

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 3 décembre 2024

1. Audition — Demande d'inscription (LPP) — ASSERT-IQ 3+ : Moniteur cardiaque implantable (7560)/ASSERT-IQ EL+ : Moniteur cardiaque implantable (7612)

M. le PRÉSIDENT.- Nous abordons la deuxième audition, toujours dans les grandes disciplines puisque c'est de la cardiologie. Nous avons une audition d'ABBOTT sur deux moniteurs cardiaques implantables. C'est une audition groupée sur les deux avec un peu plus de temps que nous avons consenti à mettre puisque les deux dispositifs sont à distinguer.

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

M. le PRÉSIDENT.- Bonjour mesdames et messieurs, bienvenue pour cette audition que vous avez demandée concernant deux versions d'ASSERT, ASSERT-IQ 3+ et ASSERT-IQ EL+, afin de nous faire part de vos remarques sur le projet d'avis que nous avons émis.

Vous connaissez la musique, nous allons vous laisser vous présenter, puis nous ferons un résumé de ce que nous avons produit. Vous aurez vingt minutes, l'un après l'autre, pour nous faire part de vos remarques.

Nous avons à distance Monsieur Brugada. Bonjour Monsieur, vous venez en compagnie du laboratoire. Je vous laisse vous présenter.

Mme FONTES.- Bonjour, Monsieur le Président, mesdames les vice-présidentes, mesdames et messieurs les membres de la commission. Je suis Isabelle Fontes, en charge du remboursement et de l'accès au marché pour la société ABBOTT MEDICAL sur l'ensemble des divisions d'ABBOTT, dont la division CRM qui a les produits dont nous parlons aujourd'hui.

Mme RAZANI.- Je suis Marie Razani, Directrice de la division rythmologie (CRM voulant dire cardiac rhythm management), qui produit et commercialise les produits dont nous parlons aujourd'hui pour ABBOTT MEDICAL France.

M. PAILLIER.- Je suis Guillaume Paillier, en charge du remboursement notamment sur les produits ASSERT-IQ.

M. le Dr BRUGADA.- Je suis le Professeur Josep Brugada, cardiologue à Barcelone. On m'a demandé d'être présent aujourd'hui pour discuter un peu des indications sur la monitorisation chez les patients atteints du syndrome de Brugada.

Le chef de projet, pour la HAS.- Rebonjour à tous. Je vais vous introduire la demande d'audition d'ABBOTT concernant l'inscription de ses deux derniers moniteurs cardiaques implantables, ASSERT-IQ 3+ et ASSERT-IQ EL+.

Comme vous n'étiez pas tous présents lors de l'examen du dossier, je me permettrai de rappeler à nouveau un peu plus de contexte. Madame Lucet vous fera un rapide rappel, qu'elle avait déjà fait la dernière fois, concernant le syndrome de Brugada, qui est une nouvelle indication revendiquée par le demandeur pour son MCI ASSERT-IQ EL+.

Il existe quatre gammes de MCI de dernière génération miniaturisés en France. Ils ont tous été évalués par la commission, mais ne sont pas tous inscrits sur la LPPR pour le moment. Cette audition concerne la gamme ABBOTT.

Pour rappel, les indications actuellement communes aux MCI sont le diagnostic étiologique des syncopes inexpliquées récidivantes, ainsi que le diagnostic étiologique des accidents ischémiques cérébraux.

Je me permets un petit rappel concernant le comparateur revendiqué qui est le MCI de MEDTRONIC qui s'appelle le LINQ II. Il avait été évalué en décembre 2023 et avait obtenu une ASA de niveau IV en comparaison aux autres MCI inscrits sur la LPP. Plusieurs études non spécifiques et spécifiques avaient été retenues pour argumenter le potentiel impact clinique et organisationnel des nouvelles fonctionnalités, comme la reprogrammation à distance de la prothèse, la détection des extrasystoles ventriculaires, et un nouvel algorithme de réduction des alertes.

Si besoin, je pourrai repartager un tableau comparatif qui avait été fourni par la firme entre les caractéristiques techniques de ASSERT-IQ et de LINQ II.

Les systèmes ASSERT-IQ permettent un enregistrement d'ECG selon la programmation établie par le médecin. ASSERT-IQ 3+ est miniaturisé avec un volume de 1,2 centimètre cube. Sa longévité est de 3 ans. La principale différence avec l'ASSERT-IQ EL+ est qu'il a un volume de 1,9 centimètre cube du fait d'une batterie plus grosse, lui permettant une longévité jusqu'à 6 ans.

L'application MyMerlin sert à la fois d'activateur patient et de transmetteur. Les MCI d'ABBOTT sont compatibles avec le système de télésurveillance merlin.net.

Concernant l'historique des avis CNEDiMTS de la gamme ABBOTT, le MCI CONFIRM non miniaturisé a été évalué en 2017, puis son successeur miniaturisé CONFIRM-RX a été évalué en 2019. Le MCI JOT DX a été évalué positivement en 2023 grâce à une démonstration d'équivalence technique.

Aujourd'hui, nous évaluons les MCI ASSERT-IQ 3+ et ASSERT-IQ EL+. La firme revendique notamment une évolution incrémentale de JOT DX et une équivalence avec le LINQ II. Un

comparatif technique entre tous ces MCI a été fourni dans la fiche de synthèse et je pourrai revenir dessus si vous le désirez plus tard.

Pour en revenir à la demande d'inscription, le demandeur revendique les indications classiques aux MCI pour ces deux moniteurs cardiaques implantables. Également, et c'est une nouveauté, une nouvelle indication a été revendiquée pour l'ASSERT-IQ EL+, celui qui a la batterie améliorée. Il s'agit de la surveillance des patients présentant un syndrome de Brugada de type 1, à risque intermédiaire de mort subite, pour lesquels l'indication d'implantation d'un DAI n'est pas clairement établie, c'est-à-dire Brugada spontané asymptomatique et Brugada induit à l'ajmaline et à la flécaïne avec des symptômes inexpliqués.

Concernant les ASA revendiquées, une ASA V est revendiquée en comparaison au MCI LINQ II pour les indications classiques des moniteurs cardiaques. Pour l'ASSERT-IQ EL+ et la nouvelle indication Brugada type 1, une ASA de niveau III est revendiquée face à l'absence d'alternative. Je laisserai la firme revenir sur l'argumentaire.

Concernant les éléments de preuve, seules des études non spécifiques concernant des moniteurs d'autres gammes ou de la gamme ABBOTT mais d'ancienne génération comme le CONFIRM RX ou le JOT DX avaient été retenues. Pour les données spécifiques, j'en ai déjà parlé, il y avait une comparaison des caractéristiques techniques entre le LINQ II et les ASSERT-IQ.

Il y avait également un document de la FDA qui avait été fourni car elle avait procédé à une démonstration d'équivalence entre l'ASSERT-IQ et le JOT DX. Pour la nouvelle indication Brugada, nous avons à notre disposition une étude non spécifique et des recommandations avaient été fournies.

En conclusion, la commission avait voté le 22 octobre dernier pour les deux avis qui ont été rendus. Il y avait deux services attendus insuffisants qui avaient été octroyés du fait du faible niveau de preuve des données fournies, notamment l'absence de données spécifiques, et également car la commission n'a pas jugé extrapolables les données relatives aux moniteurs cardiaques ancienne génération JOT DX et CONFIRM RX aux moniteurs cardiaques ASSERT-IQ, du fait des différences techniques entre ces moniteurs.

Je laisse maintenant la parole à Madame Lucet pour un rappel sur le syndrome de Brugada.

Mme le Dr LUCET.- Le syndrome de Brugada a été décrit en 1992 par le premier auteur, Monsieur Pedro Brugada, c'est-à-dire le frère de Monsieur Brugada qui est ici présent, sur 8 cas de patients et en particulier des enfants qui avaient présenté des morts subites sans cardiopathie retrouvée, sans troubles ioniques et avec un aspect d'électrocardiogramme très particulier.

Si vous regardez juste la dérivation V1 pour les gens qui ne lisent pas des électrocardiogrammes toute la journée, vous voyez qu'il y a un aspect avec un QRS qui a une espèce de bosse et un creux derrière, et c'est cet aspect-là qui a été décrit comme étant l'électrocardiogramme du syndrome de Brugada. Bien sûr, c'est un aspect électrocardiographique et les patients n'ont pas de cardiopathie sous-jacente retrouvée après un bilan.

