

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. Audition — Demande d'inscription (LPP) — MICRA AV : stimulateur cardiaque double chambre sans sonde (type VDD) implanté par voie transcathéter (7331)

M. le Président.- Merci beaucoup. Nous terminons cette CNEDiMTS avec l'audition de MEDTRONIC à propos de notre avis sur MICRA AV, le stimulateur cardiaque double chambre sans sonde implanté par voie transcathéter. Nous avons émis un avis le 12 mars dernier. Ils nous ont fait une demande d'audition. Je ne sais pas s'ils sont là.

(Les représentants de l'industriel rejoignent la séance.)

M. le Président.- Je vous propose de vous présenter très brièvement à la suite de quoi nous ferons très brièvement un résumé de l'avis que nous avons émis et vous aurez 15 minutes par la suite pour nous faire part de vos observations.

Je vous laisse vous présenter.

Mme COLLIGNON.- Merci, Monsieur le Président. Je suis Cécile Collignon, adjointe au sein du département économie, politique et remboursement en santé de MEDTRONIC France.

M. MAINARDIS.- Je suis Marc Mainardis, responsable marketing de la division rythmologie de MEDTRONIC qui commercialise le stimulateur défibrillateur cardiaque.

M. le Dr CLEMENTY.- Je suis le Docteur Clementy, de Montpellier. Je suis rythmologue interventionnel cardiologue. J'ai été mandaté comme expert par MEDTRONIC.

M. le Président.- Merci beaucoup. Nous passons à l'avis.

Le chef de projet, pour la HAS.- Je vais d'abord faire un rappel du dossier en commençant par une rapide description du dispositif MICRA AV qui est, comme nous l'avons vu précédemment, un stimulateur cardiaque double chambre (type VDD) sans sonde. Tout comme le MICRA VR, le MICRA AV est un stimulateur miniaturisé implanté dans le ventricule droit par voie transcathéter. Les deux MICRA sont très semblables en termes d'ingénierie, car ils ont le même type de fixation, le même poids, les mêmes dimensions, les mêmes électrodes et ils s'implantent tous les deux de la même façon. Cependant, MICRA AV possède un algorithme différent.

En effet, MICRA AV, en plus du mode VVI(R) détecte l'activité mécanique de l'oreillette grâce à un accéléromètre et permet ainsi de délivrer une stimulation ventriculaire synchrone de l'activité atriale spontanée et donc de fonctionner en mode VDD. Par ailleurs, il possède une fonction de commutation du mode VDD au mode VVI+ et vice versa qui est également disponible selon programmation, notamment pour économiser la batterie du dispositif.

Je fais un rapide rappel de la demande. Pour ce dispositif, trois indications de BAV étaient revendiquées à savoir le BAV de haut degré paroxystique ou permanent :

- en l'absence de FA ;
- en présence d'une FA paroxystique ;
- en présence d'une FA persistante lorsque des tentatives de restauration du rythme sinusal sont encore planifiées.

Les comparateurs revendiqués sont les stimulateurs cardiaques double chambre de type DDDR avec sonde endocavitaire ou épicardique selon les populations de patients. Je ne vais pas m'attarder sur les ASA, mais en termes d'ASA qui vous sont présentées à l'écran, les ASA demandées étaient similaires à celles octroyées pour MICRA VR en 2023 dans les mêmes sous-populations. La seule différence est pour les patients avec une valvulopathie tricuspide pour laquelle MEDTRONIC a revendiqué une ASA IV alors que pour MICRA VR, une ASA V avait été octroyée par la commission.

Les critères sur lesquels portent les demandes d'ASA sont le faible taux de complications et de réinterventions par rapport aux stimulateurs conventionnels et l'amélioration de la qualité de vie.

Passons au projet d'avis. Concernant les éléments de preuves, 12 publications non spécifiques ont été retenues par la commission dont certaines déjà analysées dans l'avis de MICRA VR et certaines retenues pour leurs données de sécurité. Sur les données spécifiques à MICRA AV, les études MARVEL 2, ACCEL AV et sa sous-étude OPTIMIZE, plus MICRA AV PAS et MICRA AV CED étaient fournies ainsi que deux études supplémentaires.

Bilan des données, concernant l'efficacité du MICRA AV, les études MARVEL 2 et ACCEL AV étudiaient la synchronisation AV chez des patients âgés de 77 ans environ avec un BAV complet et une fonction sinusale normale. Cette synchronisation était supérieure ou égale à 70 % au repos, à 1 mois, 3 mois et en ambulatoire et peut être améliorée après optimisation. Cependant, ces résultats portaient sur un nombre limité de patients avec peu de recul.

Des données de vie réelle sont disponibles jusqu'à 1 an de suivi et montrent une synchronisation AV supérieure ou égale à 70 %, mais sans information ni justification sur les patients pour lesquels le mode VDD a été désactivé. Par ailleurs, aucune comparaison des performances du MICRA AV par rapport à celles des stimulateurs double chambre, monosonde ou double sonde, n'est disponible. De plus, MICRA AV, par ses modes de stimulation, est restreint aux patients ayant une indication de stimulation VDD.

Sur la sécurité du dispositif, il n'y a pas de pause ou d'épisode supérieur à 3 minutes de tachycardie induite par sur-détection. Les types de complications survenues avec MICRA AV sont semblables à ceux identifiés avec MICRA VR. Le syndrome de pacemaker touche entre 0,3 % et 3,3 % des patients selon les études et la perte de la synchronisation AV a entraîné 2,1 % d'événements indésirables.

L'absence de comparabilité entre le groupe MICRA AV et le groupe stimulateur double chambre conventionnel à deux sondes dans l'étude comparative MICRA AV CED ne permet pas de conclure sur les résultats rapportés dans l'étude.

