéter SYMPLICITY SPYRAL.

Concernant les données non spécifiques, 2 méta-analyses (Yang et Townsend), les résultats sur le long terme de l'étude SYMPLICITY HTN-3 (Bhatt et al.) et du registre GSR (Schmieder et Mahfoud) montrent un effet de la dénervation rénale sur la pression artérielle avec une diminution de la PAS et la PAD (ambulatoire ou au cabinet) chez des patients avec une hypertension artérielle résistante malgré un traitement médicamenteux, jusqu'à 36 mois de suivi.

Concernant les données spécifiques, les résultats sur le long terme de l'étude SPYRAL HTN-ON MED (Kario et al. 2023) viennent confirmer les conclusions des études Kandzari (2018) et Mahfoud (2022) ayant soutenu l'obtention d'une prise en charge transitoire quant à l'impact favorable sur la réduction de la pression artérielle (environ 10 mmHg) de patients avec une HTA prenant 1 à 3 antihypertenseurs et traités par SYMPLICITY SPYRAL, à 36 mois de suivi.

En conclusion, ces résultats confirment l'intérêt du cathéter de dénervation rénale SYMPLICITY SPYRAL dans la réduction de la pression artérielle jusqu'à 36 mois, chez des patients avec une hypertension artérielle résistante malgré un traitement médicamenteux. Néanmoins, cet impact tensionnel est considéré comme modeste sans pouvoir mettre en évidence un impact clinique bénéfique de la dénervation rénale sur des critères de morbi-mortalité. Une incertitude demeure également sur la persistance de l'effet observé sur le long terme (plus de 36 mois) en raison de la possibilité d'une réinnervation naturelle ultérieure.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Dans la population générale adulte, les recommandations scientifiques s'accordent sur un même objectif tensionnel pour la prise en charge de l'hypertension artérielle : PAS < 140 et PAD < 90 mmHg.

Plusieurs médicaments anti-hypertenseurs sont aujourd'hui disponibles pour le traitement des patients hypertendus. L'*European society of cardiology* (ESC) recommande de débiter le traitement d'emblée par une bithérapie antihypertensive comprenant l'association d'un IEC (ou ARA2) et d'un inhibiteur calcique ou diurétique, dans un seul comprimé. Si la PA n'est pas contrôlée par la bithérapie initiale, l'instauration d'une trithérapie comprenant un IEC (ou ARA2), un inhibiteur calcique et un diurétique, est recommandée¹⁷.

Pour traiter une hypertension résistante, l'ESC recommande d'ajouter à la trithérapie de la spironolactone à faible dose ou bien un autre diurétique si le patient est intolérant à la spironolactone (eplerenone, amiloride, posologie plus élevée d'un thiazidique ou d'un diurétique de l'anse, bisoprolol ou doxazosine).

Dans l'indication revendiquée, il n'existe pas de comparateur pertinent au regard des connaissances médicales avérées car l'arsenal thérapeutique disponible n'est constitué que de nouvelles options thérapeutiques ne justifiant pas d'un niveau de preuve suffisant. En ce sens, les dernières recommandations de l'ESC en 2023¹⁸ proposent le recours à la dénervation rénale comme option thérapeutique chez les patients dont le débit de filtration glomérulaire (DFG) est >40 ml/min/1,73m² et dont la pression

¹⁷ 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.

¹⁸ Mancia Chairperson G, Kreutz Co-Chair R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH) [published online ahead of print, 2023 Jun 21]. *J Hypertens*. 2023;10.1097/HJH.0000000000003480.

artérielle n'est pas contrôlée malgré l'utilisation d'une polythérapie antihypertensive, ou si le traitement médicamenteux entraîne des effets secondaires graves et une mauvaise qualité de vie (Recommandation de grade II B).

La dénervation rénale peut également être considérée comme une option thérapeutique supplémentaire chez les patients souffrant d'hypertension résistante si le DFG est >40 ml/min/1,73m² (grade II B).

Enfin, dans le cadre de la sélection des patients pour la dénervation rénale, l'ESC recommande que leur éligibilité soit discutée dans le cadre d'un processus de prise de décision partagée après une information objective et complète du patient (grade I C). De plus, la dénervation rénale ne doit être réalisée que dans des centres spécialisés expérimentés afin de garantir une sélection appropriée des patients éligibles et l'exhaustivité de la procédure de dénervation (grade I C).

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au total, les nouvelles données fournies confirment l'intérêt du cathéter de dénervation rénale SYMPPLICITY SPYRAL dans le traitement des 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.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

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 cérébraux¹⁹.

Dans son rapport de 2016 concernant la prise en charge de l'HTA²⁰, 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. Selon les recommandations de l'ESC en 2021¹⁷ également, 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 2023¹⁸ précisent qu'il existe une relation continue entre l'augmentation de la PA et le risque d'AVC, de maladie coronarienne, d'hypertension et le développement et la progression d'une insuffisance rénale chronique, quel que soit l'âge. Il est également constaté que, pour chaque élévation de la PA systolique de 20 mmHg ou de la PA diastolique de 10 mmHg, au cabinet, le risque de maladie coronarienne mortelle ou d'AVC doublait.