La prévalence du syndrome en France est de l'ordre de 2 à 5 pour 10 000. Il y a une nette prévalence masculine. Chez les Asiatiques, la prévalence est beaucoup plus importante, c'est 10 pour 1. C'est 8 pour 1 chez les non-Asiatiques pour le rapport hommes-femmes. Il y a des antécédents de mort subite dans la famille dans 40 % des cas et les patients qui ont cet aspect électrocardiographique et ce syndrome présentent également des troubles du rythme supraventriculaire jusqu'à 20 % des cas, de la fibrillation atriale, mais aussi des tachycardies jonctionnelles, des bradycardies sinusales et des blocs auriculo-ventriculaires. C'est quelque chose qui est assez polymorphe comme trouble du rythme ou de conduction.

On a retrouvé un gène qui a été incriminé dans le syndrome, qui est le SCN5A, qui est un très gros gène qui peut donner beaucoup de troubles de conduction, du rythme et parfois du QT long également, qui est un gène à transmission autosomique dominante, mais il y a une pénétrance incomplète. C'est-à-dire qu'il y a des gens qui peuvent avoir le gène et ne jamais avoir le syndrome de Brugada, et on pense qu'il y a des gènes modificateurs de l'expression.

Le mécanisme du syndrome de Brugada, toutes les équipes sont à peu près d'accord, c'est une dysfonction des canaux sodiques. Les canaux sodiques sont très bien représentés dans la paroi antérieure de l'infundibulum pulmonaire et c'est pour cela que les aspects électrocardiographiques se retrouvent dans la dérivation V1-V2 surtout.

Toute la question, c'est d'apprécier le risque du syndrome de Brugada. Le risque, c'est le risque de faire une fibrillation ventriculaire. Vous voyez un tracé qui a été récupéré d'une fibrillation ventriculaire et chez qui on a diagnostiqué un syndrome de Brugada. Le risque, c'est cela.

La présentation clinique, quand les gens ont une clinique, c'est le malaise ou la mort subite survenant en période principalement nocturne ou vagale. La nuit est favorisée par la fièvre. Cela peut être une syncope, cela peut être une énurésie nocturne — parce qu'on estime que les gens font un trouble du rythme qui va tout seul se remettre en rythme normal et pendant ce temps-là, ils ont un relâchement de la vessie et ils urinent —, une respiration agonique nocturne. On retrouve chez 80 % des patients qui ont fait une fibrillation ventriculaire, des antécédents de syncope qu'on imagine être des tachycardies ventriculaires polymorphes non soutenues, mais pas toujours. On trouve aussi, je vous l'ai dit, des troubles du rythme auriculaire et jonctionnel.

Les premiers symptômes quand les gens sont symptomatiques, c'est habituellement entre 30 et 40 ans, mais cela peut être beaucoup plus jeune. Le syndrome de Brugada a été décrit initialement en particulier chez des enfants, un frère et une sœur qui avaient 2 et 8 ans. Le pic des morts subites, c'est 41 ans à peu près et on trouve dans les formes symptomatiques jeunes, très souvent, des morts subites familiales à un étage ou deux étages au-dessus ou dans la fratrie.

Le problème, c'est que la question, c'est de savoir si les gens sont à risque ou pas, parce que l'origine des malaises n'est pas toujours claire. C'est souvent des hommes jeunes. Ils sont très souvent vagues. Est-ce que les malaises, s'ils viennent avec un malaise et un électrocardiogramme comme cela, sont liés à un malaise vagal ou est-ce que c'est un trouble du rythme et cela justifierait l'implantation d'un défibrillateur ? Ils font aussi des troubles du rythme supraventriculaire et ils font aussi des troubles de conduction. Toute la difficulté, c'est d'essayer d'apprécier le risque de mort subite chez ces patients en fonction de leur présentation.

L'aspect que je vous ai montré du syndrome de Brugada, c'est celui qui a une flèche tout en haut à gauche avec cet aspect typique en bosse sur le V1-V2. Quand on a cet électrocardiogramme-là, on porte le diagnostic de syndrome de Brugada, mais il y a des électrocardiogrammes qui sont beaucoup moins parlants, comme vous voyez sur le haut de la diapositive, avec ce qu'on appelle type 2 et type 3. On se dit qu'il a peut-être un syndrome de Brugada, mais les diagnostics, le dépistage et tout cela sont très souvent faits dans les familles. On se dit que quand quelqu'un a fait une mort subite et qu'on imagine que ça peut être cela, on essaie de savoir si dans la famille, il y a des gens qui ont des électrocardiogrammes particuliers.

Quand on a un électrocardiogramme douteux comme dans le type 2 ou type 3, on fait un test médicamenteux diagnostique avec de l'ajmaline ou de la flécaïne, le but étant, sous médicament, de reproduire l'aspect du type 1, qui est l'aspect typique à gauche, pour porter le diagnostic. Pour essayer d'apprécier le risque des patients, on peut faire une stimulation ventriculaire programmée qui consiste, dans une salle de cathétérisme bien équipée, à mettre une sonde dans le ventricule droit d'un patient et à essayer de déclencher un trouble du rythme ventriculaire, une fibrillation ventriculaire ou une tachycardie ventriculaire, de façon à essayer de voir si les patients présentent un risque.

Cette stimulation ventriculaire programmée est défendue par certaines équipes en termes de valeurs prédictives positives et négatives, et chez d'autres, elle est plus discutée. Cela reste donc un élément discuté, mais en général, pour essayer d'apprécier le risque chez les patients quand on a une suspicion, c'est effectivement un des examens qu'on fait.

Vous voyez en dessous tout le problème d'apprécier le risque des patients. On sait que les gens qui ont cet aspect électrocardiographique de type Brugada de type 1, qui ont des symptômes, à condition qu'on soit à peu près sûr que les symptômes sont corrélés à un trouble du rythme ventriculaire, ont une indication de défibrillateur. Pour ceux chez qui on ne sait pas, en particulier tous les Brugada qui ont juste l'aspect d'électrocardiogramme et qui n'ont jamais rien fait, il est beaucoup plus compliqué de savoir ce qu'on va leur proposer.

Vous voyez que la plupart de la population, c'est évidemment le triangle que vous avez vu sur la diapositive précédente, c'est la population générale qui a un syndrome de Brugada de type 2 ou de type 3 et qui n'a pas de symptôme. Elle a un risque pratiquement nul de faire un trouble du rythme. Elle a besoin d'une surveillance. Bien sûr, ceux qui ont l'aspect du syndrome de Brugada qui font des syncopes ou des troubles du rythme documentés ont une indication de défibrillateur. Toute la question, c'est la tranche du milieu qui est la plus importante. Quelle prise en charge ?

L'électrocardiogramme de type 1 avec syncope suspectée d'origine rythmique est une indication de défibrillateur. Je vous ai dit que c'était souvent des patients jeunes et qui n'ont pas de maladie cardiaque sous-jacente. Ils ont une longévité très importante a priori, à condition de ne pas faire de trouble du rythme ventriculaire, et leur mettre un défibrillateur s'ils ne vont jamais s'en servir et s'ils vont avoir des complications, ce qui arrive quand même dans 20 % des cas de défibrillateurs posés, en particulier des chocs inappropriés, ce n'est pas rien. Les patients chez qui on suspecte que cet électrocardiogramme et les signes cliniques sont liés à une syncope d'origine rythmique sont une indication de défibrillateur.

Quand on a un électrocardiogramme de type 1 avec des malaises et des syncopes pas claires, c'est là que va se poser la question éventuellement d'une implantation de défibrillateur ou de REVEAL. Quand on a un électrocardiogramme de type 1 asymptomatique, c'est-à-dire que le patient n'a jamais rien fait, par exemple dans le cas d'un dépistage d'extraction dentaire, d'un certificat sportif, où vous voyez cet aspect d'électrocardiogramme alors qu'il ne s'est rien passé dans la famille et qu'on n'a aucun argument pour rien, la question est de savoir ce que l'on va faire. Quel est le risque de mort subite ?

L'équipe de Bordeaux avait, sur une série de patients, démontré un risque de mort subite de 1 % par an. Pour des gens jeunes, 10 % sur 10 ans, ce n'est pas rien. Bien sûr, on sait que les patients qui ont un électrocardiogramme de type 2 ou de type 3, il faut juste les surveiller.

