



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 5 décembre 2023

1. Examen - Demande d'inscription (LPP) AVEIR, Système de stimulation cardiaque implantable simple chambre sans sonde, implanté par voie transcathéter (7341) ABBOTT MEDICAL France SAS

M. le P^r AMABILE, Vice-Président.- On peut commencer les procédures d'instruction complètes et on commence par l'examen d'AVEIR, système de stimulation cardiaque implantable. Il y a deux procédures : AVEIR pour le système de stimulation cardiaque implantable et AVEIR pour le système d'introduction et de remplacement du stimulateur.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Je vais vous présenter une demande d'inscription d'abord du stimulateur cardiaque simple chambre sans sonde implantée par voie atroce cathéter qui s'appelle AVEIR. Pour information, dans l'ordre du jour, il y a un second dossier similaire concernant AVEIR, mais ce second dossier sera traité dans un second temps. Il traite du remplacement du stimulateur AVEIR par un autre stimulateur. Je le présenterai après cette présentation, mais ces deux dossiers sont liés.

Avant de commencer, le Docteur Lucet va vous faire un rappel sur les stimulateurs sans sondes. Merci beaucoup.

M^{me} le D^r HIDDEN-LUCET.- Bonjour. Vous avez vu il n'y a pas très longtemps le renouvellement d'inscription du MICRA qui est actuellement le seul stimulateur sans sonde VVIR sur le marché. Voilà le second qui vient pour une inscription.

Je vous montre sur cette diapositive la comparaison entre deux stimulateurs VVIR, le stimulateur à droite conventionnel avec une sonde par voie endovasculaire et une loge placée en position prépectorale le plus souvent, parfois rétropectorale pour des enfants. À gauche, vous avez le stimulateur AVEIR qu'on vous propose aujourd'hui à l'inscription, un stimulateur sans sonde différent du MICRA, mais il se pose de la même façon, c'est-à-dire par voie endovasculaire, fémorale.

Les deux stimulateurs, stimulateurs placés par voie conventionnelle ou par voie endovasculaire, ont un fonctionnement commun. Il détecte le signal ventriculaire par l'électrode qui est implantée et la stimulation se fait en fonction de la fréquence que vous avez programmée. Si le potentiel recueilli par la sonde est inférieur à la fréquence que vous avez programmée, l'appareil va envoyer

une stimulation électrique au cœur de façon à stimuler le ventricule. Ces stimulateurs ne conviennent que pour les gens qui présentent des pauses et qui n'ont pas besoin d'une synchronisation auriculoventriculaire, puisque cela ne concerne que la stimulation ventriculaire. Actuellement, les stimulateurs VVIR, qui stimulent uniquement le ventricule, représentent à peu près 20 % du marché.

La différence essentielle entre les stimulateurs en dehors du mode d'implantation et de leurs complications liées, c'est la longévité. Actuellement, les stimulateurs classiques ont une longévité, en fonction des modèles et de l'utilisation, aux alentours de 10 à 15 ans. Pour la dernière génération, c'est 15 ans. Alors que l'AVEIR a une longévité qui est prévue de l'ordre de 7,2 ans. En réalité, cela correspond à une fonctionnalité technique exigée par la commission. Le MICRA, qui a une longévité prévue pour 7,5 sur le plan théorique, a une longévité beaucoup plus importante. Il est probable que c'est à peu près la même chose pour l'AVEIR. Néanmoins, les stimulateurs classiques ont une longévité qui est apparemment plus importante que les stimulateurs sans sonde.

Je vous rappelle les modalités d'implantation et les risques liés à ces deux modèles de stimulation. Je vous avais montré cette diapositive pour le MICRA. Le stimulateur endocavitaire se place par une incision cutanée et la création d'une loge, le plus souvent prépectorale, avec un risque d'hématome local et au long cours, un risque en fonction des remplacements, en particulier un risque d'infection. S'il y a un hématome, c'est un risque d'infection. Plus on réintervient sur une loge, plus on a des risques d'extériorisation de matériel. C'est ce que vous voyez sur la photo de droite.

La sonde s'insère dans une veine. Soit on aborde directement une veine céphalique et il n'y a pas tellement de complications, soit on est obligé de ponctionner la veine sous-clavière avec un risque de pneumothorax ou d'hémotorax. La fixation de la sonde dans le ventricule droit se fait par des barbillons ou par une vis avec un risque d'épanchement péricardique qui est extrêmement rare avec les sondes actuelles endovasculaires. Il y a un risque de déplacement de sonde qui fait que la sonde bouge dans le cœur et il faut réintervenir.

Les risques des sondes endovasculaires sont des risques au long cours :

- des risques de fractures, en particulier s'il y a une ponction sous-clavière parce qu'il y a un

conflit entre la première côte et la clavicule ;

- des risques de thrombose veineuse ;
- des risques d'infection, une infection d'une sonde endovasculaire donne une endocardite ;
- un risque récemment mis en évidence, l'insuffisance tricuspide potentielle.

Un des arguments, c'est que la sonde traverse la tricuspide. En principe, elle passe entre les feuillets, à moins que l'implanteur ne soit passé au travers d'une des valves, ce qui est rare. Les insuffisances tricuspides sont bien connues des échographies. En général, elles sont extrêmement modérées après la pose de stimulateurs cardiaques, mais c'est surtout au long cours que cela peut donner, pour certains patients, des insuffisances tricuspides évoluées. On en rediscutera probablement pour d'autres dossiers.