La similarité de MICRA AV par rapport à MICRA VR, en termes d'ingénierie et de procédure d'implantation, semble cependant permettre l'extrapolation de l'ensemble des données de sécurité de MICRA VR au MICRA AV, y compris aux sous-populations revendiquées.

Bien que la qualité de vie des patients semble être améliorée après l'implantation d'un MICRA AV, cette mesure avant/après implantation n'est que peu informative. Il aurait été en effet intéressant d'avoir des données de qualité de vie de patients étudiant si les commutations automatiques du stimulateur entre les différents modes étaient symptomatiques, et appréciant les capacités d'effort.

Les publications portant sur la régurgitation tricuspide, au vu de leurs limites méthodologiques et en l'absence de données comparatives, ne permettent pas de conclure à l'absence de l'aggravation de celle-ci après l'implantation d'un stimulateur sans sonde.

De plus, des données sur les caractéristiques cliniques des patients implantés, notamment les indications de pose, avec le stimulateur MICRA AV en France, leur devenir en vie réelle ainsi que des données sur le dispositif à long terme, restent manquantes.

En conclusion, sur la base de ces données, la commission a rendu un service attendu suffisant dans les indications revendiquées par le demandeur, mais en précisant les patients pour lesquels le MICRA AV est approuvé, c'est-à-dire les patients adultes contre-indiqués à un stimulateur double chambre avec sonde ou à haut risque de complications liées à la ou les sondes et/ou à la loge du stimulateur double chambre avec sonde et nécessitant une synchronisation AV au repos et présentant une fonction sinusale normale.

Les patients contre-indiqués et à haut risque de complications sont également précisés dans l'indication et sont les mêmes que ceux retenus pour MICRA VR.

La commission a octroyé une ASA de niveau IV par rapport au stimulateur cardiaque implantable ventriculaire simple chambre sans sonde. En effet, le MICRA AV ne permet pas le même type de

stimulation que les stimulateurs conventionnels double chambre de type DDDR, MICRA AV fonctionnant en mode VDD comme les stimulateurs double chambre monosondes.

Les paramètres de fréquence du MICRA AV sont limités par rapport aux stimulateurs conventionnels de type VDDR et ces dispositifs ne sont pas implantés en première intention. Les données cliniques disponibles ne permettent pas de comparer les performances des stimulateurs cardiaques double chambre conventionnels par rapport au MICRA AV.

Le dispositif MICRA AV présente des similarités d'ingénierie notables par rapport à MICRA VR. Par rapport aux stimulateurs cardiaques simple chambre sans sonde, il permet donc une stimulation synchrone atrioventriculaire aux patients qui en ont besoin. De ce fait, la commission reconnaît que le dispositif MICRA AV apporte un bénéfice par rapport aux stimulateurs cardiaques implantables simple chambre sans sonde chez les patients en BAV de haut degré paroxystique ou permanent avec une fonction sinusale normale nécessitant une synchronisation AV au repos.

Par ailleurs, la commission a fait la demande d'une étude post-inscription et subordonne ainsi le renouvellement d'inscription de MICRA AV à la réalisation et à la transmission des résultats d'une étude clinique représentative des patients implantés d'un MICRA AV en France. La durée de suivi des patients prévue sera de 3 ans minimum.

Les objectifs principaux émis seront de connaître en conditions normales d'utilisation le suivi du mode de programmation du dispositif au cours de l'étude et la justification de ces changements, les performances du dispositif au repos, en ambulatoire au cours du suivi, et à l'effort lors d'un test de marche.

Par ailleurs, des données portant sur les caractéristiques cliniques des patients implantés, les indications de pose du MICRA AV, la qualité de vie des patients focalisée sur les sensations et l'adaptation à l'effort, les événements indésirables liés à l'intervention ou au dispositif, les taux d'upgrades ainsi que le nombre de dispositifs extraits, laissés en place ou désactivés, ainsi que la durée de vie estimée du dispositif à la sortie de l'étude, sont attendues.

Je laisse donc la parole à la firme. Je vous laisse passer votre présentation.

M. le Président.- Vous avez quinze minutes pour nous faire part de vos observations.

Mme COLLIGNON.- Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs les membres de la commission, nous tenons tout d'abord à vous remercier pour cette audition concernant MICRA AV, qui est le premier stimulateur cardiaque implantable double chambre sans sonde et qui est une innovation MEDTRONIC. Nous avons eu l'occasion de nous présenter.

Je passe tout de suite aux objectifs de l'audition puisque dans le cadre de cette audition, nous sollicitons la commission concernant deux éléments relatifs à l'évaluation de MICRA AV. Le premier est une demande de réévaluation de l'ASA et du comparateur retenu. Lors du dépôt du dossier, nous avons proposé que le comparateur soit les stimulateurs double chambre avec sonde endocavitaire ou épicaudique de type DDD.

Lors de l'évaluation, ce sont les stimulateurs cardiaques implantables ventriculaires simple chambre sans sonde qui ont été retenus comme comparateurs. Avec cette approche, qui fait sens aussi bien d'un point de vue clinique que technique, nous sollicitons la commission pour une reconnaissance d'une ASA III par rapport à MICRA VR qui est aujourd'hui le seul stimulateur cardiaque simple chambre sans sonde remboursé.

Le second point, c'est que nous sollicitons la commission pour la modification de la demande d'étude post-inscription qui a été formulée dans le projet d'avis.

Je passe tout de suite la parole à Marc Mainardis concernant ce premier point de demande de reconnaissance d'une ASA III par rapport à MICRA VR.

M. MAINARDIS.- Merci, Cécile. Dans cette diapositive, je souhaitais faire un rappel de ce qu'était le MICRA AV, mais il a déjà été fait en grande partie dans le préambule de cette présentation. Je voulais apporter quelques compléments.