Il faut toujours surveiller ces patients, parce qu'un jour ou l'autre, l'aspect de l'électrocardiogramme peut changer. Les patients peuvent changer de groupe à risque et puis un jour ou l'autre, ils peuvent être symptomatiques. Il faut toujours prévenir les gens qu'il faut

prendre du paracétamol s'ils ont de la fièvre, parce que cela peut faire passer un électrocardiogramme de type 2 ou 3 en type 1 et donc cela augmente le risque éventuellement de faire un trouble de rythme, et puis il y a toute une liste de médicaments contre-indiqués qui pourraient agir sur les canaux sodiques et donc favoriser le passage de l'électrocardiogramme de type 2 ou 3 en type 1.

Il y a également d'autres thérapeutiques qui sont pour l'instant des cas particuliers chez des patients qui ont des défibrillateurs. Il y a la quinidine. La quinidine fait passer l'électrocardiogramme très souvent d'un type 1 à un type 2, mais les équipes discutent de savoir si cela protège de la mort subite ou pas. Pour l'instant, c'est quelque chose qui est plutôt réservé à des gens qui ont déjà une protection avec un défibrillateur, si on estime qu'ils ont un risque.

Une technique qui s'est beaucoup développée, c'est l'ablation épiscopardique de l'infundibulum pulmonaire pour les gens qui font des orages rythmiques. Vous avez un défibrillateur, vous faites une fibrillation ventriculaire, il choque. Vous en refaites une autre, il rechoque. C'est une chose qui est très, très grave. On a décrit cela comme thérapeutique. Cela consiste à aller brûler la face épiscopardique. On fait une ponction épiscopardique, on va brûler la face antérieure de l'infundibulum pulmonaire. Ce qu'on a vu, c'est que cela normalise l'électrocardiogramme ou cela le fait passer du type 1 à un type 2 ou 3 la plupart du temps, mais la grosse question est de savoir si cela protège au long cours de la mort subite ou pas. Pour l'instant, ce sont des thérapeutiques qu'on fait chez des patients qui ont des défibrillateurs.

C'était un petit cours sur le syndrome de Brugada et je pense que Monsieur Brugada pourra vous en dire également.

M. le PRÉSIDENT.- Merci, c'était intéressant et clair. Je vous passe la parole après ces éclairages.

Mme FONTES.- Dans le cadre de l'évaluation de nos nouvelles générations de moniteurs cardiaques implantables chez ABBOTT, nous avons soumis deux dossiers comme cela a été évoqué, ASSERT-IQ 3+ et ASSERT-IQ EL+, à deux périodes différentes. Ils ont été évalués par la commission en même temps, le 22 octobre 2024. Je ne reviendrai pas sur les niveaux d'ASA que l'on avait requis, cela a été très bien exposé précédemment. La commission nous a octroyé un SA insuffisant.

Aujourd'hui, notre objectif est d'argumenter et de documenter sur trois points :

- l'équivalence technique non reconnue entre ASSERT-IQ 3+ et JOT DX lors de la dernière commission ;

- l'équivalence technique non reconnue par rapport au comparateur que l'on avait défini, qui était le LINQ II ;
- l'intérêt spécifique de ASSERT-IQ EL +, le deuxième, qui a une longévité plus importante dans la surveillance des syndromes de Brugada.

Je passe la parole à Madame Razani.

Mme RAZANI.- Nous avons été un peu surpris quand nous avons reçu le retour de « service attendu insuffisant ». Je dois dire que nous ne nous y attendions pas parce qu'ABBOTT a en effet un long historique d'évaluation de moniteurs cardiaques implantables. Cela a commencé en 2013 avec un dispositif qui, à l'époque, ne dépistait que des syncopes. En 2017, nous avons continué avec le premier dispositif qui faisait à la fois la détection de syncope et de fibrillation atriale, avec une étude clinique qui avait évalué les performances diagnostiques pour la détection FA versus le holter conventionnel, donc le standard de l'époque, qui attestait du bon fonctionnement de ce moniteur cardiaque implantable.

Il ne figure pas d'ailleurs sur cette diapositive une autre étude qui a été fournie au décours de ces différentes évaluations, qui s'appelait ASSERT-AF et qui avait justement pour but d'évaluer la performance des moniteurs cardiaques implantables pour la détection de la FA. C'est cette étude ASSERT qui a donné son nom au dispositif actuel qui s'inscrit dans la continuité de CONFIRM RX qui est venu après en 2019 et de JOT DX, le dernier né qui a été évalué en 2023.

ASSERT-IQ que vous avez évalué était pour nous dans la droite lignée de ces différents holters, d'ailleurs beaucoup plus comparable au JOT DX lui-même. On voit sur la diapositive que les deux sont très similaires, beaucoup plus que le CONFIRM RX n'était proche de CONFIRM AF à l'époque. On comprend que la doctrine évolue au fur et à mesure. Néanmoins, ce dispositif est bien une évolution incrémentale de JOT DX.

On a ici la comparaison entre JOT et ASSERT et on voit qu'on a les mêmes caractéristiques physiques en termes de dimension, volume, poids. C'est très similaire. L'espacement entre les électrodes est à peu près identique. La seule différence, c'est la surface de l'électrode elle-même qui est un peu plus importante et qui nous permet d'ailleurs d'améliorer le diagnostic, mais pas uniquement.

Les améliorations apportées sur ce dispositif, parce qu'il s'agit bien d'une amélioration versus JOT DX, c'est :

- la miniaturisation, puisqu'il est encore un peu plus petit par rapport aux générations précédentes ;

- les améliorations diagnostiques, sur lesquelles je reviendrai après ;
- l'augmentation de la longévité surtout, puisque l'ASSERT-IQ 3+ dure 3 ans, comme son nom l'indique, et l'ASSERT-IQ EL+ dure 6 ans versus un dispositif qui dure aujourd'hui un peu plus de 2 ans
- une dernière amélioration importante en termes d'organisation des soins, qui est la reprogrammation à distance, dont bénéficient les deux dispositifs.

Sur l'équivalence, il avait été produit dans le dossier de demande d'inscription cette équivalence technique qui a été attestée et validée par la FDA. La FDA avait conclu que les deux dispositifs étaient bien équivalents. De la même façon, pour le marquage CE, les deux dispositifs figurent sur le même marquage CE, ce qui atteste bien du fait qu'ils sont considérés comme étant équivalents par la commission, et ce qui explique qu'on n'avait pas de doute sur l'extrapolation de l'équivalence des données fournies pour JOT DX et de la reconnaissance d'équivalence de l'ASSERT-IQ.

Ces données ont été confirmées. On retrouve cette équivalence de manière indirecte dans les données de matériovigilance, puisqu'on a ici les données de matériovigilance d'ASSERT-IQ 3+, ASSERT-IQ EL+ et JOT DX. On voit qu'en termes de taux de surdétection, on a des taux qui sont absolument comparables et même en faveur de la gamme ASSERT versus la gamme JOT DX. En tout cas, aucune majoration de bruits parasites qui serait liée à la modification de la surface des électrodes n'a été rapportée, donc l'ASSERT-IQ fonctionne très bien dans la vraie vie.

En termes d'évolution, je voulais juste revenir sur la façon dont cela se passe. La miniaturisation, nous en avons déjà parlé. La longévité étendue est une question de batterie et d'optimisation aussi bien des performances de la batterie que de la consommation des circuits. Sur la performance diagnostique, nous avons amélioré tous nos algorithmes avec une meilleure spécificité, la détection des extrasystoles ventriculaires, et la détection de la position du patient qui ouvre un champ des possibles pour mieux corréliser les syncopes à la position du patient.

À titre d'exemple, dans le JOT DX, on avait deux principaux facteurs discriminants pour la reconnaissance des arythmies qui sont liés à la morphologie et à l'irrégularité du rythme. On a aujourd'hui sur ASSERT-IQ cinq facteurs discriminants, dont trois qui sont liés à l'irrégularité du rythme pour essayer de vraiment retrouver des marqueurs de fibrillation atriale dans cette irrégularité, et deux qui sont liés à la morphologie. Cette morphologie, nous la maîtrisons très bien par ailleurs, puisqu'ABBOTT fabrique des défibrillateurs cardiaques implantables dont toute

une grosse partie de la discrimination est basée sur l'analyse de la morphologie du signal, donc c'est quelque chose qui est assez bien maîtrisé.