L'hypertension artérielle est une maladie chronique grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital et pouvant être à l'origine d'handicap définitif et d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

¹⁹ 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

²⁰ Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Rapport d'élaboration. Septembre 2016. HAS.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

L'hypertension artérielle est définie par une PAS > 140 mmHg et/ou une PAD > 90 mmHg mesurées au cabinet du médecin et persistant dans le temps. Cette définition a été adoptée par toutes les recommandations internationales et par l'Organisation mondiale de la santé (2003).

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 15 834 436 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 monde²⁰. À ce titre, l'HTA constitue le premier motif de consultation en médecine générale dans le monde.

Ces chiffres concordent avec les récentes conclusions de l'ESC en 2023¹⁸ qui estiment que la prévalence mondiale de l'hypertension touche environ 1,28 milliard d'adultes âgés de 30 à 79. En 2019, la prévalence moyenne mondiale de l'hypertension artérielle normalisée selon l'âge chez les adultes âgés de 30 à 79 ans était de 34 % chez les hommes et de 32 % chez les femmes.

L'hypertension devient progressivement plus fréquente avec l'âge, avec une prévalence > 60% chez les personnes âgées de plus de 60 ans. Ainsi, le nombre de personnes souffrant d'hypertension pourrait augmenter de 15 à 20 % d'ici 2025, pour atteindre près de 1,5 milliard.

Dans le cadre de l'hypertension résistante, l'ESC l'a défini dans ses recommandations de 2018²¹ et 2021¹⁷ 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.

En ce qui concerne l'indication revendiquée pour la demande de prise en charge transitoire correspondant aux patients avec une HTA résistante à une quadrithérapie, il n'existe pas de données épidémiologiques précises quant au nombre de patients concernés.

4.2.3 Impact

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.

Dans ce contexte, le dispositif SYMPLICITY SPYRAL répond à un besoin thérapeutique non couvert.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la gravité de l'hypertension artérielle dans la population française et de l'amélioration clinique apportée par la réduction de la pression artérielle, le cathéter de dénervation rénale SYMPLICITY SPYRAL a un intérêt de santé publique.

²¹ 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.

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

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

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient 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.

L'indication d'utilisation du cathéter SYMPLICITY SPYRAL doit être 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*).

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

Prescription

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

Utilisation

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

L'acte de dénervation rénale par SYMPLICITY SPYRAL 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 des patient de moins de 18 ans.

L'établissement de santé doit disposer d'un plateau technique adapté comprenant 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.

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.

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.

Activités interventionnelles

Activité de cardiologie interventionnelle	Activité de radiologie interventionnelle
<p>Pour l'activité de soins mentionnée au 11° de l'article R. 6122-25 du code de la santé publique « Activité interventionnelle sous imagerie médicale en cardiologie », les conditions d'implantation et les conditions techniques de fonctionnement sont précisées respectivement aux articles R. 6123-128 à R. 6123-133-2 et aux articles D. 6124-179 à D. 6124-185-1 du code de la santé publique.</p> <p>Ces conditions ont été révisées dans le cadre de la réforme des autorisations via les décrets suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Décret n° 2022-380 du 16 mars 2022 relatif aux conditions d'implantation de l'activité interventionnelle sous imagerie médicale en cardiologie ; – Décret n° 2022-382 du 16 mars 2022 relatif aux conditions techniques de fonctionnement de l'activité interventionnelle sous imagerie médicale en cardiologie ; <p>L'arrêté du 16 mars 2022²² fixe le nombre minimal annuel d'actes pour les activités interventionnelles sous imagerie médicale en cardiologie prévues à l'article R. 6123-133-2 du code de la santé publique.</p>	<p>Pour l'activité de soins mentionnée au 21° de l'article R. 6122-25 du code de la santé publique, « activité de radiologie interventionnelle », les conditions d'implantation et les conditions techniques de fonctionnement sont précisées respectivement aux articles R6123-165 à R6123-172 et aux articles D. 6124-225 à D. 6124-247 du code de la santé publique.</p> <p>Ces conditions ont été révisées dans le cadre de la réforme des autorisations via les décrets suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Décret n° 2022-1237 du 16 septembre 2022 relatif aux conditions d'implantation des équipements matériels lourds d'imagerie et de l'activité de soins de radiologie interventionnelle ; – Décret n° 2022-1238 du 16 septembre 2022 relatif aux conditions de fonctionnement des équipements matériels lourds d'imagerie et de l'activité de soins de radiologie interventionnelle ; – L'arrêté du 16 septembre 2022²³ fixe pour un site autorisé, le nombre d'équipements d'imagerie en coupes en application du II de l'article R. 6123-161 du code de la santé publique.

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateur retenu

Dans l'indication revendiquée, il n'existe pas de comparateur pertinent au regard des connaissances médicales avérées car l'arsenal thérapeutique disponible n'est constitué que de nouvelles options thérapeutiques ne justifiant pas d'un niveau de preuve suffisant.