Les stimulateurs sans sonde s'implantent par voie transcathéter, en particulier AVEIR, par un gros désilet de 27 french, avec un risque de fistules artérioveineuses, d'hématomes et de plaies vasculaires et un risque éventuellement chez les patients de petits poids ou qui ont des veines tortueuses. La fixation, contrairement au MICRA qui se fait par des barbillons qui se fixent dans la paroi du ventricule droit, c'est une vis qui s'appelle hélice dans la présentation. On met en place le cathéter sur la paroi du ventricule, puis on fait un tour et demi avec le système de fixation. Il y a un risque d'épanchement péricardique, de tamponnade, de plaie du ventricule droit ou du trouble du rythme, que l'on a retrouvé également avec l'autre dossier puisque les barbillons qui se fixent, c'est pareil, on appuie sur la paroi du ventricule.

Il y a un risque de migration, comme le stimulateur MICRA, parce que s'il se décroche, il peut partir dans l'artère pulmonaire. Le risque d'insuffisance tricuspide, nous en avons discuté lors du précédent dossier. Il est extrêmement mal évalué puisque ce sont souvent des insuffisances tricuspides qui peuvent arriver au long cours, mais comme il n'y a pas de sonde, on imagine qu'il y a moins de risques d'insuffisance tricuspides. Mais pour l'instant, il n'y a pas eu d'étude au long cours puisque ces stimulateurs sont relativement récents.

Il se pose un problème, comme pour le MICRA, qui est : Qu'est-ce qu'on fait quand un stimulateur est usé, quand il ne marche plus ou quand on veut le remplacer ? Est-ce qu'on peut l'extraire ou

est-ce qu'on ne peut pas l'extraire et on le laisse en place ? Auquel cas, c'est ce que le chef de projet vous dira comme terme, il a pris le terme cœur-poubelle. La question, c'est : Combien est-ce qu'on peut mettre de stimulateur sans sonde dans un ventricule droit sans problème ? Pour l'instant, ce n'est pas du tout étudié.

Je vous ai montrés sur cette diapositive, le système AVEIR, cathéter d'extraction qui est lié au stimulateur. On ne peut pas extraire ce stimulateur sans le cathéter dédié. C'est un système qui va accrocher le petit bouton au bout du stimulateur, qui va permettre de dévisser le stimulateur quand on voudra le remplacer. Pour l'instant, il n'y a aucune étude qui prouve que c'est plus risqué ou moins risqué et qu'il y a plus ou moins d'inconvénients à laisser ou retirer un stimulateur. Ces stimulateurs sont relativement récents, on n'a pas d'idée de ce qui se passe à 10 ou 15 ans.

Pourquoi voit ce stimulateur cardiaque uniquement maintenant de la société ABBOTT ? C'est parce qu'ils ont eu des problèmes. Au départ, le MICRA VR a eu un avis suffisant en 2016. Ils avaient développé un stimulateur qui s'appelait le NANOSTIM, à peu près équivalent en termes de demande de mise sur le marché. Sauf qu'avec le NANOSTIM, la société a eu une alerte de sécurité sur la batterie. Il y a eu des épuisements de batteries en 2016, ce qui fait qu'ils ont arrêté le développement de ce stimulateur pour se concentrer sur un autre modèle qui est l'AVEIR VR que vous voyez maintenant. Il y a beaucoup de retard dans la présentation des dossiers et dans les données qui sont liées. C'est une nouvelle fonction.

J'ai mis, dans ce tableau, la différence entre les différents boîtiers parce que les études que vous allez voir pour l'AVEIR comportent pour une partie des implantations de NANOSTIM. Si vous vous focalisez sur les deux colonnes de droite, vous voyez la différence entre l'AVEIR VR, la présentation d'aujourd'hui, et le MICRA VR que nous avons accepté. L'AVEIR VR est plus long, un diamètre à peu près comparable et plus lourd. Il est fixé avec une hélice et non pas avec des ancrs souples dans le ventricule. Il a un introducteur de 27 frenchs, contrairement au MICRA qui a un introducteur très gros aussi, de 23 frenchs. Les longévités sont à peu près comparables. L'asservissement se fait de façon différente. Pour l'instant, AVEIR n'est pas compatible avec un système de télésurveillance. Il devrait le devenir puisque la société ABBOTT en a un, mais pour l'instant, ça ne l'est pas.

Le deuxième dossier qui vous sera présenté concerne l'extraction du stimulateur puisque pour extraire un système AVEIR, on est obligé d'utiliser le système d'extraction de la société, alors que ce n'est pas le cas pour le AVEIR. On peut prendre un lasso classique.

Un chef de projet, pour la HAS.- Merci beaucoup. Je vais me focaliser sur le stimulateur sans sonde AVEIR. Cette demande concerne le stimulateur qui s'appelle AVEIR VR plus son système de pose composé d'un cathéter d'implantation et de deux introducteurs de taille différente.

Le stimulateur sans sonde AVEIR VR est composé, dans sa partie proximale et sa partie distale, comme le Docteur Lucet l'a présenté, d'un mécanisme d'ancrage et de récupération de la batterie, d'un marqueur radio opaque, du système électronique et de l'hélice de fixation. L'hélice distale est non rétractable et permet de fixer le stimulateur sur l'endocarde du ventricule droit. Il y a un système anti-rotation situé à l'extérieur de l'hélice et au centre de l'hélice, l'électrode distale du dispositif.

Le système d'implantation spécifique comprend un cathéter d'implantation orientable guidé avec un manchon de protection intégré conçu pour protéger l'hélice de fixation et l'électrode du stimulateur à implanter. Il y a aussi un pass valve pour dilater la valve hémostatique de l'introducteur d'un diamètre inférieur à 25 french qui permet d'acheminer le système dans la veine fémorale.

Le dispositif AVEIR VR est compatible avec le système de télésurveillance merlin.net, mais cette fonctionnalité n'est pas encore disponible pour les patients car ils sont en attente du marquage CE pour officiellement utiliser la télésurveillance.

Un cathéter de récupération spécifique est utilisé dans les structures périphériques afin de récupérer et manipuler le stimulateur sans sonde AVEIR VR. Cela ne fait pas partie de cette demande, mais il fera partie de l'autre demande que l'on voit juste après.