Comment cela se passe-t-il d'ailleurs en termes d'évaluation ? Je vous ai parlé tout à l'heure des études princeps qui étaient ces études qui comparaient le diagnostic des holters implantables à des holters externes, qui sont la référence. Au fur et à mesure, une fois qu'on a démontré l'efficacité d'un holter implantable, quand on évalue une nouvelle génération, nous faisons évidemment nous-mêmes des tests de performance et nous soumettons ces algorithmes qui ont juste évolué au fil du temps à des banques de données de tracés. On a une multitude de tracés ECG mémorisés et on mouline ces tracés via les algorithmes pour en déduire des valeurs de sensibilité et de spécificité.

C'est ce qui a été fourni aussi dans les dossiers pour le marquage CE notamment, et les tests de performance pour ces nouvelles fonctions diagnostiques qui ont été améliorées montrent une sensibilité et une spécificité tout à fait dans la norme de ce qui est attendu et surtout tout à fait optimales. Ça, c'est pour l'évaluation du diagnostic et pour montrer que cela fonctionne. C'est ce qu'on fournit aux dossiers pour attester du fait que l'holter implantable fonctionne bien comme on l'attend.

Par ailleurs, comme évolution de ce dispositif, il apporte la programmation à distance, et c'est ce qui nous a amenés à nous comparer à LINQ II, qui était, à l'époque où nous avons soumis notre dossier, le seul dispositif précédemment évalué par la commission qui disposait également de cette fonctionnalité de reprogrammation à distance, d'où notre revendication d'équivalence en termes d'impact organisationnel lié à cette fonction de reprogrammation à distance.

L'ASSERT-IQ EL+ est en tous points identique à l'ASSERT-IQ 3+ pour les fonctions et fonctionnalités, avec une longévité étendue à 6 ans. Il est un tout petit peu plus gros, puisque la batterie est un tout petit peu plus épaisse surtout. C'est cette longévité étendue de 6 ans — c'est extrêmement intéressant — qui nous a amenés à nous interroger sur une indication spécifique qui serait liée à une période de monitoring un peu plus longue.

C'est comme cela que nous avons souhaité revendiquer une indication spécifique pour la surveillance des patients présentant un syndrome de Brugada de type 1 à risque intermédiaire de mort subite, justement parce que pour ces patients-là, comme l'a très bien expliqué le Docteur Lucet, on a besoin d'une surveillance au long cours. On ne sait pas à quel moment l'ECG va se modifier. Le patient initialement asymptomatique ou induit avec des tests à l'ajmaline, mais avec des symptômes suspects, mais non complètement avérés, peut s'avérer vraiment symptomatique au fil du temps.

Je vais passer la parole à Monsieur Brugada qui va renforcer les rappels sur le syndrome, si je peux m'exprimer ainsi.

M. le Dr BRUGADA.- Merci beaucoup de me laisser participer à cette commission, c'est un plaisir. Je m'excuse si mon français n'est pas absolument parfait car cela fait quelques années que je ne le pratique pas de façon permanente. Certains mots sont parfois difficiles à retrouver.

D'abord, en tant qu'utilisateurs du monitoring, je peux dire que nous utilisons le ASSERT comme une évolution technologique naturelle des moniteurs précédents. Chez tous les patients, lors du test initial après l'implantation, nous vérifions bien sûr la qualité du signal, la finesse de ce signal et l'absence de bruit qui pourrait fausser le diagnostic. Nous le faisons systématiquement, ce qui nous permet de constater qu'il s'agit effectivement d'une évolution naturelle. Nous n'avons jamais mis en question la qualité du signal du nouveau dispositif.

Concernant le syndrome de Brugada, j'ai beaucoup apprécié l'introduction magnifique qui a été faite à ce sujet, donc je ne vais pas m'étendre davantage. Je veux uniquement souligner trois points. Premièrement, le syndrome de Brugada peut provoquer la mort subite. Deuxièmement, la plupart des patients sont asymptomatiques. Troisièmement, nous savons, d'après des études importantes déjà mentionnées, qu'il y a 1 % de risque par an qui se cumule sur dix ans. On parle donc de 10 % à 10 ans chez les patients jeunes qui n'ont pas a priori d'autres causes de mort. La mort subite est donc la seule probabilité de décès chez ces patients.

Par conséquent, l'identification et le traitement de ces patients à risque sont absolument importants. Il faut aussi préciser que ce n'est pas une maladie où l'on va avoir beaucoup de patients qui vont mourir dans les prochains mois ou dans l'année ou dans les deux ans après le diagnostic. C'est très lentement que les patients vont avoir des épisodes. On a donc besoin d'une surveillance très, très longue chez ces patients car il n'y a pas d'accumulation de décès ou de morts subites ou d'événements cardiaques au cours du premier mois après le diagnostic, comme c'est le cas dans la plupart des autres maladies.

C'est pour cela que l'identification des patients à risque est absolument nécessaire pour les protéger. Il a déjà été dit que les patients qui ont un syndrome de Brugada de type 1 et qui ont fait soit une mort subite récupérée, soit une syncope d'origine cardiaque, sont des patients pour lesquels il n'y a pas de discussion dans le monde. Tout le monde accepte que ce sont des patients qui doivent être protégés avec un défibrillateur. On ne parle donc pas de ces patients-là.

À l'autre extrême, à droite de votre diapositive, il y a le patient qui a un type 1 qui a été induit par l'ajmaline, dans le contexte d'une étude familiale, d'un ECG suspicieux, etc., mais qui est

asymptomatique. C'est un patient qu'on va simplement suivre cliniquement et à qui on va demander de traiter la fièvre, d'éviter certains médicaments, etc., mais ce n'est pas un patient qu'on va monitorer ou à qui on va implanter un moniteur ou un défibrillateur.

Par contre, au milieu, c'est là qu'on a le problème. Ce sont les patients qui ont un type 1 spontané, qui sont ceux qui ont 1 % de risque de mort subite par an, sans avoir eu de symptômes. Chez ces patients, il y a des groupes comme le nôtre qui font des études de stimulation programmée. Ceux qui ont un type 1 et ont une stimulation programmée positive, c'est-à-dire chez qui on peut induire des arythmies, nous conseillons d'implanter un défibrillateur.

Par contre, ceux qui ont eu une étude négative ou qui n'ont pas été étudiés sont des patients pour lesquels nous recommandons d'implanter un moniteur pour les monitorer, et ce pour deux raisons. Premièrement, s'ils font des arythmies non soutenues, on sait qu'ils peuvent faire des arythmies soutenues, donc on va les protéger avec un défibrillateur.

Cela a déjà été dit, il y a 40 % des patients qui font une syncope avant la mort subite, mais il faut être absolument sûr que les syncopes qu'ils ont faites sont d'origine cardiogénique parce que si ce patient a fait une syncope vasovagale, d'hypotension ou autre, mais a perdu connaissance, si le médecin traitant voit qu'il a un type 1 et qu'il a fait une syncope sans avoir la documentation du type de syncope, il va implanter un défibrillateur dans 99 % des cas pour le protéger contre la mort subite.

Peut-être que plus de 80 % de ces patients n'ont pas eu une syncope arythmogénique, donc ils n'ont pas besoin d'un défibrillateur, mais nous pouvons uniquement le savoir si ce patient était monitoré au moment où il a eu le malaise ou la perte de connaissance. C'est pour cela qu'il est absolument nécessaire qu'ils soient monitorés avec un moniteur cardiaque.

D'un autre côté, on a le patient qui a un type 1 qui a été provoqué par un test pharmacologique, donc a priori, c'est moins risqué, mais qui a eu des symptômes. Le fait qu'ils aient eu un symptôme suspicieux comme des malaises, des énurésies nocturnes, des respirations agonales, etc., ou certaines caractéristiques cliniques, va peut-être indiquer qu'ils ont eu des arythmies.

Si on n'a pas la certitude que ces patients ont eu des arythmies, à nouveau, la plupart de ces patients vont être implantés par précaution avec un défibrillateur, alors que peut-être 80 % ou 85 % de ces patients n'en ont pas besoin, parce que les symptômes ne correspondent pas à des arythmies malignes. C'est pour cela que le monitoring est absolument nécessaire pour tous ces patients.