D'abord, je voudrais signaler que le MICRA AV est similaire au MICRA VR dans sa structure externe, ce qui était le but recherché puisque nous voulions limiter d'une part la présence de matériel dans le corps et faire en sorte que la procédure d'implantation du MICRA AV soit la même que celle du MICRA VR. Par contre, à l'intérieur du dispositif, il y a eu de nombreux changements qui ont été faits, des changements hardware et des changements software.

En termes de software, il y a onze algorithmes qui permettent de gérer la détection de la contraction atriale et de l'identifier parmi d'autres signaux, qu'ils soient cardiaques ou extracardiaques. Ces algorithmes supposent une consommation d'énergie importante, ce qui a amené à redesigner complètement les circuits électroniques contenus dans la capsule afin de pouvoir faire face aux besoins énergétiques liés au fonctionnement en mode VDD.

On avait testé les algorithmes dans le cadre de l'étude MARVEL 2 en les téléchargeant dans des MICRA VR, et la durée de test n'était que de 5 heures parce que la consommation pendant cette durée était multipliée par 100. Si on avait laissé les algorithmes actifs, les MICRA VR auraient duré moins d'un mois. Il y a donc eu un énorme travail de redesign au niveau des circuits électroniques

pour faire face au besoin énergétique. C'est donc un appareil qui, de l'extérieur, est le même, mais qui à l'intérieur est complètement différent.

Comme cela a été précisé dans la présentation faite avant notre intervention, le MICRA AV est distinct du MICRA VR dans la mesure où il permet de fournir une stimulation synchrone atrioventriculaire, ce que ne permet pas le MICRA VR.

Je vais laisser la parole au Docteur Clementy qui va présenter le profil des patients susceptibles de bénéficier de cet appareil.

M. le Dr CLEMENTY. - Je trouve que la commission, en prenant comme comparateur le MICRA VR, a fait quelque chose d'assez pertinent parce que dans un premier temps on identifie le profil de risque de nos malades. On fait vraiment comme cela. Quand on a un patient qui est à bas risque, on va lui implanter un pacemaker conventionnel donc pour le coup, on n'a pas de gros problème en termes de technologie, et si on estime que le patient est à haut risque, qu'il a déjà eu des complications avec un pacemaker, qu'il a des problèmes d'accès, qu'il a un haut risque infectieux, on va d'emblée partir sur une solution sans sonde. Là, actuellement, on n'a qu'un appareil de disponible qui est le MICRA VR. On n'a pas l'alternative.

On n'a pas l'alternative remboursée et chez des patients en rythme sinusal, en BAV complet avec une stimulation ventriculaire chronique, dans la littérature, puisque ce sont de vieilles études et qu'on a beaucoup de recul là-dessus, dans PASE, c'était 15 % de syndrome du pacemaker. On avait fait une étude comparative spécifiquement avec le MICRA en comparant deux groupes, MICRA VR et MICRA AV et on avait des taux de 11 %.

On sait donc qu'on donne à notre malade une technologie qui n'est pas optimale, qui n'est pas faite pour lui et on va potentiellement soit downgrader le patient — c'est-à-dire lui donner un appareil simple chambre alors qu'il mériterait un appareil double chambre — soit se dire que tant pis, on prend les risques infectieux, on prend les risques liés à un stimulateur avec sonde et on va mettre un pacemaker conventionnel ce qui est vraiment, pour le coup, une augmentation majeure du risque pour notre malade.

On est donc dans une situation où l'on n'a vraiment pas d'alternative et cela représente quand même une grosse partie de nos malades. Pour le coup, on est sur une population qui est vraiment importante. C'est à peu près 30 % de nos indications d'implantation qui sont des patients qui sont à la fois en rythme sinusal et en bloc atrioventriculaire de haut degré, qui vont avoir une stimulation ventriculaire chronique.

Si on prend le risque d'avoir 10 % à 15 % de syndromes du pacemaker, le problème, c'est que le MICRA VR est difficile à upgrader. Quand on a un syndrome du pacemaker, on va réimplanter un nouveau dispositif conventionnel si on peut, et si on ne peut pas, on n'a finalement pas d'alternative et on est complètement coincé sur le plan technologique.

Pour nous, l'accès au MICRA AV est essentiel dans cette catégorie de malades, et cette catégorie de malades n'est pas négligeable. Elle représente quand même une bonne partie de notre activité quotidienne.

Cette diapositive est à nouveau pour reprendre les chiffres de syndrome du pacemaker. Le problème, c'est que nous n'avons pas beaucoup de données parce que, par définition, n'ayant initialement que le MICRA VR, on a très peu implanté le MICRA VR dans des indications de rythme sinusal et de BAV complet. On s'est énormément restreint à implanter ces malades-là justement pour ne pas prendre ce risque de syndrome du pacemaker donc c'est vrai que les données sont assez pauvres, mais on voit mal comment le fait de mettre un MICRA simple chambre ou mettre un pacemaker simple chambre chez un patient en rythme sinusal et BAV complet donnerait un chiffre différent de taux du syndrome du pacemaker.

Vraiment, dans ce que l'on observe, et c'est en tout cas ce que nous avons observé dans notre série de patients, nous étions à 11 % de syndromes du pacemaker. C'est publié. L'impact de mettre un simple chambre au lieu d'un appareil qui synchronise oreillette et ventricule n'est pas négligeable, avec derrière un management des patients qui est très complexe, lié à l'absence d'upgrading facile de ce type de patients.

