



TRANSCRIPTION DES DÉBATS

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire.

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du code de la sécurité sociale.

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

CNEDiMTS

Mardi 23 avril 2024

1. Examen — Demande d'inscription (LPP) — LUX-DX : Moniteur cardiaque implantable (MCI) (7466)

M. le Président.- Nous passons à la suite, avec l'examen de la demande d'inscription de LUX-DX, moniteur cardiaque implantable, de BOSTON SCIENTIFIC.

Le chef de projet, pour la HAS.- Je vais vous présenter une demande d'inscription de BOSTON pour son nouveau moniteur cardiaque implantable nommé LUX-DX. Pour simplifier, je vais utiliser l'acronyme MCI pour parler des moniteurs cardiaques implantables.

LUX-DX est un MCI de 1,2 centimètre cube pour 3 grammes. Il est miniaturisé, fourni avec un kit d'incision et d'insertion. Une application est également disponible pour le patient qui sert d'activateur et de transmetteur des données collectées par la prothèse. Le système complet comprend aussi une interface pour les professionnels de santé, appelée « l'assistant clinique », et tout le système est compatible avec un système de télésurveillance appelé LATITUDE. Seul le MCI et ses accessoires d'incision et d'insertion font partie de la demande d'inscription.

Je fais un petit rappel concernant l'historique des MCI. Il existe actuellement trois autres gammes de MCI concurrents, les plus anciennes inscrites dans les indications revendiquées. Les indications sont donc le diagnostic étiologique des syncopes inexpliquées récidivantes et le diagnostic étiologique des accidents ischémiques cérébraux. Il y a la gamme REVEAL, qui existe en France depuis le début des années 2000, et la version miniaturisée sur la LPPR sont le REVEAL LINQ et le LINQ III. Pour information, le MCI LINQ II a d'ailleurs été évalué il y a quelques mois par la commission, j'en reparlerai plus tard.

Il y a la gamme CONFIRM qui existe depuis le début des années 2000 en France avec la version miniaturisée sur la LPPR qui est CONFIRM RX et JOT DX. Il y a la gamme BIOMONITOR, qui existe depuis la fin des années 2010, et les versions miniaturisées sont les BIOMONITOR III et IIIm.

Ici, voici un tableau récapitulatif de tous les MCI. Je reviendrai en détail sur ce tableau, car l'équivalence technique est un des arguments de la firme. Cependant, je voulais juste vous rappeler que tous les MCI inscrits sur la LPPR ont obtenu une ASA de niveau V entre eux dans les mêmes indications, mais comme je vous l'ai dit, en décembre 2023, le dernier MCI MEDTRONIC, le LINQ II, a obtenu une ASA de niveau IV en comparaison aux autres MCI sur la LPPR notamment grâce à de nouvelles fonctionnalités et des études démontrant leur bénéfice clinique et organisationnel.

Cependant, le LINQ II n'est pas encore inscrit sur la LPPR à ce jour. C'est pourquoi vous verrez qu'il n'a pas été choisi comme comparateur par le demandeur, mais je pourrai en reparler tout à l'heure.

Pour information, concernant le type de données fournies lors des premières inscriptions des moniteurs cardiaques implantables évalués par la commission, on voit que pour le MCI de MEDTRONIC, le REVEAL PLUS qui date de 2003 et qui est donc assez ancien, il y avait déjà plusieurs études spécifiques qui étaient disponibles, dont une comparative randomisée prospective pour mesurer le rendement et la sécurité.

Pour la gamme CONFIRM en 2011, il y avait d'abord eu un refus lors de la première demande d'inscription du fait de la faible qualité des éléments de preuve fournis, mais ils sont revenus en 2013 avec une étude prospective française, multicentrique, et avaient également proposé un argumentaire de démonstration d'équivalence technique entre le MCI et un MCI de la gamme REVEAL. Ils ont obtenu un SA suffisant et une inscription.

En 2019, le MCI de BIOTRONIK, BIOMONITOR 2-AF, a été évalué grâce à trois études non spécifiques et trois études spécifiques. Je pourrai revenir plus en détail si vous le désirez sur ce type de données, mais c'est pour vous donner un aperçu des données fournies et examinées.

En tout cas, actuellement, depuis 2003, de nombreuses études spécifiques ont été fournies pour l'inscription et le renouvellement de tous ces moniteurs cardiaques petit à petit.