L'intérêt des nouveaux stimulateurs sans sonde, c'est la miniaturisation. On voit que la taille et le poids sont dix fois inférieurs et la longévité est plus courte.

Concernant l'historique, le marquage CE du premier stimulateur commercialisé par ABBOTT a été obtenu en 2013 et pour AVEIR, le marquage CE date du 4 juillet 2023. On remarque quand même quelques différences morphologiques entre le NANOSTIM et l'AVEIR VR ce qui peut être notable

puisque'il y a des études. Je pourrais revenir dessus avec un tableau comparatif si besoin.

Pour rappel, un autre stimulateur sans sonde a déjà été évalué en 2016, le MICRA VR. Il avait obtenu un SA suffisant dans les indications suivantes : indications d'implantation chez l'adulte d'un stimulateur cardiaque simple chambre ventriculaire de type VVIR dans les dysfonctions sinusales lorsqu'une synchronisation auriculoventriculaire n'est pas nécessaire, dans les BAV sans risque sinusal, dans le BAV en rythme sinusal avec un pourcentage de simulation ventriculaire estimé faible et dans le BAV en rythme sinusal lorsqu'une synchronisation auriculoventriculaire n'est pas nécessaire.

Différentes ASA ont été obtenues dans différentes situations. Je ne vais pas les détailler maintenant, mais les mêmes ASA ont été revendiqués dans le dossier du jour. Les données analysées en 2016 reposaient sur une étude de performance et de sécurité du MICRA, avec 300 patients suivis pendant six mois. Une EPI avait été demandée pour suivre de façon exhaustive les nouvelles implantations en France.

En 2023, le renouvellement d'inscription du stimulateur MICRA a été examiné. Les mêmes ASR qu'en 2016 ont été retenus, ainsi que de nouvelles ASA dans des situations particulières qui font suite à une demande particulière du fabricant. Je ne vais pas rentrer dans le détail aujourd'hui. En 2023, pour justifier la demande de renouvellement, beaucoup plus d'études ont été fournies : les résultats de l'étude post-inscription demandée en 2016, quatre nouvelles études spécifiques prospectives multicentriques observationnelles sur la sécurité et la performance du MICRA et notamment, ainsi que deux études comparatives étudiant les complications et la mortalité du MICRA VR.

Concernant la demande du jour, les mêmes indications pour le MICRA VR ont été revendiquées.

Pour les ASA revendiqués, il y a également plusieurs situations :

- Une ASA II est revendiquée chez les patients adultes avec une indication de stimulateur cardiaque de type VVIR sans accès veineux ou avec antécédents d'endocardite ou de septicémie en comparaison aux stimulateurs cardiaques simple chambre avec sonde épicaudique.
- Une ASA III est revendiquée chez les patients adultes avec une indication de stimulateur

cardiaque simple chambre de type VVIR et à haut risque de complications liées à la sonde et pour lequel le réseau veineux doit être préservé en comparaison aux stimulateurs cardiaques simple chambre avec sonde endocavitaire. Ces revendications sont dues au bénéfice des simulateurs sans sonde par rapport au système conventionnel concernant la diminution des complications majeures, la préservation du capital veineux et une alternative sans abord chirurgicale.

- une ASA III pour les patients atteints de BAV et congénitale avec une indication de stimulateur cardiaque simple chambre de type VVIR en prévention des complications tardives liées à une stimulation prolongée et la présence du matériel étranger dans les cavités cardiaques en comparaison aux stimulateurs cardiaques simple chambre avec sonde endocavitaire ou épicardique. Selon le demandeur, cet ASA se justifie car les patients avec des BAV congénitaux sont des patients jeunes. AVEIR possède un cathéter de récupération spécifique qui permettrait de récupérer le stimulateur en fin de vie et éviter le cœur-poubelle lorsque les stimulateurs arrivent en fin de vie.

Concernant les modalités d'utilisation, rien de particulier. Le demandeur revendique la même chose que pour le MICRA, c'est-à-dire de suivre un arrêté spécifique sur l'encadrement de l'acte d'implantation par l'article L1151-1 du CSP.

Concernant les éléments de preuve et les études :

- Des publications de sociétés savantes sur les indications, les centres planteurs et les récupérations vont être présentées.
- Deux études sur la récupération de stimulateurs sans sondes ont été fournies. Seule la plus récente, Lakkireddy de 2017, a été retenue car elle a analysé les mêmes données que l'étude Reddy de 2016. J'ai pris la plus récente et la plus complète.
- Une étude comparative indirecte entre MICRA et NANOSTIM a été ajoutée à la sélection pour information.
- concernant des données spécifiques, un rapport d'étude réalisé par ABBOTT a été retenu et que je vais vous présenter.

Concernant les publications des sociétés savantes, c'est la même chose que ce qui a été présenté

pour le dossier MICRA en début d'année 2023 :

- Selon la SFC, en 2018, les indications des stimulateurs sans sondes se limitent bien à la stimulation VVIR. La question de la fin de vie du dispositif doit être prise en compte avant de poser un stimulateur, surtout si celui-ci a une espérance de vie plus longue que les stimulateurs sans sonde.
- Selon les recommandations de recommandation de l'ESC en 2021, les stimulateurs sans sondes sont bien des alternatives au stimulateur avec sonde dans deux situations : lorsqu'il n'existe pas d'accès veineux ou lorsque le risque d'infection de la poche est élevé. La société précise qu'il faut également tenir compte de l'espérance de vie du patient avant d'implanter un stimulateur sans sonde.
- Les recommandations internationales de 2022 précisent, je cite : « *Les données suggèrent que l'extraction d'un stimulateur sans sonde dans les premières années suivant l'implantation est réalisable si nécessaire et sûre, à condition qu'elle soit réalisée par une équipe adéquatement formée avec des options d'accès urgent à la chirurgie cardiothoracique.* »

Les recommandations ne font pas distinction entre AVEIR et MICRA.