Pour ce qui est du taux de syndromes du pacemaker dans la population MICRA AV, il est virtuellement nul. On a beaucoup parlé du fait que la synchronisation AV n'était pas parfaite et était surtout au repos, pas vraiment à l'effort, etc. En fait, ce qui est important, ce n'est pas tant le taux de synchronisation AV, finalement, c'est quel est l'impact clinique. Est-ce que derrière, on a un patient qui est symptomatique et qui a un syndrome du pacemaker ?

On s'est rendu compte que le fait d'avoir une détection mécanique atriale dans le MICRA AV était intéressant parce que quand on a une bonne mécanique atriale, on a une très bonne synchronisation AV par le MICRA AV et ces patients sont des patients susceptibles de faire un syndrome du pacemaker parce qu'ils ont une mécanique atriale importante, et si cette mécanique atriale importante est mal synchronisée, qu'elle arrive au mauvais moment dans le cycle cardiaque, il va y avoir un impact clinique, alors que si la mécanique atriale est relativement faible, finalement, l'appareil va avoir potentiellement un peu plus de mal à réaliser cette synchronisation

AV par rapport à une synchronisation AV électrique, mais l'impact de la mécanique atriale sur le plan clinique va être faible, cette mécanique atriale étant faible.

On s'est rendu compte que finalement, même si le système n'est pas parfait, en termes de synchronisation AV, il n'y a pas d'impact en termes cliniques et notamment en termes de syndrome du pacemaker symptomatique chez ces patients. C'est évidemment ce que l'on recherche. On recherche à ce que les malades ne soient pas symptomatiques et qu'ils n'aient pas besoin d'avoir un upgrading de leur système qui deviendrait assez complexe, pour le coup.

Mme COLLIGNON.- Je vous remercie pour votre attention concernant cette première partie et je passe sans plus attendre à la seconde partie concernant notre sollicitation pour la demande de modification de la demande d'étude post-inscription. Je vous partage ici l'étude post-inscription telle qu'elle a été formulée dans le projet d'avis. Elle a déjà été présentée, donc je passe rapidement. Nous souhaitons aujourd'hui mettre en lumière deux études mentionnées dans notre dossier et dont les résultats seront disponibles en 2029 au moment du renouvellement d'inscription de MICRA AV.

Il s'agit du registre MICRA AV PAS qui est un registre international avec un suivi à 3 ans dont l'objectif est de fournir une évaluation continue et périodique de la sécurité et des performances de MICRA AV en vie réelle. Dans ce registre il y a 121 patients français.

La deuxième étude est l'étude MICRA AV CED avec un suivi prévu à 24 mois. Il s'agit là d'une étude comparative réalisée sur la base de données Medicare qui est la base de données administrative américaine et dont l'objectif est d'évaluer le taux de complications aiguës à 30 jours et le taux de complications et de réinterventions à 6 mois ainsi que la mortalité toutes causes à 6 mois et à 2 ans par rapport à une cohorte de patients implantés d'un stimulateur double chambre transveine.

Je vais laisser mon collègue Marc Mainardis vous présenter ces deux études et la façon dont elles peuvent répondre aux attentes de la commission en cohérence avec ses principes, à savoir l'identification des données manquantes, la formulation des critères et des objectifs attendus tout en veillant à la faisabilité de cette étude.

M. MAINARDIS.- Nous avons repris sur cette diapositive les critères de l'étude post-inscription demandée par la commission et nous souhaiterions solliciter quelques aménagements pour répondre à des aspects pratiques que je vais détailler maintenant. La première demande portait sur le suivi des modes de programmation du dispositif au cours de l'étude et de la justification des changements. Dans le cadre du registre MICRA AV, nous enregistrons ces modifications de

programmation lorsqu'elles sont associées à un effet indésirable lié au MICRA AV ou lié à la procédure d'implantation, ce qui nous semble être l'information la plus intéressante et la plus pertinente dans un but d'évaluation.

Le deuxième point porte sur les performances du dispositif au repos, en ambulatoire et à l'effort. Dans le cadre de MICRA AV PAS, on fait ce recueil de performances en ambulatoire dans la vie quotidienne des patients. En pratique, la réalisation de test de marche n'est pas un examen standard qui est réalisé pour le suivi des patients. Il faut savoir que ces patients sont âgés, souvent comorbides, la réalisation d'un tel test est chronophage, difficile à mettre en place et l'interprétation est aussi assez difficile parce que l'âge, la fatigue et les comorbidités font qu'il n'est pas toujours facile de distinguer, dans les réponses que font les patients, si c'est la fonction cardiaque qui est en cause, si ce sont les autres problèmes dont ils souffrent qui expliquent à la fois leurs performances et leur ressenti.

C'est pourquoi, aussi, sur le troisième point, nous voudrions fournir des données de qualité de vie, mais des données sur la qualité de vie générale des patients dans le cadre de leur vie quotidienne avec les efforts fournis avec l'intensité dont ils sont capables. Pour l'ensemble des autres critères demandés par la commission, nous n'avons pas de demande particulière et nous serons donc en mesure, à travers les deux études qu'a évoquées Cécile, de fournir les données requises.

Sur la diapositive suivante, nous vous avons fait une suggestion de rédaction qui reprend les éléments dont je viens de parler avec, dans le premier point, le suivi du mode de programmation du dispositif et la justification dès lors que cette modification est liée à un événement indésirable, qu'il soit en relation avec le dispositif ou la procédure.

Le deuxième point concernant la performance du dispositif en ambulatoire dans le cadre de la vie quotidienne des patients puis le dernier point qui est dans le deuxième paragraphe porte sur la qualité de vie. Encore une fois, c'est une qualité de vie plutôt générale des patients dans le cadre de leur vie quotidienne.

Je repasse la parole à Cécile pour la conclusion.