L'étude de BruLoop a montré que chez plus de 20 % des patients avec un Brugada symptomatique ou asymptomatique qui ont été monitorés avec un moniteur cardiaque, le moniteur a permis de changer le traitement, de prendre des initiatives de traitement. Cela pouvait être parce qu'ils ont eu des symptômes qui n'avaient rien à voir avec le Brugada du point de vue du risque de mort subite, donc ils ont été ablatés ou traités avec un pacemaker, etc., et il y a aussi des patients chez qui on a documenté des arythmies ventriculaires prémonitoires qui marquaient la possibilité d'un risque de mort subite, et donc chez ces patients, un défibrillateur a été implanté.

C'est pour cela qu'il y a le besoin de savoir ce qu'il se passe quand il y a des symptômes chez un patient qui a un électrocardiogramme de type 1 du Brugada pour éviter la panique de dire qu'il y a un symptôme chez un type 1 et qu'il faut mettre un défibrillateur.

Quelle est la place du moniteur dans la stratégie diagnostique et thérapeutique chez un Brugada ? D'un côté, il s'agit d'essayer de sauver des vies. C'est-à-dire que chez ces patients qui vont avoir ce 1 % de mort subite, il va y avoir un nombre de patients qui vont avoir des arythmies prémonitoires, des arythmies ventriculaires. Le monitoring va nous permettre de les identifier et va nous permettre d'implanter un défibrillateur, mais la fonction, chez ces patients asymptomatiques qui ont fait un malaise ou qui ont fait un symptôme prémonitoire, c'est aussi d'optimiser les ressources, parce que tous ceux qui n'ont pas eu un malaise arythmique ventriculaire n'ont pas besoin d'un défibrillateur.

Cela va nous permettre de dire « non, votre malaise n'est pas un malaise qui va nous indiquer que vous avez un risque de mort subite, mais c'est un malaise pour une autre raison donc il faut traiter l'autre raison et non pas implanter un défibrillateur par peur d'une mort subite ».

Mme RAZANI.- Pour conclure cette audition, j'espère que vous aurez compris que la gamme de moniteurs cardiaques implantables ASSERT-IQ permet de bénéficier de la miniaturisation des produits de dernière génération pour plus de confort et plus de sécurité d'utilisation de ces moniteurs. Sur la base d'une équivalence FDA et de données de matériovigilance, on peut conclure qu'ils sont tout à fait comparables à la gamme aujourd'hui prise en charge.

Cela permet d'assurer un impact majeur sur l'organisation des soins grâce à la reprogrammation à distance, qui est plutôt attendue dans un contexte de sous-effectif médical, aujourd'hui très tendu. Cela permet également de répondre à un besoin médical chez les patients présentant un syndrome de Brugada asymptomatique.

Il est vrai que dans l'indication revendiquée, nous avons choisi cette indication en l'absence d'alternative. On peut dire aujourd'hui que certains de ces patients bénéficient bien de

l'implantation d'un holter cardiaque implantable, mais stricto sensu, les patients qui font une syncope sont tout à fait éligibles à l'implantation d'un MCI. Un certain nombre de ces patients ne font pas de syncope claire et franche et méritent d'avoir un moniteur cardiaque implantable, notamment avec une durée de 6 ans qui permet d'éviter des remplacements itératifs au long cours.



En conclusion, nous espérons la reconnaissance de l'équivalence d'ASSERT-IQ par rapport aux générations précédentes, notamment JOT DX, la reconnaissance de LINQ II comme un comparateur pertinent puisqu'il présente les mêmes fonctionnalités et notamment la fonction de reprogrammation à distance par rapport à ASSERT, la reconnaissance de l'intérêt de santé publique pour la surveillance des patients présentant un syndrome de Brugada de type 1.

Sur un plan différent, nous espérons le retour à une équité de traitement dans l'évaluation de nos dispositifs par rapport aux autres MCI, notamment par rapport à toute la gamme ABBOTT qui a été évaluée précédemment sur base d'équivalence. Nous n'avons pas compris l'interruption sur celui-ci.

Nos revendications restent identiques, à savoir un service attendu suffisant pour les deux dispositifs, une absence d'amélioration du service attendu, donc un ASA V par rapport au moniteur LINQ II dans les indications classiques pour l'ASSERT-IQ 3+.

Pour l'ASSERT-IQ EL+, nous revendiquons une amélioration du service attendu modérée par rapport à LINQ II dans l'indication très spécifique des patients qui présentent un syndrome de Brugada de type 1

Dans le cadre du renouvellement d'inscription à 5 ans, nous serions ravis de pouvoir fournir les résultats d'un registre en vie réelle dans le cadre d'une étude post-inscription ou non, mais nous lancerons cette étude sans aucun doute sur le syndrome de Brugada notamment. Je vous remercie.

M. le PRÉSIDENT.- Merci beaucoup de ces remarques et de ces présentations. Merci, Monsieur Brugada. Je passe la parole à qui veut la prendre pour poser des questions.

M. le Dr BARBOT.- J'ai deux questions. Premièrement, l'équivalence de la FDA repose sur la 510(k) qui est une équivalence assez large, pas très stricte et qui est le « substantiellement équivalent ». C'est une équivalence plutôt approximative pour moi, même si j'exagère un peu.

Deuxièmement, vous avez fourni des données en termes de performance technique. Vous avez mis que la sensibilité était de 69 %, la spécificité de 99 %. J'aurais bien aimé avoir ces informations avec les sous-groupes hommes-femmes, pour savoir s'il y a des différences, ainsi que les sous-groupes par âge. De plus, j'aimerais aussi connaître les taux de faux positifs et de faux négatifs de la technique, car je pense que c'est également important.

Mme RAZANI.- L'équivalence de la FDA repose sur la 510(k), mais est la même pour tous les types de dispositifs pour lesquels nous l'avons obtenue précédemment. C'est effectivement par rapport à cela et par rapport aux caractéristiques techniques du dispositif qu'elle se fonde.

Concernant les données de matériovigilance, on constate que le dispositif fonctionne bien et qu'il n'y a pas de surdétection de parasites, comme l'a mentionné Monsieur Brugada qui peut l'utiliser puisqu'il est commercialisé depuis plusieurs mois en Europe et depuis 18 mois aux États-Unis. Nous avons suffisamment de recul pour affirmer que ce dispositif fonctionne comme il se doit.

Pour les sensibilités, spécificités, faux positifs et faux négatifs, je ne les ai pas en tête. Ce qu'on peut dire, c'est qu'il a été essayé par quelques équipes françaises à titre d'essai. Je suis désolée, je n'ai pas les chiffres, mais ce que l'on observe aux États-Unis, c'est qu'on a beaucoup moins de faux positifs. Les faux négatifs ne sont pas le problème avec les moniteurs cardiaques implantables. En fait, ce sont les faux positifs qui posent problème, notamment sur les détections de fibrillation atriale. Sur les syncopes, il n'y a pas non plus tellement de souci. En fait, on sait les détecter.

Pour la FA, l'objectif, et cela fait partie des améliorations apportées par les changements d'algorithmes dans ce dispositif, est de ne pas noyer les équipes avec des alertes intempestives sur des faux positifs. Ce que je peux vous dire, c'est que pour les équipes qui les ont testés sur les quelques premiers qui ont été implantés, nous avons réduit à peu près par 10 le nombre de faux positifs et d'alertes qui arrivent dans les équipes.

Comme je vous le disais tout à l'heure, l'algorithme a été modifié sur plusieurs points et nous avons renforcé le traitement du signal lui-même, principalement sur l'analyse de l'irrégularité du rythme avec vraiment trois critères différents et sur la morphologie du signal aussi, ce qui nous permet d'être plus discriminants.

Je suis désolée de ne pas avoir de chiffres plus précis. Je ne les ai pas en tête.

Un intervenant.- Les chiffres, je les ai et ils ont été démontrés dans l'étude de Gopinathannair qui a été fournie au dossier. On a une diminution significative des fausses détections des épisodes de FA de 45,8 %, de pause de 74,4 % et de tachycardie de 58 %. En ce qui concerne le maintien des détections des vrais épisodes d'arythmie, on a pour les épisodes de FA 97 %, pour les épisodes de pause 99,3 %, et pour la tachycardie 96,5 %.

Mme le Dr LUCET.- Je voulais revenir justement sur cette étude. L'absence d'équivalence a été discutée sur l'argumentaire de la FDA que nous avons lu et qui est assez général. Ils disent que cela sert, comme les dispositifs précédents, à monitorer le rythme, et que c'est la même taille, etc. Il n'y a aucune discussion de ce que nous avons lu sur la taille des électrodes, qui a été la question fondamentale quant à savoir si c'était une évolution incrémentale du JOT DX ou si c'était à considérer comme un nouvel appareil. C'est ce que nous avons considéré quand nous avons voté, parce que cet appareil que l'on nous présente a des électrodes qui sont plus larges que le JOT DX, en le proposant comme une évolution incrémentale.