Concernant la demande d'inscription, les indications revendiquées par le demandeur pour son MCI sont les indications classiques des MCI, à savoir le diagnostic étiologique des syncopes inexpliquées récidivantes, et le diagnostic étiologique des accidents ischémiques cérébraux. Le demandeur revendique une ASA de niveau V en comparaison à l'ensemble des MCI inscrites sur la LPPR, donc pas en comparaison avec le récent MCI LINQ II qui avait obtenu une ASA IV. Les arguments sont cliniques et reposent aussi sur une équivalence technique, comme je vous l'ai dit.

Concernant les éléments de preuve, on a un tableau comparatif des principales caractéristiques techniques des moniteurs cardiaques pour justifier l'équivalence technique. Concernant les études cliniques spécifiques, nous avons le protocole et le rapport d'étude de l'étude LUX-DX PERFORM qui est une étude post-commercialisation qui a été retenue. Du fait de leurs limites méthodologiques et de leurs objectifs, deux études n'ont pas été retenues, l'étude Stolen qui présentait juste des résultats préliminaires de l'étude que je viens de citer et l'étude Mahajan qui mettait seulement en avant la faisabilité de la reprogrammation à distance.

Concernant la comparaison technique, ici c'est le tableau qui a été fourni par le demandeur. Je vous rappelle qu'à droite, il y a le LINQ II qui ne fait donc pas partie de la comparaison puisqu'il

ne fait pas partie des comparateurs revendiqués. LUX-DX fait sensiblement le même poids et la même taille que les autres MCI. Le patient possède un activateur patient, tout comme les autres. Sa longévité théorique est de 3 ans, ce qui est moins bien que les MCI MONITOR, mais mieux que les MCI CONFIRM RX et JOT DX. Il est compatible IRM sous conditions. Il a une mémoire de stockage sensiblement équivalente aux autres.

Le point positif de ce MCI est qu'il permet de faire de la reprogrammation à distance comme le faisait seulement LINQ II. Contrairement à LINQ II et comme les autres MCI inscrits sur la LPPR, il ne permet pas de détecter les extrasystoles ventriculaires.

Sinon, bien évidemment, le LUX-DX permet de détecter les épisodes d'arythmie, essentiels pour un MERCI, comme la tachycardie, la bradycardie, pauses et fibrillation atriale.

Concernant l'étude retenue, LUX-DX PERFORM, il s'agit d'une étude observationnelle multicentrique avec 35 centres aux États-Unis, prospective, simple bras, post-commercialisation, qui a été réalisée entre mars 2021 et mai 2023. L'objectif était d'analyser la performance des algorithmes d'arythmie, la fonction de reprogrammation à distance ainsi que la sécurité d'emploi du MCI LUX-DX à 1 an.

Les critères d'efficacité sont de caractériser l'utilisation de la fonction de la programmation à distance et de mesurer la sensibilité et la VPP du dispositif. Les critères de jugement d'efficacité étaient des critères post hoc observatoires, pour information. Les critères de jugements principaux de sécurité sont cette fois le taux d'absence de complications liées au système LUX DX à 30 jours de façon aiguë et également à long terme, à 12 mois, donc un critère de sécurité à court et moyen terme.

Par contre, cette fois-ci, il y avait des taux d'absence de complications fixés grâce à une recherche bibliographique et des objectifs fixés pour ce critère de jugement.

Concernant les résultats, il y a eu 717 patients qui ont été inclus pendant environ 12,5 mois. Les résultats observatoires d'efficacité montrent des résultats très variés, en termes de valeur prédictive positive. Vous voyez dans le tableau rouge à gauche qu'il n'y a que 28,2 % de VPP pour les pauses, mais cela monte à 95,2 % pour les bradycardies. Concernant les sensibilités, celles-ci sont de 100 %, mais elles n'ont été mesurées que pour les FA et les pauses avec un nombre de patients analysés très faible, 35 patients pour les FA et 7 pour les pauses.

Les résultats concernant la reprogrammation à distance montrent seulement que celle-ci s'est bien déroulée dans 100 % des cas et qu'elle a été réalisée souvent à distance et il est possible de la réaliser plusieurs fois pour un même patient.

Concernant les résultats de sécurité, ces résultats sont significatifs. Il y a une quasi-absence de complications aiguës ou chroniques liées au LUX-DX. On retrouve seulement, dans les complications avérées liées au dispositif, une érosion cutanée associée à une expulsion du MCI en aigu, et en chronique, on a deux infections et une érosion cutanée.