Mme COLLIGNON.- Merci. Pour conclure, vous retrouverez ici le rappel des éléments présentés pour lesquels nous sollicitons la commission, à savoir d'une part la reconnaissance d'une ASA III par rapport à MICRA VR, qui est le seul stimulateur cardiaque simple chambre sans sonde remboursé aujourd'hui, le second point concernant la sollicitation pour la modification de la

demande d'étude post-inscription que l'on vient de vous présenter. Nous vous remercions pour votre attention et sommes à votre disposition pour répondre à toutes vos questions.

M. le Président.- Merci beaucoup de cette présentation. Je propose que nous passions aux questions des membres de la commission qui le souhaitent. Madame Hajjaji ?

Mme le Dr HAJJAJI.- Merci, Monsieur le Président. Merci beaucoup pour votre présentation très claire. Je voulais rebondir sur votre demande de modification d'EPI. Je voulais savoir ceci. Quelle alternative proposez-vous pour documenter les performances de votre dispositif à l'effort, pour que nous puissions avoir ces données-là ?

La deuxième question porte sur les études à venir. Allez-vous utiliser un questionnaire de qualité de vie validé ? Merci.

M. MAINARDIS.- Dans le cadre des deux études citées, il y a une des études dans laquelle il y a un questionnaire de qualité de vie qui est utilisé qui est l'EQ-5D. Sinon, nous finançons une étude qui porte sur l'évaluation de la performance de patients dans le cadre d'épreuves d'effort sur un échantillon restreint pour les raisons de faisabilité que j'indiquais.

Nous n'avions pas mentionné cette étude dans le dossier, mais elles seront à disposition lorsque nous devrons fournir les données en 2029. C'est l'évaluation selon le gold standard des capacités d'effort des patients sur un échantillon relativement restreint, mais, au vu de la faisabilité et des difficultés de mettre en place ces tests, c'est ce qui permettrait la meilleure évaluation.

Mme le Dr HAJJAJI.- Quand vous dites « restreint », pouvez-vous préciser l'effectif ?

M. MAINARDIS.- C'est une étude qui compare les performances de patients implantés de MICRA AV et de systèmes conventionnels et l'étude porte sur 100 patients.

Mme le Dr HAJJAJI.- Sur combien de patients allez-vous faire le test à l'effort ?

M. MAINARDIS.- Sur l'ensemble des patients, donc 50 patients seront porteurs d'un MICRA AV et 50 autres d'un stimulateur conventionnel.

M. le Président.- Madame Lucet ?

Mme le Dr HIDDEN LUCET.- Bonjour et merci, cette présentation était très claire. Je voulais revenir comme Madame Hajjaji sur les performances à l'effort parce que cela nous semble important, mais je vois que vous avez répondu.

La deuxième chose, puisque nous sommes sur les modifications d'EPI que vous demandez, c'est que nous étions très intéressés par la qualité de vie des patients, non seulement au repos, mais

bien sûr à l'effort et sur leur qualité de vie en termes de sensations alors que le pacemaker va changer son mode de fonctionnement.

Les questionnaires généraux dont vous parlez ne vont pas du tout se focaliser là-dessus. Ce sont des questionnaires très généraux, ils sont validés, c'est très bien, mais en général on a une comparaison de comment se sent un patient avant qu'on lui mette un pacemaker et après qu'on lui a mis un pacemaker et de façon pas très étonnante, à moins qu'il ait des complications, l'effet est plutôt positif.

C'est pour cela que nous avons insisté sur les sensations des patients parce que quand le stimulateur bascule d'un mode AV à un mode VVI(R), il y a des tas de patients en clinique qui ressentent ce mode de changement. Par exemple, quand on perd une synchronisation AV parce qu'un pacemaker conventionnel ne marche pas convenablement à l'effort, les patients sont gênés et ils s'en plaignent.

Comme votre stimulateur fait cela de façon automatique, je trouvais qu'il était très pertinent d'avoir une focalisation d'un questionnaire là-dessus. Si on change la façon dont nous demandons l'EPI, comme vous l'avez suggéré, d'une part nous n'aurons pas cette donnée-là et quand, dans la première ligne, vous mettez « un effet indésirable lié au MICRA AV et/ou à la procédure est reporté », cela veut dire que nous n'aurons pas non plus, je suppose, les changements de mode de réglage du stimulateur cardiaque lié à une sensation anormale, parce que je suppose que les gens qui disent « cela me gêne parce que d'un coup à l'effort je ne peux plus avancer » ne rentrent pas dans les effets indésirables. On rapporte cela au mode VVI(R). Je trouve que cela ne correspond pas vraiment à ce que l'on cherchait.

Je voulais vous poser une question sur le syndrome du pacemaker parce que vous avez montré ces données dans votre diapositive, en comparant les syndromes du pacemaker avec un MICRA VR et avec un MICRA AV. J'insiste sur le fait que sur la première partie, vous l'avez bien dit, les premiers patients que vous avez implantés avec un MICRA VR ne sont pas les mêmes que ceux qui ont été implantés avec un MICRA AV. C'est d'ailleurs pour cela que les indications ne sont pas les mêmes.

Dans le MICRA VR, on dit bien dans l'indication que les patients n'ont pas besoin de synchronisation AV alors que là, il est bien marqué dans l'indication que pour les MICRA AV, les patients ont besoin d'une synchronisation AV, donc on ne peut pas forcément comparer le taux de syndrome du pacemaker dans un des groupes et dans l'autre.