Ce que vous venez de donner comme chiffres sur la sensibilité et la spécificité repose sur des algorithmes qui ont été testés avec des dispositifs d'enregistrement des générations précédentes, c'est-à-dire avec la taille des électrodes qu'on avait déjà. En fait, ce que vous avez testé, c'est l'algorithme, ce n'est pas la capacité de détection de cet appareil-là. C'est cela qui nous a posé un problème.

Effectivement, je me suis étonnée que, présentant un appareil qui est quand même un petit peu différent, alors qu'il est implanté ailleurs, manifestement, vous n'avez pas de valeur de comparaison de sensibilité, spécificité, de diagnostic. C'est cela qui est la question fondamentale de l'équivalence que nous avons posée.

Après vous avoir demandé pourquoi vous aviez changé les électrodes et après avoir demandé ce certificat de la FDA que nous n'avions pas au départ, c'est pour cela que nous nous sommes posé la question et que finalement, nous avons considéré que ce n'était pas une évolution de gamme et que ce n'était pas incrémental, mais plutôt un nouvel appareil pour lequel on ne disposait pas de données spécifiques, puisqu'il n'y avait aucune donnée spécifique dans ce que vous avez donné comme argumentation. Ce sont des algorithmes que vous avez testés sur des enregistrements d'appareils précédents.

Mme RAZANI.- Nous ne raisonnons pas comme cela. Dans l'évaluation, cela n'a pas été abordé ainsi. Nous avons testé les algorithmes, car c'est une modification importante, et donc ils sont testés sur des banques de signaux, comme vous l'avez très bien compris.

Effectivement, la taille de l'électrode elle-même n'a pas vraiment d'incidence. Elle a été améliorée pour pouvoir avoir un contact plus important et on constate qu'on n'a pas de parasites ou que la détection est juste normale. Elle est similaire.

On a des ECG qui sont, d'après les retours qu'on a eus, « de meilleure qualité », mais on ne s'attend pas à une différence fondamentale quand on change la taille de l'électrode. En tout cas, on ne constate pas dans la vraie vie de différence là-dessus.

Nous n'avons pas refait d'étude de sensibilité-spécificité particulière sur ce critère-là.

Mme le Dr LUCET. - Je continue dans la discussion que nous avons eue sur l'équivalence. On n'a jamais donné d'équivalence avec des appareils d'autres marques parce que ce sont des appareils qui détectent, qui ont été au fur et à mesure testés. On a d'abord une marque puisqu'on ne sait pas exactement quels sont très précisément les algorithmes.

J'étais parti ensuite pour discuter du fameux syndrome de Brugada. Nous discutons des patients qui ont des malaises dont on n'est pas certain qu'ils soient d'origine rythmique et responsables de la syncope. Ces patients-là ont une indication de moniteur cardiaque implantable actuellement en France. Il n'y a donc pas de bénéfice supplémentaire en dehors de la longévité.

Il reste des patients qui sont asymptomatiques et qui ont été implantés. Dans l'étude BruLoop, on voit bien qu'à 3 ans, ils n'ont pas fait de mort subite. Cela ne veut pas dire qu'il n'y en aura pas dans la vie.

Je discute ensuite de l'indication qui a été étudiée dans l'étude BruLoop. Dans cette étude, ce sont des patients qui étaient implantés de moniteur cardiaque implantable, qui étaient quand même dans des équipes extrêmement sélectionnées, puisque ce sont des équipes de rythmologues. On imagine bien que ce n'est pas représentatif de toute la population des patients qui ont des syndromes de Brugada asymptomatiques dedans.

Il y a actuellement de nombreux critères électrocardiographiques pour essayer de déterminer quels sont les patients plus à risque que d'autres de faire des morts subites. On ne sait pas très bien si ces patients faisaient partie de ces groupes à risque. Ce qu'on peut noter sur ces 96 patients asymptomatiques, c'est qu'aucun n'a fait une mort subite dans les 3 ans. Cela ne veut pas dire qu'ils n'en feront pas plus tard, mais la question est la suivante. Comment peut-on définir la position exacte du moniteur cardiaque implantable chez des patients asymptomatiques, alors que sur 3 ans, on n'a pas l'impression que cela ait permis de diagnostiquer des patients particulièrement à risque ?

J'ai l'impression que l'indication du syndrome de Brugada nécessiterait peut-être de cibler un peu plus les patients et des études à un peu plus long terme que ce que l'étude de BruLoop a apporté.

M. le Dr BRUGADA.- Absolument, je suis tout à fait d'accord sur ce que vous avez dit concernant les patients avec un type 1 et qui ont eu une syncope. Le problème est de savoir si la syncope est rythmologique ou pas, et c'est là que réside la valeur certaine de la monitorisation à long terme. L'avantage est qu'on sait que ce sont des patients qui ont déjà une indication de monitoring, ce qu'on réindique, c'est le monitoring à long terme, parce qu'on sait que la possibilité de mort subite s'étend beaucoup dans le temps chez ces patients et qu'il faut les monitorer. Trois ans, ce n'est pas suffisant, parce qu'il y a beaucoup de patients qui vont faire des événements à la quatrième, cinquième, dixième année. Par conséquent, il y a certainement des patients qui vont avoir besoin de monitoring à très long terme.

Du point de vue des patients qui ont des symptômes qui ne sont pas très clairs, c'est un peu BruLoop. Ce sont les patients qui ont eu des symptômes et qui ont fait des arythmies, et dont on a vu qu'ils n'avaient pas besoin d'un défibrillateur. De toute façon, dans le BruLoop, parmi les asymptomatiques, il y a un patient qui a reçu un défibrillateur. On ne sait pas très bien pourquoi, mais il y a un patient qui a reçu un défibrillateur après le monitoring.

C'est vrai que trois ans, cela ne veut rien dire du point de vue du suivi de Brugada, mais c'est surtout pour éviter l'implantation non nécessaire de défibrillateur. C'est là qu'il faut constater la chose la plus importante. Il y a des patients avec des marquages sur l'électrocardiogramme, sur la génétique, et il y a des algorithmes qui essaient de trouver une équation pour définir quel est le patient qui va avoir une mort subite, mais c'est sûr que l'on a toujours cette incertitude. Quand on parle de mort subite, c'est sûr que l'on a une tendance naturelle à surprotéger le patient et donc à implanter des défibrillateurs chez beaucoup plus de patients qu'on ne devrait.

S'il y a des symptômes et que ces symptômes n'ont pas été vérifiés, l'attitude naturelle est de protéger le patient avec un défibrillateur, ce qui ne devrait pas se faire dans la plupart des cas si on avait un monitoring. C'est pour cela que l'on réindique le monitoring comme une optimisation des ressources du système pour éviter des implantations non nécessaires de défibrillateurs chez ces patients.

Mme RAZANI.- Pardon, je peux compléter par rapport aux indications. L'objectif n'était certainement pas d'étendre larga manu les indications d'implantation de MCI à tous les patients atteints du syndrome de Brugada, mais vraiment dans cette population très spécifique et de leur faire bénéficier d'un holter qui dure six ans au lieu de trois, quatre ans au plus aujourd'hui et donc de réduire le nombre de réinterventions. C'était vraiment cela.

J'ajoute un dernier point par rapport à ces études, notamment aux études spécifiques. Vous avez mentionné les études fournies pour LINQ effectivement, et une des grosses différences, c'est aussi la date de mise sur le marché. ASSERT a été marqué CE en début d'année 2024 et nous avons choisi de demander une prise en charge rapidement. LINQ II a été marqué CE il y a déjà plusieurs années, donc ils ont eu plus de temps pour produire ces données. Ce n'est pas le choix qui a été fait par la société parce que l'équivalence était assez simple donc cela ne nous semblait pas très compliqué, mais c'est aussi pour cela que nous nous proposons de fournir des données de vie réelle dans la suite de l'inscription de ce dispositif, ce qui nous semble effectivement important.