Comparateur : Absence d'alternative thérapeutique

²² Arrêté du 16 mars 2022 fixant le nombre minimal annuel d'actes pour les activités interventionnelles sous imagerie médicale en cardiologie prévues à l'article R. 6123-133-2 du code de la santé publique, publié au Journal Officiel de la République Française le 18/03/2022. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 26/10/2023]

²³ Arrêté du 16 septembre 2022 fixant, pour un site autorisé, le nombre d'équipements d'imagerie en coupes en application du II de l'article R. 6123-161 du code de la santé publique, publié au Journal Officiel de la République Française le 17/09/2022. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 26/10/2023]

6.2 Niveau d'ASA

L'hypertension artérielle est une pathologie très fréquente à l'origine d'une dégradation marquée de la qualité de vie des patients et pouvant entraîner des complications graves sur les organes cibles (rein, cœur, système vasculaire, cerveau). L'hypertension artérielle résistante est particulièrement associée à des lésions de ces organes, notamment l'insuffisance rénale, la rigidification vasculaire ou encore l'hypertrophie ventriculaire gauche. La présence de ces lésions d'organes augmente indiscutablement le risque de faire un évènement cardiovasculaire grave comme l'insuffisance cardiaque, l'accident cérébro-vasculaire ou encore l'infarctus du myocarde.

Les nouvelles données cliniques fournies confirment l'impact positif du cathéter de dénervation rénale SYMPLICITY SPYRAL sur la réduction de la pression artérielle de patients avec une hypertension artérielle résistante, déjà démontré dans le cadre de la demande de prise en charge transitoire en 2022. Cependant, aucune donnée clinique ne permet de mettre en évidence une réduction de la morbi-mortalité et une incertitude demeure sur la persistance de l'effet observé sur le long terme en raison de la possibilité d'une réinnervation naturelle ultérieure.

La Commission s'est prononcée pour une amélioration modérée du Service attendu (ASA III) de SYMPLICITY SPYRAL par rapport à l'absence d'alternative thérapeutique.

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

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations avec notamment la transmission des résultats des études Global SYMPLICITY Registry (GSR) DEFINE et SPYRAL AFFIRM.

8. Durée d'inscription proposée

5 ans

9. Population cible

La population cible correspond aux 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.

En France, selon les résultats de l'enquête menée entre 2014 et 2016²⁴ issus de l'étude ESTEBAN, la prévalence de l'hypertension dans la population générale serait de l'ordre de 30,6%, soit environ 15 834 436 patients adultes (36,5% chez les hommes et 25,1% chez les femmes).

Dans cette population de patients hypertendus, les résultats de l'enquête montrent qu'environ 7 481 771 des patients (47%) étaient traités par un médicament à action antihypertensive et qu'environ la moitié d'entre eux (3 433 500) présentaient toujours une pression artérielle non contrôlée

²⁴ Perrine A-L, Lecoffre C, Olié V. Prévalence de l'hypertension artérielle chez les adultes en France en 2015, étude ESTEBAN. Rev D'Épidémiologie Santé Publique. 1 mars 2018;66:S50.

(PAS>140mmHg et PAD>90mmHg). Parallèlement, l'enquête FLAHS²⁵, menée en France en 2015, permet d'évaluer les traitements antihypertenseurs prescrits pour la prise en charge de l'HTA. Ainsi, d'après les résultats de cette enquête, 46% des patients étaient traités par monothérapie, 36% par bithérapie, 14% par trithérapie et 4% par quadrithérapie ou plus.

D'après ces données, environ 137 340 patients hypertendus resteraient non contrôlés malgré une quadrithérapie hypertensive. Afin de pouvoir être éligible à la procédure de dénervation rénale, les études cliniques disponibles issues des principaux essais contrôlés randomisés, montrent une sélection rigoureuse des patients notamment liée aux critères d'exclusion (HTA secondaire, DFG < 40 ml/min/1,73m², critère anatomique) Ainsi, entre 20 et 50% des patients seraient finalement éligibles à la procédure de dénervation rénale, représentant une population cible pour l'indication de traitement des patients hypertendus non contrôlés, en échec thérapeutique, malgré une quadrithérapie antihypertensive bien conduite, au maximum d'environ 68 000 patients.

La population cible ne peut être estimée en raison de l'absence de données épidémiologiques spécifiques à l'indication retenue. En se basant sur les données cliniques actuellement disponibles, la population cible totale des patients éligibles à une procédure de dénervation rénale serait au maximum de 68 000 patients.

²⁵ Girerd X, Hanon O, Pannier B, Mourad JJ, Vaïsse B. Déterminants de l'hypertension artérielle contrôlée chez les sujets traités par antihypertenseurs en France : enquête FLAHS 2015 [Determinants of controlled hypertension in patients treated with antihypertensive drugs in France: The French League Against Hypertension Survey (FLAHS 2015)]. Ann Cardiol Angeiol (Paris). 2016;65(3):219-222.