Moi, j'étais intéressée par le fait que j'imagine qu'il est possible d'avoir un syndrome du pacemaker à l'effort. Vous dites « quand le stimulateur MICRA AV bascule en VR ». Vous dites de façon tout à fait justifiée que plus les patients ont une bonne qualité d'oreillette, meilleure est la synchronisation AV, mais je suppose que quand à l'effort, l'appareil bascule en VVI(R), il est tout à fait possible qu'ils aient un syndrome du pacemaker à ce moment-là, et ce n'est pas en le testant au repos que vous verrez un syndrome du pacemaker. C'est aussi une des raisons pour lesquelles le questionnaire particulièrement à l'effort des sensations des patients me semblait important.

M. le Dr CLEMENTY.- C'est intéressant parce qu'il y a de vieilles études hémodynamiques qui sont assez intéressantes là-dessus. À partir de 100 par minute, le débit cardiaque est très fréquence-dépendant. Naturellement, le remplissage ne se fait plus du tout par la systole atriale et donc les syndromes du pacemaker que l'on a, ce sont des gens qui ont une systole atriale à des fréquences relativement basses, sur valve mitrale fermée, avec un reflux dans les veines pulmonaires.

À l'effort, finalement, on se rend assez bien compte que c'est très fréquence-dépendant. Les gens qui ont des symptômes à l'effort liés à la synchronisation AV, ce sont en fait des passages en Wenckebach électronique ou en 2 sur 1 électronique, qui sont des effets purement fréquence-dépendants où, d'un seul coup, leur fréquence de stimulation s'effondre du fait que la détection atriale ne se fait plus et du coup, le patient va passer soit en Wenckebach électronique soit en 2 sur 1 électronique.

Pour le coup, c'est très symptomatique, et on n'a pas ça avec le MICRA AV puisque le MICRA AV passe en mode VVI(R), donc avec un mode asservi et il y a un effet de rate smoothing, c'est-à-dire le fait que la fréquence varie peu, augmente progressivement et rediminue progressivement, donc les gens ne ressentent pas le passage à ce mode asservi et n'ont pas de symptômes liés à ce mode asservi.

Par contre, on n'a plus du tout ces insuffisances cardiaques, ces syndromes du pacemaker et ces décompensations cardiaques liées au fait que la systole atriale a des fréquences plus basses et mal timées dans le cycle cardiaque.

M. MAINARDIS.- Je peux peut-être répondre sur la première partie sur l'EPI. Le premier point, c'est que dès lors qu'il y a une gêne qui amène un changement de programmation, c'est considéré comme un événement indésirable, donc ce sera rapporté dans le cadre de l'étude.

L'autre point, c'est que dans l'étude qui portera sur une centaine de patients, il y aura un questionnaire de qualité de vie qui sera administré durant la même consultation durant laquelle est faite l'épreuve d'effort. Ce ne sera pas spécifique aux sensations ressenties pendant l'effort,

mais ce sera contemporain de la réalisation de l'exercice et nous aurons aussi un effet comparateur puisque la moitié des patients seront porteurs d'un pacemaker conventionnel, donc nous aurons un élément de référence pour savoir s'il y a une différence de perception des patients quant à leur qualité de vie.

Je réitère aussi l'argumentation sur l'interprétation du ressenti des patients lors d'une épreuve d'effort. Ce sont des patients âgés, souvent comorbides. Parfois, ils vont rapporter des sensations qui ne sont pas nécessairement en lien avec l'altération de leur fonction cardiaque. Ils vont peut-être être plus gênés parce qu'ils ont des problèmes de marche ou des problèmes d'insuffisance respiratoire donc il n'est pas toujours facile d'interpréter, dès lors, le ressenti des patients au cours de l'exercice.

Mme le Dr BELLOCQ.- Je trouve que vos réponses sont un peu discordantes, parce que vous avancez que du fait des comorbidités et l'âge des patients, on va manquer de spécificité et de réponses spécifiques sur le dispositif pour la marche, mais dans ce cas-là, on peut avancer le même argument sur la qualité de vie générale. Je trouve que cela ne tient pas. C'est une première chose.

D'autre part, concernant l'étude que vous faites, comparative, même sur un nombre restreint de patients, je pense et j'imagine que vous faites une épreuve d'exercice cardiorespiratoire maximale, donc vous allez disposer d'éléments de type réponse en fréquence cardiaque, delta FC, delta VO_2 ou des éléments comme ça. Il y aura donc des éléments de réponse là-dessus.

On avait noté la marche parce que, la marche, justement chez des patients comorbides et âgés, il est déterminant de la maintenir et elle est complètement déterminante de la qualité de vie voire de la survie. C'est pour cela que nous avons avancé la marche. Après, si vous disposez — sur un nombre peut être restreint de patients — d'éléments montrant qu'il y a un intérêt avec un test beaucoup plus élaboré, ce sera un élément de réponse, certes.

Je voulais souligner que vous dites que la marche, ce n'est pas pertinent du fait de la catégorie de patients, mais dans ce cas-là, la qualité de vie générale non plus puisque les problèmes respiratoires et de vieillissement jouent également sur la qualité de vie générale. Ce sont les remarques que je voulais apporter.

M. le Président.- Merci. Vous voulez dire un mot ?

Mme COLLIGNON.- Oui, si je peux apporter quelques éléments concernant ces études post-inscription, je voudrais indiquer que MEDTRONIC est fortement engagé dans la réalisation de ces études post-inscription et que nous disposons du fait de nos nombreux dispositifs d'une

expérience importante dans leur mise en œuvre. Ce à quoi nous nous attachons vraiment, c'est la réalisation et la faisabilité. Il y a aussi la part des examens qui sont faisables et que l'on peut intégrer en routine dans ces études post-inscriptions qui sont des études en vie réelle.

Mme le Dr BELLOCQ.- Permettez-moi de répondre, étant physiologiste de l'exercice, qu'il est plus simple de faire un test de marche qu'une épreuve d'effort cardiovasculaire maximale.

Mme COLLIGNON.- Je laisse le spécialiste se prononcer.