M. GALMICHE, pour la HAS.- Je voudrais juste profiter de la présence de Monsieur Brugada parce que j'ai vu qu'il était un des co-investigateurs de l'étude BruLoop Study et nous avons eu une frustration quand nous avons lu l'étude. Nous n'avons pas vu la nature des moniteurs cardiaques implantables. Nous n'avons pas la nature des produits qui ont été utilisés. Est-ce que vous pouvez nous en dire plus, vous qui étiez un investigateur, sur les produits qui ont été utilisés dans cette étude-là ?

M. le Dr BRUGADA.- Oui. Ce sont les moniteurs que l'on utilisait dans chacun des centres. Il y avait notamment quelques BIOTRONIK, quelques ABBOTT et beaucoup de LINQ. Ce n'était pas pour étudier un type de moniteur, c'était pour étudier la valeur du monitoring. Chaque centre utilisait ce qui faisait son habitude.

M. GALMICHE, pour la HAS.- En complément, j'aurais voulu demander à ABBOTT la raison de la revendication d'une ASA III par rapport à l'absence d'alternative, puisque finalement, il y a d'autres moniteurs qui sont visiblement utilisés dans l'étude, dans la même indication, au vu de l'étude que vous fournissez. Quelle est la logique de l'ASA III que vous revendiquez ?

Mme RAZANI.- En fait, par rapport à l'absence d'alternative, c'est parce que cette indication n'est pas officiellement une indication de moniteurs cardiaques implantables. C'était juste cela. Nous nous attendions éventuellement à ne pas avoir l'ASA III, mais nous ne nous attendions pas à ne pas avoir de service attendu du tout.

M. le PRÉSIDENT.- Merci. Est-ce qu'il y a d'autres questions, d'autres remarques ?

(La commission n'exprime aucune observation.)

M. le PRÉSIDENT.- Écoutez, merci beaucoup.

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

M. le PRÉSIDENT.- La firme a demandé une audition pour revenir sur l'avis insuffisant que nous avons émis sur la base d'une non-équivalence avec la version précédente, dont ils considèrent que c'est une évolution incrémentale.

Le chef de projet, pour la HAS.- Si je peux résumer, il y a trois étapes aujourd'hui. Ils ont eu un SA insuffisant et d'abord, ce qui est compliqué avec eux, c'est qu'ils se comparent à la fois à leur gamme et à LINQ II, donc ils se comparent un peu à tout le monde.

La première chose est de savoir si l'on accepte l'équivalence avec la gamme précédente.

M. le PRÉSIDENT.- C'est bien ce que j'étais en train de dire. Deuxièmement, si on y va, compte tenu de la programmation à distance, peut-on faire une ASA V par rapport à LINQ II ?

Le troisième point, mais sous votre contrôle, est que dans ce cas, si nous restons sur l'absence d'équivalence, tout tombe, et que dès lors qu'on revient sur l'idée que cela peut être équivalent, au-delà du LINQ II qui est un autre sujet, se pose la question de la spécificité de détection dans le cadre du Brugada.

La réponse a été donnée suite à la question vicieuse d'Hubert. C'est-à-dire qu'en fait, l'étude sur laquelle cela repose a été faite avec d'autres matériels qui n'étaient pas spécifiques au sujet.

Le chef de projet, pour la HAS.- Nous avons mentionné le certificat FDA d'équivalence reconnu aux États-Unis. Ce n'est pas du tout la même valeur juridique, ni même la même puissance au niveau de l'argumentaire que le marquage CE. Notamment, dans le règlement intérieur de la CNEDiMTS, nous précisons que nous acceptons des documents tels que les reconnaissances d'équivalence fournies par le marquage CE. On ne mentionne pas cette reconnaissance d'équivalence par la FDA qui a tendance à facilement reconnaître l'équivalence dans leur pays. Notamment, cela dépend du contexte, mais c'est un peu une évaluation générique des moniteurs cardiaques.

M. le PRÉSIDENT.- Ont-ils avancé que dans d'autres cas, on a pu donner et reconnaître l'équivalence par le biais de cette même reconnaissance ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Non, nous l'avons précisé parfois en disant qu'elle existait, mais ce n'était pas l'argumentaire principal. Notamment, quand on a reconnu l'équivalence entre le CONFIRM RX et le JOT DX l'année dernière, c'est parce que la commission a considéré que, techniquement, c'était vraiment la même chose. C'est-à-dire qu'il y avait la même taille d'électrode, le même espacement des électrodes, c'était juste un nouvel algorithme qui était présent, mais il y avait vraiment la même spécificité technique, avec une durée de vie améliorée.

M. le PRÉSIDENT.- Les éléments qui nous ont été fournis nous permettent-ils ou non de reconnaître l'équivalence suite aux précisions qu'ils nous ont données ? Quels étaient les éléments principaux qui nous faisaient dire non ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Pour résumer, nous n'avons pas d'étude spécifique. Nous disposons uniquement d'études sur le CONFIRM RX ou le JOT DX. Nous avons juste une seule étude semi-spécifique. Comme l'a mentionné Madame Lucet, c'était des données provenant de moniteurs CONFIRM d'ancienne génération, qui sont passées dans la moulinette du nouvel algorithme, mais ce n'est pas du tout le même type de détection puisqu'ils ont changé les électrodes.

Les données de sensibilité et de spécificité qu'ils fournissent, je ne les retrouve pas dans leurs études, car il n'y a pas d'études spécifiques. Je ne sais pas d'où ils les sortent. Peut-être sont-elles très théoriques. Nous n'avons pas le détail de toutes les valeurs diagnostiques spécifiques au moniteur.

Le seul nouvel argument que nous n'avons pas discuté la dernière fois est l'argumentaire de matériovigilance, qui ne montre pas plus de bruit ou de surdétection entre les gammes.

Mme le Dr LUCET.- Quand on sait comment est faite la matériovigilance de ces appareils-là, le problème de tous ces appareils, ce sont les faux positifs. Comme ce sont des appareils qui sont sous la peau avec des électrodes, chaque fois qu'on bouge, que le muscle bouge, que l'on frotte dessus, on risque d'avoir un faux positif donc on est inondé de faux positifs d'alerte sur des tracés qu'il faut trier après.

Ce que sont en train de faire toutes les sociétés actuelles, ce qu'ils ont d'ailleurs fait avec AccuRhythm, c'est de mettre un système de filtrage sans perte de spécificité, pour essayer d'éliminer les faux positifs qui sont légion dans tous ces appareils-là.

Pour revenir sur la matériovigilance, c'est une déclaration de matériovigilance. Si on devait faire une déclaration de matériovigilance chaque fois qu'il y a des faux positifs sur un MCI, on les ferait pour tous les MCI, de toutes les marques. Tous sont en train de développer cela. Par conséquent, je pense que ce n'est pas un bon argument.

Le vrai argument, et nous en avons déjà beaucoup discuté à la première commission, c'est la question des électrodes. Ils disent qu'ils les ont changées, mais nous n'avons pas réussi à savoir pourquoi. Nous leur avons posé la question quand nous avons eu le dossier. Nous leur avons dit « dites donc, vous dites que c'est la même chose, mais pourquoi avez-vous changé les électrodes ? ». Nous n'avons eu aucune réponse et nous n'avons aucune étude spécifique dessus.

On a un peu l'impression que les MCI, c'est un peu la porte ouverte au fait de dire « on ajoute quelque chose dedans et c'est la même chose, on vous assure, et il faut le valider ». On a l'impression que c'est quand même un peu général, et c'est vrai que je pense qu'ils ne s'y attendaient pas du tout, mais c'est la raison pour laquelle nous avons refusé l'équivalence la dernière fois.

M. le PRÉSIDENT.- Rien de nouveau n'a été apporté cet après-midi par rapport à ce qui nous a fait prendre la décision de l'insuffisant la dernière fois. C'est bien ça ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Non. Ils nous disent juste « faites-nous confiance, cela fait plusieurs années que nous sommes implantés aux États-Unis et en Espagne notamment. Du coup, il n'y a pas de remontée de problèmes particuliers. La gamme ABBOTT est inscrite en Europe depuis les années 2010, donc continuez. »

Une intervenante.- Je voudrais juste comprendre. [REDACTED]

Mme le Dr LUCET.- [REDACTED]

M. le Pr LANTELME.- Je suis un peu embêté parce qu'il y a plusieurs assimilations et équivalences qui nous mettent en difficulté. Si nous avons vu ce dossier comme une simple évolution incrémentale de JOT DX, l'aurions-nous accepté ?