Étude Lakkireddy, 2017

Il s'agit d'une étude analysant trois études observationnelles prospectives multicentriques réalisées en Europe, aux États-Unis, au Canada et en Australie. L'objectif était de rapporter l'incidence et le mécanisme de défaillance de la batterie observée avec les stimulateurs sans sondes NANOSTIM, génération précédente à AVEIR, ainsi que de démontrer les résultats sur leur récupération.

1 423 patients ont été implantés avec NANOSTIM dans les trois études. Parmi ces 1 423 patients, 73 patients ont eu besoin d'être traités pour des tentatives de récupération du stimulateur sans sonde. Le succès global de récupération était de 90,4 %, avec des résultats proches de 90 % peu importe les délais, sachant que le délai d'implantation le plus long était de quatre ans. Nous avons des données jusqu'à quatre ans maximum. Cela a été fait dans 32 centres à travers le monde.

Parmi les échecs : le bouton d'ancrage proximal du stimulateur sans sondes inaccessible chez les

patients, soit parce qu'il reposait sur la face antérieure du ventricule droit et que le bouton d'ancrage proximal n'était pas accessible, soit parce qu'il était positionné de telle sorte que le bouton était inaccessible.

Les événements indésirables graves sur le dispositif lié à la récupération comprennent un cas de fistule artérioveineuse, un cas dans lequel le bouton d'ancrage s'est détaché et a migré vers l'artère pulmonaire lors de la tentative de récupération. Il y a peu d'événements indésirables graves, mais cela peut arriver.

Pour information, plus de 1 000 patients ont été implantés, 73 patients ont nécessité une tentative de récupération et 115 patients chez qui il a été décidé de ne pas explanter le stimulateur, de le laisser désactivé et de poser à côté un nouveau stimulateur avec ou sans sonde.

Aucun événement indésirable durant la durée de l'étude liée à cette pratique n'a été relevé.

Cette analyse montre que la récupération d'un stimulateur cardiaque sans sonde NANOSTIM est réalisable en phase aiguë et chronique, avec peu d'événements indésirables graves liés à la procédure. Les retraits ont été effectués entre un jour et quatre ans après l'implantation. C'est pourquoi l'étude ne permet pas de savoir si les résultats seraient similaires pour des patients de plus longue durée jusqu'à la longévité maximale du dispositif, aller jusqu'à sept ans, jusqu'à 20 ans selon le fabricant dans certaines conditions d'utilisation.

Les autres principales limites des trois études analysées au travers de cette publication sont leur caractère observationnel et le faible nombre de patients qui ont été suivis pour l'explantation, soit 73 patients.

Étude Dar, 2020

Il s'agit d'une analyse rétrospective comparant indirectement les données de récupération des stimulateurs sans sonde NANOSTIM et MICRA VR. L'objectif était de comparer l'innocuité et l'inefficacité des extractions en fonction du stimulateur et du délai post-implantation. Pour NANOSTIM, il s'agissait de l'analyse des mêmes études présentées juste avant, et pour MICRA, c'est une analyse des données obtenues auprès du fabricant.

Les tentatives de récupération ont été classées comme précoces si la procédure était effectuée immédiatement après le déploiement initial et tardif si la récupération nécessitait une procédure

distincte, plus de 24 heures après l'implantation. La sécurité et l'efficacité de la récupération ont été testées :

- Il y a eu 73 tentatives de récupération pour NANOSTIM et 40 pour MICRA.
- L'indication de retrait le plus courant dans le groupe NANOSTIM était le retrait du problème de batteries et dans le groupe MICRA était un problème de seuil élevé.
- Une récupération tardive s'est produite dans 50 % des cas pour MICRA, contre 100 % des cas pour NANOSTIM.
- Le délai médian jusqu'à l'extraction était de 46 jours, de 1 à 95 jours pour MICRA et de 250 jours, donc de 1 à 4 ans pour NANOSTIM. Il y a une différence importante dans les groupes de patients avec des récupérations plus tardives pour le NANOSTIM que pour le MICRA.
- En termes de complications, deux incidents pour le NANOSTIM et aucun incident pour la récupération du MICRA.
- Concernant l'efficacité, le taux de récupération complète était de 90 % pour le NANOSTIM et de 100 % pour le groupe AVEIR.

Cette analyse conclut que la récupération d'un stimulateur sans sonde est réalisable et sûre, quels que soient la durée et le type de dispositif.

Les limites de l'étude sont les mêmes que l'étude précédente : le caractère rétrospectif et non randomisé car c'est une comparaison indirecte, le faible nombre de sujets analysés. Il y avait des différences significatives entre les groupes et on n'a pas de données pour le MICRA dans cette étude supérieure à 95 jours et pour NANOSTIM supérieur à quatre ans. Malgré tout, on attendrait des données à plus long terme, notamment jusqu'à longévité maximale des deux dispositifs.

Étude Leadless II, 2021

Il s'agit d'une étude de phase de prospective à un seul bras multicentrique dans 46 centres cardiaques aux États-Unis, Canada et en Europe. L'objectif était de comparer la sécurité et l'efficacité du système AVEIR après six semaines post-implantation. Les patients ont été inclus entre le 13 novembre 2020 et le 24 juin 2021. L'étude n'a pas prévu de calcul de taille de

l'échantillon, donc le nombre de sujets nécessaires.