En conclusion de cette étude, les éléments de sécurité semblent favorables, mais au vu de la méthodologie, les résultats d'efficacité sont difficilement interprétables et sont limités. Par exemple, on n'a pas de mesure de spécificité ou de VPN. Pour finir, cela reste une étude non comparative avec presque la moitié des patients implantés hors indications françaises, puisqu'elle a été réalisée aux États-Unis.

En conclusion générale, la situation est qu'il existe déjà trois autres gammes de MCI éprouvées en France depuis plusieurs années, un nouveau MCI LINQ II qui devrait bientôt être inscrit à la LPPR qui a prouvé sa supériorité par rapport aux autres MCI et qui ne peut pas être utilisé comme comparateur.

Une ASA V est donc revendiquée en comparaison aux autres MCI inscrits sur la LPPR dans les indications classiques revendiquées. En termes de données, nous avons un argumentaire d'équivalence technique qui décrit les principales différences physiques et les fonctionnalités des différents moniteurs cardiaques et une étude spécifique observationnelle post-commercialisation.

On n'a aucune étude de bonne qualité méthodologique comparative mesurant l'impact clinique voire organisationnel qui est disponible. Concernant la matériovigilance, il n'y a aucun souci particulier.

M. le Président.- Merci beaucoup. Je passe la parole à Françoise.

Mme le Dr HIDDEN LUCET.- C'est un dossier que je trouve assez difficile parce qu'il arrive très tard sur le marché. Le chef de projet a bien souligné que les autres moniteurs cardiaques implantables, nous les avons vus depuis les années 2000 et 2010, avec des gammes qui ont évolué au fil du temps pour se miniaturiser et des comparaisons souvent techniques d'une gamme antérieure à celle qui était proposée, mais au départ, il y avait quand même des études qui étaient comparatives vis-à-vis du holter et qui montraient des fonctionnalités correctes.

Dans le dossier qui est présenté, il y a une équivalence technique qui est revendiquée. Cette équivalence technique est uniquement matérielle. C'est-à-dire que c'est la même taille, cela peut enregistrer le même nombre d'événements, d'une même durée, mais on n'a aucune donnée sur une comparaison d'un moniteur cardiaque à l'autre sur la façon dont les appareils détectent, et c'est vrai pour tous les autres également.

Cela veut dire que pour savoir si c'est un appareil fiable, on se base sur une étude post-commercialisation. Je n'ai pas réussi à savoir par quelle étude ce moniteur a été accepté aux États-Unis. C'est une étude qui est post-commercialisation, pour laquelle il n'y a aucun critère dur qui concerne la détection des FA et des pauses. Les seuls critères pour lesquels il y a un argumentaire statistique, c'est la sécurité.

Comme ils ont comparé des données avec des holters de 14 jours, ils ont un nombre monumental d'enregistrements et comme il n'était pas possible de comparer les données des enregistrements avec tous les épisodes enregistrés par le moniteur, qui a été également un nombre considérable d'événements, ils ont fait une répartition statistique aléatoire pour juste enregistrer un certain nombre d'événements, et je pense que ce n'est pas non plus très clair sur le plan de la réalité d'une comparaison.

Sur le plan méthodologique, à mon avis, ce n'est pas une étude solide sur le plan de la façon dont l'appareil détecte. Surtout, il n'y a aucune valeur prédictive négative, aucune donnée de spécificité, et vous savez que ces appareils détectent énormément de faux épisodes. Je pense que c'est une limite d'utilisation.

Ce holter arrive donc très tard après les autres, avec une étude qui à mon avis est moins solide que les premières études des autres appareils. Après, je n'ai pas d'autre argumentaire à donner. C'est-à-dire que je ne peux pas le comparer aux autres pour savoir s'il est aussi efficace ou pas. On n'a pas les données qui permettent de dire cela. C'est tout ce que j'avais à dire.

M. le Président.- L'élément majeur, c'est qu'on ne peut même pas le comparer parce qu'il n'y a aucune étude le faisant apparaître.

Mme le Dr HIDDEN LUCET.- C'est vrai, mais pour les autres, c'est à peu près pareil. Pour les autres appareils, il n'y a pas d'étude qui les compare les uns avec les autres. Simplement, les autres appareils sont arrivés au départ sur le marché avec des études de bonne qualité, les comparant à des holters, et après, ils ont évolué et on a gardé leur technique. Leur technique de base n'a pas évolué, simplement il y a eu une évolution sur la taille et l'implantabilité, avec des études de sécurité à chaque fois qui étaient satisfaisantes, mais au départ, on avait des études qui étaient un peu plus solides que celles-là. En tout cas, sur le plan méthodologique, c'est sûr.