M. MAINARDIS.- C'est une étude indépendante, dans le sens de sa réalisation. Nous apportons un support financier. Je ne suis pas sûr que MEDTRONIC nous l'aurions réalisé, mais nous avons trouvé que c'était une idée intéressante dès lors qu'une équipe se portait volontaire pour mettre en place ce type d'étude.

Pour nous, cela reste quelque chose qui n'est pas simple à mettre en place et nous sommes heureux de pouvoir supporter cette étude et encore une fois, si cela avait été MEDTRONIC qui devait être le sponsor, je ne pense pas que nous l'aurions mise en place au vu de la difficulté pour nous de la mettre en place en termes de temps, de facilité, etc.

Mme le Dr BELLOCQ.- Tout à fait. Je pense que l'étude, même sur un nombre de patients restreint, apportera des éléments de réponse, en faveur ou non d'un dispositif, mais elle apportera des éléments de réponse.

M. le Président.- Françoise, tu voulais redire un mot ?

Mme le Dr HIDDEN LUCET.- Je voulais redire un mot parce que vous avancez tous l'âge des patients âgés que vous avez présentés dans les études. Oui, ce sont des patients âgés que vous avez présentés, ce sont tous des patients qui ont environ 75 ans. Quand on voit comment cela se passe en pratique actuellement, le MICRA AV est très attendu, et pas que pour des patients âgés, et à mon avis de façon pour l'instant peut-être un peu prématurée.

Je pense qu'il y aura aussi des informations très importantes sur l'âge et la tolérance des patients en fonction de leur âge parce qu'il y a beaucoup de patients jeunes qui sortent de chirurgie ou de choses comme ça chez qui des médecins talentueux, jeunes et fougueux implantent des MICRA AV actuellement parce qu'on ne veut pas leur mettre de sonde endocavitaire, ce qui est sûrement une très bonne idée sauf que ce serait très intéressant de savoir comment ils vont supporter tout cela à l'effort après et dans leur vie courante.

Si vous mettez une barre sur l'âge, il faut la mettre dans l'indication. Nous ne l'avons pas mise et personne ne l'a mise, mais il faut considérer qu'on ne va pas avoir les mêmes patients en pratique que ceux que vous avez eus dans vos études avant la mise sur le marché.

M. le Président.- Voulez-vous dire un mot ?

M. MAINARDIS.- C'est difficile pour moi de commenter.

M. le Président.- Vous n'êtes pas obligé.

M. le Dr CLEMENTY.- Je peux commenter. Je suis tout à fait d'accord, je pense que d'abord on choisit une solution conventionnelle et après on regarde ce que nous avons comme outils à notre disposition et il y a tout un tas de malades qui ont des comorbidités, des problèmes d'accès veineux, qui sont plutôt jeunes et plutôt actifs et pour qui on va avoir tendance à choisir une solution plutôt leadless, et quand on aura le MICRA AV, plutôt une solution de type MICRA AV. Effectivement, il va être très intéressant de pouvoir avoir des données dans une population plus jeune, plus active et plus dynamique, notamment de symptômes à l'effort.

M. le Président.- D'accord. Y a-t-il d'autres remarques ? S'il n'y en a pas, je vous propose que nous en restions là en vous remerciant de votre présence et des éléments que vous nous avez apportés.

(Les représentants de l'industriel quittent la séance.)

M. le Président.- Hubert ?

M. GALMICHE, pour la HAS.- Avant qu'on commence la discussion, au vu des questions qui ont été posées pour l'étude post-inscription, je voudrais vous rappeler sur l'étude qui est proposée pour remplacer qu'ils sont en train d'essayer de faire la réunion tripartite que l'on a après avec eux maintenant et d'ancrer dans l'avis le fait que ce soit tel ou tel type d'étude qui soit demandé à la place des objectifs qui avaient été discutés la dernière fois, ce qui est quand même gênant pour nous puisqu'on n'a pas vu du tout les protocoles des études considérées.

Au vu de toutes les remarques et des questions qui ont été posées, je pense que cela paraît assez clair sur les intentions de la commission de maintenir sa demande, mais je voulais quand même que les choses soient dites parce que ces études n'étaient pas du tout envisagées dans le dossier initialement. Si vous avez des questions, je pense qu'on pourra détailler, mais ce n'était pas du tout détaillé dans le dossier qui avait été déposé.

Mme le Dr COSTAGLIOLA.- J'ai juste un point parce qu'une des deux études dont ils ont parlé sera une réalisée sur les données de Medicare. Je doute qu'on puisse extrapoler les résultats qui

seront observés chez les patients pris en charge dans le cadre de Medicare aux États-Unis à des patients français. C'est juste une remarque au passage.

Par ailleurs, effectivement, cette discussion est en principe quelque chose qui intervient dans un second temps. Je ne pense pas que ce soit à eux de définir ce dont nous avons besoin.

Mme le Dr HIDDEN LUCET.- Je voulais revenir sur tout ce dont ils ont parlé. La première chose, c'est la comparaison avec le MICRA VR et non pas avec les stimulateurs ventriculaires simple chambre comme nous l'avions intentionnellement marqué comme comparateur. À ma connaissance, le comparateur peut être demandé même s'il n'est pas inscrit à la LPP.

Je ne vois donc aucune raison de changer ce comparateur parce que c'est une façon de rester dans la gamme MEDTRONIC et je trouve que ce n'est pas judicieux, ce d'autant que ce qui va se passer après c'est qu'il y aura chez les concurrents probablement un véritable double chambre leadless qui va arriver sur le marché donc à mon avis il ne faut surtout pas se fermer la porte avec des comparaisons.