Les critères de jugement :

- un critère de sécurité : l'absence de complications graves liées au dispositif ;
- un critère d'efficacité : le taux de succès défini par un score composite de seuils de stimulation acceptables et d'amplitudes d'ondes R acceptables.
- 324 patients ont été inclus dans cette étude. Le ratio hommes femmes était de 0,62. L'âge moyen des patients inclus était de 75,6 ans, de 27 à 95 ans.
- L'implantation du stimulateur AVEIR VR a été un succès chez 98,9 % des patients.
- Sur les cinq échecs, quatre étaient dus à des complications pendant la procédure, trois perforations cardiaques tamponnades et un déploiement prématuré. Ces quatre complications ont été résolues sans séquelles. Le cinquième échec était dû à une incapacité à évaluer le ventricule droit à cause de l'anatomie du patient qui avait une scoliose. Aucune complication n'a été associée à cette implantation.

L'analyse de sécurité était basée sur les 200 premiers nouveaux patients inclus dans la cohorte. Il y a eu neuf complications graves liées aux dispositifs observées dans les trois jours suivant l'implantation. Les complications les plus fréquentes étaient la tamponnade cardiaque, le déploiement prématuré. Sur les huit patients ayant observé des complications, cinq patients ont été implantés avec succès et trois patients n'ont pas pu se faire implanter.

L'analyse d'efficacité était basée sur les 200 nouveaux patients inclus dans la cohorte confirmatoire dont l'implantation du stimulateur a été un succès. Le taux d'efficacité atteint 95,9 % des patients.

Cette analyse démontre un niveau de performance et de sécurité du dispositif AVEIR à 6 semaines sur les critères primaires supérieurs aux objectifs fixés également. Cela reste une étude assez limitée parce qu'elle n'est pas comparative, une absence de méthode de calcul et que le suivi reste assez court, 6 semaines post-implantation.

Concernant les événements de matériovigilance, c'est un dispositif marqué CE en Europe assez récemment, donc il n'y a pas de données de matériovigilance. À l'international, entre 2020 et juin

2023, 7 % d'événements indésirables ont été notifiés par le demandeur pour des problèmes d'activation, de positionnement, de largage, sur le matériel, lors de la capture du dispositif et des problèmes d'interrogation électroniques.

Concernant les études en cours, le demandeur affirme que le protocole d'une étude clinique observationnelle prospective non randomisée multicentrique nationale menée par le groupe Rythmo de la SFC est en cours de rédaction. L'objectif de ce registre est de confirmer la sécurité et l'efficacité du système AVEIR en phase aiguë post-implantation et lors du suivi pendant deux ans dans une population de sujets indiqués pour un stimulateur cardiaque VVIR en collectant, de manière prospective, les données de patients français recevant le stimulateur cardiaque sans sonde AVEIR.

Pour conclure, vous venez de voir une première demande d'inscription sur la LPPR du stimulateur cardiaque sans sonde AVEIR. Les indications revendiquées d'implantation chez l'adulte d'un stimulateur cardiaque sont les indications revendiquées classiques pour un stimulateur cardiaque implantable simple chambre du type du VVIR, notamment les indications retenues pour MICRA.

Trois ASA sont revendiquées selon la population de patients :

- une ASA II et une ASA III identiques à ce qui avait été revendiqué et obtenu par MICRA :
- une nouvelle ASA trois en comparaison aux stimulateurs avec sonde endocavitaire ou épicaudique chez les patients avec un BAV congénital, plutôt des patients jeunes.

Pour l'instant, les études fournies ne donnent pas beaucoup d'arguments pour cette ASA III.

Concernant les éléments de preuve fournis :

- les recommandations des sociétés savantes ;
- deux études non spécifiques sur la récupération ;
- une étude prospective observationnelle spécifique de sécurité et d'efficacité qui a évalué le dispositif pendant six semaines.

Les limites des études :

- aucune étude comparative prospective à long terme, ni à court terme ;

- quelques données de sécurité des événements indésirables et de matériovigilance.

Pour finir, je vous rappelle que la spécificité d'AVEIR est qu'il possède un cathéter de récupération spécifique qui lui permet d'être extrait à long terme selon le fabricant. Et l'extraction et le remplacement d'un AVEIR font partie d'une demande d'inscription distincte qui sera traitée juste après. Merci.

M. le P^r AMABILE, Vice-Président.- Merci beaucoup pour cette présentation. Est-ce qu'il y a des questions ? Françoise.

M^{me} le D^r HIDDEN-LUCET.- Ce ne sont pas des questions, c'est un petit résumé de cette présentation parce que c'est un dossier très compliqué.

Sur le marché, il y a le MICRA VR qui est le golf standard du stimulateur endovasculaire pur. Celui-ci qui arrive avec du retard a comme caractéristique clinique qu'il est plus gros que le MICRA, en particulier un peu plus long et surtout, un cathéter d'insertion plus gros puisqu'il fait 27 French contre 23 pour le MICRA. Il a un système d'extraction qui est lié, donc on ne peut pas le retirer si on n'a pas ce système d'extraction, ce qui peut être un avantage ou un inconvénient. On n'a pas de preuves comparatives claires disant qu'on retire plus facilement ce type de stimulateur que le MICRA. Les études sont très insuffisantes. On vous a montré qu'on a retiré des stimulateurs de ce type avec des durées d'insertion qui vont jusqu'à quatre ans pour très peu de patients. Pour aucun des deux stimulateurs, on a une idée du taux d'extractibilité à 10 ans ou à 7 ans, puisque c'est la longévité prévue des deux boîtiers.

Ensuite, ce stimulateur arrive sur le marché avec la même idée que le MICRA en 2016. Ils ont les mêmes revendications d'insertion qui ont été acceptées. Ils ont les mêmes niveaux d'ASA que le MICRA et ils ont une indication supplémentaire qu'ils ont décrit et pour laquelle ils revendiquent une ASA III, l'indication du bloc auriculoventriculaire congénital pour lequel il n'y a aucune donnée. Quand on regarde les études d'implantation, les patients étaient tous exclus, que ce soit pour le MICRA ou l'AVEIR, s'ils n'avaient pas 18 ans. Ces appareils n'ont été implantés que chez des adultes. La moyenne d'âge des patients était plutôt de l'ordre de 70, 80 ans que jeune.