M. le Président.- Ok. Y a-t-il d'autres prises de parole ?

M. le Pr LANTELME.- J'ai une question pour Françoise. À quoi sert la reprogrammation à distance ?

Mme le Dr HIDDEN LUCET.- C'est très utile parce que ces appareils ont très souvent beaucoup trop de fausses détections, en particulier les pauses. Dès que l'amplitude du QRS diminue, dès que le cœur est un peu irrégulier ou qu'il détecte mal, ils envoient une alerte. On est donc très souvent obligé de les reprogrammer pour limiter le nombre de fausses alertes. Si on veut améliorer la spécificité des alertes, il faut faire revenir les patients pour les programmer à distance.

Ce que le LINQ II a montré quand nous l'avons étudié, c'est que la reprogrammation à distance avait un impact organisationnel. On l'avait noté. Il n'y avait pas les critères d'impact organisationnel, mais cela faisait gagner des équipes infirmières et sur les données cliniques, nous avons accepté ce LINQ II pour d'autres raisons, en notant quand même qu'il y avait probablement un impact organisationnel. Là, ce que montrent les études qui ont été proposées, c'est que c'est faisable. C'est-à-dire qu'ils ont reprogrammé à distance avec un délai de transmission qui m'a un peu étonnée, qui était entre 12 et 48 heures. Ce ne sont pas des reprogrammations d'urgence, donc ce n'est pas très grave.

Ils ont donc montré que c'était faisable et c'est tout. Il n'y a aucune étude qui dit que cela a diminué les alertes ou que cela a été utile pour diminuer le temps, regarder les alertes par les équipes de télétransmission, par exemple. À mon avis, c'est aussi un écueil de l'étude.

M. le Président.- C'est un écueil, mais d'un autre côté, sous ton contrôle Françoise, en termes d'organisation des soins, ce non-déplacement éventuel des patients, conceptuellement, est un élément favorable, quand même.

Mme le Dr HIDDEN LUCET.- Bien sûr, c'est favorable, mais ils n'apportent aucune preuve que c'est favorable. Si on arrive à démontrer que c'est utile sur le plan organisationnel et pour éviter des transports, par exemple, c'est quelque chose de très valable.

Là, ils l'ont fait. On peut même noter qu'ils ont reprogrammé des patients plusieurs fois. Cela veut dire qu'il y a parfois des gens pour qui une simple reprogrammation ne suffit pas et plutôt que de les faire revenir deux ou trois fois, c'est sûr que c'est beaucoup plus simple de faire ça à distance. Sur le plan conceptuel, c'est parfait. Sur le plan de la preuve, cela manque un peu.

M. le Président.- Oui. Madame Bellocq ?

Mme le Dr BELLOCQ.- Quand tu parles d'absence de données cliniques, est-ce que tu parles des événements cliniques que cela éviterait comme les syncopes, ce qui est la cause de l'indication, ou est-ce qu'il y a d'autres éléments ?

La deuxième question est la suivante. Vu ton expérience, trouves-tu que ces holters, par rapport à toutes les marques, évoluent aussi ? On a parlé de l'impact organisationnel, justement, mais penses-tu qu'ils évoluent aussi ? Est-ce qu'il y a des éléments d'amélioration autres que l'organisationnel, pour toi ? Quelle est ta vue d'ensemble là-dessus ?

Mme le Dr HIDDEN LUCET. - Il y a des éléments qui sont positifs. Par exemple dans le JOT, il y a un filtre qui permet de limiter les fausses informations. C'est un des derniers que nous avons vus d'une autre société et nous l'avons retenu pour cette raison-là.

Dans le LINQ II qui n'est pas pour l'instant inscrit sur la LPPR, il y a un algorithme qui permet de détecter les extrasystoles ventriculaires, chose qu'aucun autre moniteur ne fait, donc ils évoluent au fil du temps, bien sûr, pour essayer d'être plus sensibles et de dépister plus de choses. Après, c'est quand même d'une façon générale toujours des moniteurs qui sont implantés de façon sous-cutanée et qui sont donc susceptibles d'enregistrer ou de ne pas enregistrer correctement des activités cardiaques ou d'enregistrer de fausses informations musculaires, par exemple. C'est ce qui limite leur emploi.