Ensuite, en ce qui concerne l'ASA, je n'ai pas vu dans les éléments qu'ils ont apportés de justification de changer l'ASA. Ils ont parlé du syndrome de pacemaker. Ils ont comparé un groupe de patients qui avaient un stimulateur MICRA VR, qu'ils avaient mis parce qu'il n'y avait pas de AV.

Dedans, il y avait des patients qui n'étaient pas des indications telles qu'on l'a reconnu avec le MICRA VR pour dire qu'il y a des syndromes de pacemaker, c'est normal qu'il y en ait eu et comme je l'ai dit, les indications ne sont pas les mêmes et elles sont très bien spécifiées dans les avis donc personnellement, je n'ai pas vu dans ce qu'ils ont apporté de raison de changer le niveau d'ASA. Ils ont dit qu'il y avait un besoin et c'est tout à fait exact. Il y a un besoin et il y a même un besoin d'un système plus performant que celui-ci.

Enfin, concernant l'EPI, j'étais assez sensibilisée à l'effort et au fait qu'ils vont produire des données à l'effort, mais effectivement, ce n'est pas ce que nous avons demandé et dans la démarche, cela ne correspond pas à ce qui se fait habituellement avec la réunion tripartite que vous avez habituellement. Je n'ai pas d'opinion très claire là-dessus, mais je suis quand même intéressée par les données que nous avons demandées.

Mme le Dr COSTAGLIOLA.- Si on peut faire un test d'effort, on peut aussi faire un test de 6 minutes de marche. On a les gens sous la main, on va leur faire une épreuve d'effort, alors faites-leur faire un test de 6 minutes de marche et voilà.

Mme le Dr BELLOCQ.- J'ai l'impression qu'ils ont des données qui sont en train de s'accumuler et qu'ils veulent que l'EPI se cadre avec ces données qui commencent à être collectées.

Mme le Dr HIDDEN LUCET.- C'est exactement cela.

Le chef de projet, pour la HAS.- La demande qui a été faite par la commission est d'avoir un certain nombre de données. La manière dont nous les aurons, si elles viennent par une étude spécifique qu'on a demandée, tant mieux, si nous les avons par une autre étude qui sera apportée lors du renouvellement et qui est en train d'être construite, tant mieux aussi. Tant qu'on a les données, c'est le principal.

M. le Président.- Je pense comme Françoise qu'il n'y a rien dans leur démonstration qui laisse apparaître qu'on pourrait changer l'ASA IV en ASA III puisqu'on a tenu compte des spécificités de la stimulation AV justement par rapport au MICRA VR dans notre avis. Ils n'ont rien apporté si ce n'est de dire, comme dit Françoise, que c'est mieux et qu'il n'y a pas de syndrome de pacemaker ou beaucoup moins, bien évidemment.

Deuxièmement, sur l'EPI, peut-être en rester là également pour toutes les raisons que vous avez avancées en remettant une discussion éventuelle sur ce que nous attendons en fonction de la réunion tripartite que nous serons amenés à faire. Je serais donc d'avis, à l'heure actuelle, de rester sur ce que nous avons déterminé.

Mme LE BAIL, pour la HAS.- Avant de passer au vote, il y avait aussi des observations écrites, donc nous vous les présentons rapidement.

Le chef de projet, pour la HAS.- Dans l'avis CNEDiMTS, il a été recalculé l'incidence d'événements pour la France, l'Europe et le monde par rapport aux types d'événements indésirables. Nous avons donc fait la somme des types d'événements et MEDTRONIC propose de modifier en disant finalement que le système de remontées de matériovigilance repose sur l'enregistrement des incidents produits signalés aux autorités compétentes et aux organismes notifiés ainsi que de l'intégralité des conséquences qui leur sont associées.

Ainsi, le nombre total d'événements rapportés fait référence aux incidents produits déclarés et le type d'événement rapporté fait référence aux conséquences techniques associées aux incidents produits remontés.

Il est à noter qu'un incident produit peut comprendre plusieurs conséquences techniques, ce qui explique que le chiffre indiqué sur la ligne n'est pas toujours égal à la somme du type d'événements rapporté. C'est pour cela qu'ils ont modifié les chiffres.

Or, pour nous, l'information qui est intéressante, c'est le nombre et le type d'événements et non le nombre de DM ou de patients ayant eu un problème. Ce qu'on veut, c'est caractériser combien il y a eu de sur-détection, d'absences de stimulation, de problèmes du cathéter, etc. C'est pour cela qu'il a été recalculé les incidences d'événements.

Néanmoins, nous vous proposons de garder les deux informations, de garder les incidents produits qui est en fait le nombre de dispositifs ayant eu un problème et le nombre d'événements avec le type d'événement si vous êtes d'accord.

Mme le Dr COSTAGLIOLA.- Tout est une question de bien définir le dénominateur.

Le chef de projet, pour la HAS.- S'il n'y a pas de remarque là-dessus, nous pouvons passer au vote si cela vous va.

M. le Président.- Oui. Si tout le monde est d'accord, on reste sur cet ajustement tel que vous le proposez.

Mme LE FLOCH, pour la HAS.- Vous pouvez voter pour le maintien de l'avis avec la modification proposée, contre le maintien ou abstention.

M. le Président.- On comprend bien que l'avis c'est l'avis général y compris l'EPI et qu'on rediscutera l'EPI après dans la réunion tripartite. C'est bien cela ?

Mme LE BAIL, pour la HAS.- Oui, comme nous le faisons à chaque fois pour les demandes d'EPI. Comme cela a été précisé entre parenthèses, même si on maintient l'avis, on modifiera simplement ce qu'on vous a présenté.

M. le Président.- On est d'accord. C'est « all included ».

(Il est procédé au vote.)

Résultat du vote :

Maintien de l'avis initial : unanimité