L'argumentaire de cette indication, c'est qu'on pourra retirer plus facilement le stimulateur puisqu'il y a un cathéter lié, donc on pourra éviter de rajouter un autre stimulateur ou limiter le

nombre de matériel endovasculaire, que ce soit une sonde ou un stimulateur interne. Aucune étude ne permet de dire qu'une attitude est meilleure que l'autre. Vous avez vu que sur les extractions, il y a parfois des complications. On n'a aucune étude au long cours sur le fait de maintenir un stimulateur endovasculaire à l'intérieur d'une paroi cardiaque, ni sur les conséquences que cela peut avoir sur le ventricule droit.

L'indication du bloc auriculoventriculaire congénital, à mon avis, ne repose sur absolument aucune donnée. J'ai fini les critiques que je pouvais faire sur cet appareil. Je vous laisse pour les questions et les réflexions sur l'indication de cet appareil.

M. le P^r AMABILE, Vice-Président.- Merci Françoise. Agnès, tu avais une question ?

M^{me} le D^r BELLOCQ.- Je voulais voir un autre aspect qu'on a évoqué, notamment Françoise, et la questionner justement sur cet aspect qui est certainement au second plan par rapport au problème des complications comparées aux stimulateurs avec sonde et du problème du retrait de ces dispositifs. Cet aspect va plus jouer sur la qualité de vie qui est l'auto-asservissement de ces appareils. J'avais la notion, c'était surtout par accélérométrie comme le MICRA. Là, c'est un système thermique, semble-t-il. Je ne savais pas que cela pouvait s'autoasservir par ces systèmes thermiques. Est-ce qu'il y a des données là-dessus ? Pour avoir constaté – de façon pas fréquente parce qu'on ne voit pas beaucoup ce type de patients, mais ils ont parfois des stimulateurs – ces défauts d'asservissement vont jouer sur une intolérance à l'effort, des difficultés au réglage de cet auto-asservissement. Est-ce que les choses évoluent favorablement là-dessus ? Il n'y a pas de comparaison système thermique système d'accélérométrie. Est-ce que ces appareils, avec ou sans sonde, ont les mêmes problèmes ? C'était cet aspect parce que pour avoir constaté que cela pouvait jouer beaucoup sur la capacité à l'effort des gens et être handicapé à l'effort, j'avais cette question sur l'auto-asservissement. Est-ce qu'on peut en attendre la même chose qu'un système avec sonde ? Notamment parce que c'est thermique plutôt que par accélérométrie.

M^{me} le D^r HIDDEN-LUCET.- C'est une question très pertinente parce que la majorité des stimulateurs cardiaques, sans sonde et le MICRA, sont asservis à un accéléromètre. Cela ne reproduit pas l'accélération d'un cœur physiologique. Vous descendez un escalier, ça fait vibrer l'accéléromètre, le cœur s'accélère. Vous nagez, ça ne vibre pas, la stimulation n'accélère pas. L'accélération par capteur thermique a existé dans certains stimulateurs cardiaques. Elle est en

général moins agressive que l'accélération produite par l'accéléromètre, donc on se retrouve dans les mêmes complications qu'avec un stimulateur standard en sachant qu'il y a moins d'études et moins de matériel qui comportent une accélération par capteur thermique que par accéléromètre. Il y a un capteur plus intéressant, en particulier pour les patients insuffisants respiratoires, mais aussi insuffisants cardiaques, celui de l'impédance thoracique et de la ventilation. Malheureusement, il n'est pas utilisable pour l'instant dans les stimulateurs sans sonde. On n'a pas d'étude sur les capteurs d'accélération thermique et on se retrouve avec les mêmes limites que ces capteurs dans des stimulateurs qu'ils soient avec ou sans sonde. Malheureusement, ne compte pas sur une amélioration de ce côté pour l'instant. En tout cas, elle n'est pas étayée.

M^{me} le D^r BELLOCQ.- Cela joue quand même pas mal sur la qualité de vie des gens.

M^{me} le D^r HIDDEN-LUCET.- Tout à fait. Ces capteurs sont très différents d'un constructeur à l'autre, avec parfois des obligations. Il m'est arrivé plusieurs fois d'être obligé de changer un stimulateur cardiaque pour pouvoir mettre un stimulateur qui accélère mieux d'une autre marque. C'est vrai que c'est un problème qui n'est pas élucidé correctement, quel que soit le stimulateur.

M^{me} le D^r BELLOCQ.- Est-ce qu'il ne faudrait pas les intégrer dans les critères de façon un peu plus systématique ? Je pense que les complications, on voit bien que c'est au premier plan, ça joue, complications infectieuses, migration. Si les gens doivent vivre dans la durée, il faut que cet aspect d'auto-asservissement, de la qualité de vie et de capacité d'exercice soit mieux intégré dans les études. Apparemment, il n'y a pas beaucoup de données d'après ce que tu dis.

M^{me} le D^r HIDDEN-LUCET.- Non, il n'y a pas de données comparatives.

M. le P^r AMABILE, Vice-Président.- Merci Agnès. Pierre Lantelme.

M. le P^r LANTELME.- Merci pour les présentations. Madame Lucet nous a dit que les VVIR, les stimulations ventriculaires simple chambre représentaient à peu près 20 % des indications d'appareillage cardiaque. Cela représente quoi, les systèmes MICRA actuellement dans cette proportion ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Je réponds dans 30 secondes, je vérifie la population cible de

MICRA qui a été donnée en 2023.

M^{me} le D^r HIDDEN-LUCET.- C'est une indication qui est en pleine évolution. Cela doit représenter à peu près un dixième des stimulateurs cardiaques, mais il va vérifier. C'est quelque chose qui est de plus en plus implanté, le stimulateur sans sonde.