Sont-ils utiles ? Oui, en particulier pour dépister la FA. Nous l'avons vu dans des études, en particulier sur la gamme MEDTRONIC et sur le JOT, pour dépister des FA et mettre des patients sous anticoagulant après des accidents vasculaires cérébraux. Là, il n'y a pas de preuve non plus, ce n'est pas une preuve clinique, ils ont juste fait une recherche pour vérifier que, sur un certain nombre de patients et sans aucune hypothèse statistique, ils arrivaient à dépister des événements. C'est tout ce que je peux répondre là-dessus.

Sur le plan clinique, ce moniteur-là ne montre pas l'amélioration de la prise en charge des patients. Bien sûr que c'est intuitif et que c'est logique puisque c'est le même type de fonctionnement que les autres. En tout cas, j'imagine que c'est le même type de fonctionnement que les autres puisqu'on n'a jamais eu aucune comparaison des algorithmes de détection d'un appareil par rapport à un autre, donc on ne sait pas s'il y en a un qui est plus fiable que les autres ou pas. C'est valable pour les autres également.

M. le Président. - Globalement, sur ceux qu'on a vus avant, ils amènent une amélioration par rapport au holter, si j'ai bien compris. Je voulais avoir ton sentiment sur ce qui me frappe, Françoise, mais je pense que c'est dans ta réponse. Nonobstant la qualité de l'étude dont tu as fait l'exégèse, je suis frappé — pour peu qu'on puisse en tenir compte — du faible nombre de détections de FA, puisqu'ils sont à 50 % à peu près alors que c'est, de mon point de vue, une des indications majeures, plus que les syncopes, je crois. C'est le diagnostic étiologique des AVC, et

c'est la FA en premier lieu, et je trouve que ce n'est pas terrible, mais nonobstant la qualité de l'étude et son interprétation difficile, j'entends bien.

Mme le Dr HIDDEN LUCET.- Bien sûr. Une des limites aussi, c'est quand ils ont comparé au holter. Les holters, c'était des patchs donc ce n'est pas beaucoup moins fiable qu'un holter avec des électrodes. Ce sont des holters patch de 7 jours, et on en remet un pour 7 jours donc ils ont énormément de perte d'information par l'holter. Déjà, c'est une limite.

Après, sur les holters, ils ont comparé uniquement les épisodes qui étaient programmables sur les moniteurs, c'est-à-dire des pauses supérieures à trois ou quatre secondes et des épisodes de FA de plus de 2 minutes puisque le moniteur ne permet pas de détecter des épisodes de FA de moins de 2 minutes. Le taux qu'on vous a donné de détection de FA est très faible parce qu'il est poolé sur toutes les durées. Ce qu'ils ont montré dans cette étude, c'est que si tu as un épisode de FA qui est de plus d'une heure, la détection est évidemment meilleure, mais c'est une lapalissade.

M. le Président.- Oui, cela va de soi.

Mme le Dr HIDDEN LUCET.- Après, ils ont aussi fait quelque chose qui est difficile à interpréter et c'est vrai que le taux global nous semble un peu faible parce qu'ils ont inclus dedans 45 % de patients qui avaient de la FA. Il y a eu des post-ablations de FA et des patients chez qui on suspectait beaucoup de la FA, qui ne sont pas des indications françaises.

C'est vrai qu'en termes globaux, on est assez frappé par le taux de détection relativement faible, mais encore une fois, ils n'ont pas du tout analysé tous leurs épisodes. Ils avaient enregistré tellement d'épisodes et tellement de holters qu'ils ont été obligés de faire une sélection des épisodes à analyser.

M. le Président.- Ok. Y a-t-il d'autres remarques ? Non. On a l'impression que ce n'est pas très solide sur le plan méthodologique, mais pour un dispositif déjà connu qui est de même spécificité que les autres, avec peut-être cette notion quand même, à vérifier Françoise, je suis d'accord avec toi, de programmation à distance qui est quand même un plus et que le LINQ II, je crois, avait amené aussi.

Mme le Dr HIDDEN LUCET.- LINQ II l'avait apporté, mais avec des éléments objectifs d'utilité.

M. le Président.- Oui, on est d'accord. Y a-t-il d'autres remarques des uns et des autres ?

(La commission n'exprime aucune observation.)

M. le Président.- Nous passons au vote.

Mme LE FLOCH, pour la HAS.- Vous pouvez voter entre un SA suffisant, un SA insuffisant ou une abstention.

(Il est procédé au vote.)

Résultat du vote :

SA insuffisant : 15 voix

Abstention : 3 voix

Mme LE FLOCH, pour la HAS.- C'est un avis insuffisant.