M^{me} LE BAIL.- Pour MICRA, en 2021, on avait 1 309 patients concernés.

M^{me} le D^r HIDDEN-LUCET.- On avait la population des VVR endovasculaires. Pour MICRA, ils l'ont présenté.

M^{me} LE BAIL.- En stimulation, c'était à peu près 12 000.

M^{me} le D^r HIDDEN-LUCET.- Ça représente à peu près un dixième.

M. le P^r AMABILE, Vice-Président.- J'avais une question. On a des données non spécifiques de NANOSTIM pour l'extraction, mais est-ce qu'on a des données non spécifiques de NANOSTIM sur le fonctionnement ? Comment on peut extrapoler les données très parcellaires que nous fournit AVEIR sur les résultats à six semaines d'une étude post-implantation par rapport à la version antérieure de NANOSTIM ? Est-ce qu'on a une idée de la façon dont le système fonctionnait et était toléré ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Dans les deux études non spécifiques, c'était surtout pour l'argumentaire sur la récupération et l'extraction. Elles ne servent pas grand-chose sur l'efficacité et la sécurité d'AVEIR. La seule étude spécifique que l'on a, c'est l'étude qui a été donnée pour le marquage CE, une étude non comparative. La première partie de cette étude était consacrée à des implantations de NANOSTIM, mais les résultats étaient équivalents entre NANOSTIM et AVEIR en termes d'efficacité et de sécurité. Le demandeur ne nous a pas fourni d'autres études spécifiques ou non spécifiques concernant l'efficacité du dispositif AVEIR ou NANOSTIM.

M. le P^r AMABILE, Vice-Président.- Françoise.

M^{me} le D^r HIDDEN-LUCET.- En complément, pour revenir sur ces études, l'étude MICRA en 2016, ils ont présenté une étude sur 300 patients avec un suivi à 6 mois, AVEIR en 2023 présente un suivi sur 324 patients avec un suivi à 6 semaines, en sachant que les complications de ces appareils surviennent dans les premières semaines. Ça ne m'a pas choqué outre mesure.

Quand on regarde ce qui s'est passé au niveau des extractions, les extractions de MICRA ont été principalement faites pour des seuils élevés, ce qu'on n'a pas retrouvé chez AVEIR puisqu'ils ont été dans les études AVEIR, puisque c'est le NANOSTIM qui a été étudié et extrait pour des problèmes de batteries. On n'a pas de suivi au long cours des performances d'AVEIR pour l'instant, comme on avait avec le AVEIR en 2016, il faut être honnête là-dessus. On n'a pas de comparaison entre la stimulation ventriculaire classique et l'AVEIR comme on n'avait pas en 2016 également pour le MICRA. Il faut être honnête sur les deux dossiers. On arrive avec un dossier, en dehors des indications supplémentaires, qui est un peu copie conforme avec celui du MICRA en 2016 avec un peu moins de données. Les complications, c'est dans les premières semaines, à six semaines. On avait demandé une EPI pour cette raison pour le MICRA.

M. le P^r AMABILE, Vice-Président.- Est-ce que vous avez d'autres questions en salle ou à distance concernant AVEIR ? Philippe Cornu.

M. le P^r CORNU.- Est-ce qu'il serait utile de compléter par une EPI pour AVEIR ?

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est possible. Ils avaient anticipé. Ils avaient prévu de préparer un registre avec la SFC. Je pense qu'il faudrait demander une EPI s'il y a un SA suffisant.

M^{me} le D^r HIDDEN-LUCET.- Je peux poser une question sur l'EPI du MICRA. L'EPI du MICRA, je n'ai pas eu le temps de regarder. On avait demandé un registre de toutes les implantations. Est-ce qu'on avait précisé la durée ? Le registre de la SFC est prévu pour deux ans. Est-ce qu'on est dans les mêmes conditions si on demande ça comme EPI ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Dans l'avis MICRA de 2016, il n'avait pas été précisé de durée, mais sauf erreur de ma part, en 2023, lors du renouvellement, l'EPI avait été fournie et terminée. Ce n'était pas un suivi à sept ans.

M. le P^r AMABILE, Vice-Président.- S'il n'y a plus de questions, on passe au vote. L'indication revendiquée, ce sont les indications de type VVIR de la dysfonction sinusale lorsqu'une synchronisation auriculoventriculaire n'est pas nécessaire, le BAV sans rythme sinusal, le BAV en rythme sinusal avec un pourcentage de stimulation ventriculaire estimé faible et le BAV en rythme sinusal lorsqu'une synchronisation auriculoventriculaire n'est pas nécessaire. Je vais vous poser la question de savoir, pour le service attendu, si vous pensez, compte tenu des données qui nous

ont été fournies et de tout ce que nous a dit Françoise vis-à-vis du MICRA, que ce service attendu est suffisant ou insuffisant.

Pierre.

M. le P^r LANTELME.- Est-ce qu'il ne faudrait pas faire deux votes pour séparer la nouvelle indication.

M. le P^r AMABILE, Vice-Président.- Ce sera dans les ASA, non ?

M^{me} LE BAIL.- Ce n'est pas une indication. C'est un niveau d'ASA. On le discutera dans les ASA et possiblement, on pourra ne pas donner d'ASA pour cette indication.

M^{me} le D^r HIDDEN-LUCET.- Cela veut dire que l'on peut dire que l'on considère que cette indication est insuffisante.

M^{me} LE BAIL.- Ce n'est pas vraiment une indication parce qu'ils ne le mettent pas dans les indications. C'est le problème. C'est une sous-catégorie pour revendiquer un niveau d'ASA. Si on ne donne pas d'ASA, c'est comme si ça n'était pas inclus.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} LE BAIL.- 14 avis suffisants et 2 abstentions.

M. le P^r AMABILE, Vice-Président.- C'est un avis suffisant.

Madame Chekroun.

M^{me} CHEKROUN.- Bonjour à tous. Je n'ai pas très bien compris. Pour la troisième nouvelle indication, c'est une sous-indication des indications qui ont été votées et pour lesquelles il y aurait une prise en charge, on est bien d'accord ?

M. GALMICHE.- Ce n'est pas une sous-indication, c'est une situation particulière d'ASA. Si on décide de ne pas donner d'ASA, ça ne sera pas pris en charge.

M^{me} CHEKROUN.- C'est le SA qui conditionne la prise en charge, c'est le service attendu. L'ASA ne va pas conditionner la prise en charge ou non. Sans préjuger de ce que votera la commission, mais s'il y avait une volonté de ne pas prendre en charge cette sous-partie-là, il faudrait voter cette sous-partie spécifiquement.

M. Galmiche.- Ce qu'on veut dire par là, ce n'est pas qu'il n'y a pas de prise en charge, c'est une situation qui n'est pas individualisée parmi les indications prises en charge. Les indications sont les mêmes que celles du MICRA, mais les revendications de l'entreprise sont d'individualiser des situations particulières dans des indications. Il y a trois lots pour lesquels il y a des revendications de l'ASA particulières sur lesquelles on vous propose de voter maintenant au vu des revendications. Ce ne sont pas des indications particulières. Ce sont des sous-groupes d'indications de situations prévues et revendiquées.

M. le P^r Amabile, Vice-Président.- On est d'accord que les deux premières indications, pour l'ASA revendiqué, l'ASA 1 et l'ASA II sont celles de MICRA ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Tout à fait. Les mêmes ASA revendiqués, les mêmes comparateurs et les mêmes populations de patients. Pour information, on pourra discuter également du comparateur puisque les comparateurs proposés sont les mêmes que pour MICRA. Sauf que MICRA, qui est remboursé depuis 2016, on peut le considérer comme le gold standard et la référence. Il a été revu en renouvellement. Du coup, la question se pose est-ce que l'on prend comme comparateur le MICRA ou est-ce que l'on reste sur les comparateurs historiques des sondes épicaudiques.

M. le P^r Amabile, Vice-Président.- Ma question, c'est la revendication d'ASA III. Si on élimine cette revendication d'ASA III parce qu'il n'y a pas de données, on se retrouve à comparer AVEIR au MICRA VR dans les deux indications d'ASA précédentes.

Françoise.

M^{me} le D^r Hidden-Lucet.- Cette indication numéro trois qui pose problème, l'indication de pose revient dans les indications classiques du MICRA. C'est un BAV sans rythme sinusal. On enlève le fait qu'il demande quelque chose en plus pour une sous-population particulière. On est bien d'accord que l'on n'a pas à discuter dessus en particulier.

M. le P^r Amabile, Vice-Président.- Est-ce que tout le monde est d'accord pour qu'on retire du vote le dernier point, les patients en BAV congénitale ? Est-ce quelqu'un s'oppose en salle ou à distance à ce que l'on retire cette indication qui n'a pas été étayée par des données dans la présentation du dossier par le fabricant ? Si personne ne s'oppose, on le retire. On est d'accord.

Dans ces cas-là, on va garder les ASA revendiqués I et II qui sont les ASA qu'on utilise pour le MICRA. On peut logiquement proposer comme comparateur le MICRA plutôt que le reste. On est d'accord ?

M^{me} LE BAIL.- Dans le projet d'avis, on ne fera figurer que ces deux niveaux d'ASA, pas le troisième.

M. le P^r AMABILE, Vice-Président.- Si vous êtes d'accord pour le comparateur proposé, on va garder le MICRA VR qui est le traitement de référence pour les patients contre-indiqués aux sondes endocavitaires. Je vous propose de voter pour cela, si tout le monde est d'accord. Si quelqu'un s'oppose, qu'il nous le dise. Comme on change de comparateur, on peut voter n'importe quel ASA du niveau I à V.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je voulais préciser que pour la première revendication, j'ai proposé une reformulation. C'est purement sur la forme. C'est pour se caler avec la même formulation qui avait été donnée pour MICRA. J'ai précisé : « Contre-indiqué à l'implantation d'un stimulateur cardiaque ». Cela revient au même que ce qui a été revendiqué, mais c'est juste une reformulation pour coller à ce qui a été donné pour MICRA.

M. le P^r AMABILE, Vice-Président.- D'accord. Je vais vous demander, en prenant le comparateur MICRA VR comme traitement de référence, quelle ASA vous donnez au stimulateur AVEIR ?

(Il est procédé au vote.)

M^{me} LE BAIL.- 20 voix pour une ASA V et 1 abstention.

M. le P^r AMABILE, Vice-Président.- Pour les renouvellements, on demande une EPI. Pour clarifier, le vote portait sur les propositions 1 et 2, la 3 ayant été éliminé, donc une ASA V pour les deux propositions.

Les modalités d'encadrement, l'acte d'implantation, toujours par l'article L1151-1, tout le monde est d'accord. La durée d'inscription et l'EPI.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pur l'EPI, soit on reprend exactement le même EPI demandé pour MICRA en 2016, soit je peux vous montrer ce que le demandeur avait proposé comme registre. Soit on demande une EPI, soit les résultats de ce registre, mais cela revient au même au

final.

M^{me} LE BAIL.- Pour compléter, le chef de projet m'a dit que pour MICRA, on avait eu une demande de suivi à trois ans. Quand on les a vus en 2023, on a eu des résultats intermédiaires à un an.

M^{me} le D^r HIDDEN-LUCET.- Dans la mesure où le registre est pour l'instant en discussion, je ne l'ai pas vu arriver, je pense que ce serait bien de garder la même phraséologie que celle du MICRA.

M. le P^r AMABILE, Vice-Président.- Si tout le monde est d'accord, on demande la même chose que pour MICRA.