La façon dont je réfléchis, c'est de dire que quand nous avons validé de LINQ II, il nous a amené des études pour tout ce qui concernait le réglage à distance, etc., que nous n'avons pas ici.

Pourrait-on imaginer que l'on donne un SA suffisant à l'ASSERT en tant qu'évolution incrémentale du JOT DX, c'est-à-dire en comparaison à l'ensemble de la classe des moniteurs hors LINQ II, mais qu'effectivement, nous estimons qu'il n'y a pas assez de données pour lui conférer les mêmes lettres de noblesse que le LINQ II qui est venu avec des études ?

Là, nous les privons du droit de commercialiser ce dispositif à la place du JOT DX alors qu'ils estiment être une évolution incrémentale. Ils n'auraient pas fait cette revendication par rapport au LINQ II. Est-ce que c'est éventuellement un dispositif que l'on aurait vu en procédure d'instruction simplifiée, simplement comme une évolution incrémentale étant donné les données d'équivalence que nous avons ?

Mme le Dr LUCET.- Je ne pense pas. La question de savoir si la taille des électrodes est une évolution incrémentale et induisait plus de fausses détections ou non s'est posée d'emblée. C'est la chose qui a sauté aux yeux en lisant le dossier.

Après, si sur la base de cette audition on veut lui donner un avis suffisant, il faut que ce soit un avis suffisant vis-à-vis des autres MCI et pas du tout vis-à-vis du LINQ II. Ensuite, on discutera du syndrome de Brugada.

Je rappelle aussi, puisque j'ai la parole, que dans aucun dispositif, que ce soit des stimulateurs cardiaques, des holters implantables ou autres, nous n'avons accordé de valorisation sur la longévité. Nous avons toujours considéré que c'était une évolution normale du matériel.

En post-scriptum, le JOT DX qui dure 2 ans est celui qui dure le moins longtemps de toutes les gammes de MCI. Ils avaient défendu leur holter implantable qui ne durait pas très longtemps au départ, quand ils étaient venus en commission, sur l'argument qu'en général, quand les gens ont des troubles du rythme, en 2 ans, on a fait le diagnostic. On se retrouve dans l'argumentaire exactement inverse.

Comme j'avais présidé au premier argumentaire puisque c'est moi qui étais venu le défendre ici, je trouve que c'est un peu spécieux.

M. le PRÉSIDENT.- Madame Follet ?

Mme FOLLET.- J'ai eu la réponse à ma question, c'était la même.

M. le Pr AMBROSI.- Il me semble qu'en l'absence de données nouvelles, nous ne pouvons pas changer d'avis.

M. le PRÉSIDENT.- Benoît ?

M. le Pr DERVAUX.- Juste pour ma gouverne, est-il parfois arrivé à la commission de mettre un SA suffisant mais pour une période de temps très courte, le temps de proposer des données nouvelles ? Est-ce que c'est une stratégie possible ?

M. le PRÉSIDENT.- Nous donnons régulièrement des SA avec une EPI sur 3 à 5 ans. Cela dépend.

Mme le Dr LUCET.- Un an, c'est absolument impossible parce qu'il faut qu'ils déposent leur dossier six mois avant. En général, quand on donne des durées courtes, c'est trois ans. Après, eux, ils ont même proposé de faire un registre. Ils l'ont fortement suggéré pour essayer de faire passer le dossier.

Je voulais quand même dire, sur la position que nous avons eue, que cette position a été extrêmement discutée et partagée la dernière fois, exactement sur l'équivalence. Je comprends très bien que cela pose problème parce que c'est quelque chose qui m'a posé problème, alors que je connais beaucoup ces matériels-là, et qui a beaucoup posé problème sur la discussion et sur ce que l'on perd, ce que l'on gagne avec les électrodes.

La question qu'avait posée Philippe Amabile à ce moment était la suivante. Est-ce qu'on risque de passer quelque chose ? À mon avis, on risque d'avoir plutôt des surdétections et donc plus de travail, mais ils ajoutent un filtre dedans. Est-ce qu'on risque de passer à côté d'un trouble du rythme ? À moins qu'on en ait tellement marre qu'on ne les regarde pas parce qu'il y en a trop, non. Le fond du problème pour l'autorisation au départ, c'est cela.

M. le PRÉSIDENT.- Je suis d'accord, mais je rejoins quand même la position qu'a exprimée Pierre Lantelme. Je me demande s'il ne faut pas le considérer finalement, même si ça n'a pas été dit comme cela, comme une évolution incrémentale du JOT DX, en indiquant que par contre, on n'a aucun élément à la fois sur le LINQ II pour le rendre équivalent et on le compare tout simplement aux dispositifs habituels, et que deuxièmement, nous n'avons pas d'éléments pour le Brugada pour les raisons que nous avons indiquées.

Est-ce que ce n'est pas cela, la porte de sortie de ce dispositif ? Parce que c'est vrai que le caractère totalement insuffisant, même si je comprends ce que tu dis, on peut le prendre d'un côté comme de l'autre.

M. le Dr BARBOT.- Nous n'avons quand même aucune nouvelle donnée de performance technique de cette incrémentation sur ce dispositif, aucune donnée. Est-ce que l'algorithme fonctionne exactement de la même façon ?

Mme le Dr LUCET.- Sur un des algorithmes, celui pour éviter les faux positifs de FA, ils l'ont testé. C'est une étude qui n'est pas spécifique car elle porte sur des tracés de la génération précédente, et c'est ce qu'ils vous ont donné comme chiffre de spécificité, mais cet algorithme a été testé.

Concernant la détection des extrasystoles ventriculaires, on n'a aucune donnée. LINQ II propose la même chose, mais on avait des études qui expliquaient comment cela fonctionnait. C'est très compliqué, pour un appareil qui est sous la peau et qui n'enregistre que les QRS, de savoir si un QRS enregistré sous la peau, donc pas dans le cœur, est large ou pas, s'il s'agit d'une extrasystole ventriculaire ou autre.

Là, on n'a rien sur le plan technique, on ne sait pas, et sur le plan d'études spécifiques, on ne sait pas non plus, mais cela peut rentrer dans une demande d'étude post-inscription si on lui donne une équivalence comme les autres MCI actuellement sur le marché.

M. le PRÉSIDENT.- Oui, c'est peut-être cela. D'après ce que tu dis et d'après ce que vous trouvez, il n'y a aucun élément non plus, stricto sensu, pour considérer que c'est une évolution incrémentale.

Mme le Dr LUCET.- Le fait de savoir si c'est le cas ou non, c'est quelque chose qui a été très discuté la première fois et qui était très partagé. Nous avons donc fini par donner un avis insuffisant, mais qui était partagé, avec des abstentions qui prouvent bien la difficulté de l'appréciation.

Je suis d'accord qu'une des critiques de cela, c'est qu'on n'a aucune autre donnée actuellement qui justifierait qu'on change l'avis d'une commission, sauf que ce n'est pas la même commission.

M. le Dr BARBOT.- C'est vrai que la 510(k) de la FDA est très lâche. Ils ne regardent même pas les performances pour avoir l'équivalence, ils ne regardent même pas les performances techniques des dispositifs. C'est pour cela que la plupart des dispositifs avec de l'IA demandent l'équivalence aux États-Unis avec la 510(k), parce que c'est facile, alors que pour obtenir le marquage CE avec l'équivalence clinique, technique et biologique, et pour que tout soit similaire, c'est compliqué.

Le chef de projet, pour la HAS.- Comme ils l'ont très bien dit, LINQ II a pris le temps d'attendre d'avoir des études spécifiques pour venir présenter leurs dossiers, mais eux n'ont pas attendu d'avoir des études spécifiques et on peut aussi supposer qu'ils peuvent attendre un petit peu.

Juste, si jamais le SA est suffisant, et pour parler de Brugada une dernière fois, ils avaient envoyé des recommandations qui ne sont pas des recommandations très fortes. Ce sont des recommandations de bas niveau et qui, en plus, parlent des syncopes, etc.

M. le PRÉSIDENT.- Le Brugada, me semble-t-il, ne pose pas de sujet particulier. Le sujet est la question de considérer une avancée incrémentale ou pas. Une des solutions, parce que c'est très partagé, est de dire « nous considérons que non, nous restons sur notre avis », et ils reviennent avec des études complémentaires pour nous confirmer le truc. Combien de temps ont-ils pour faire cela ? C'est eux qui le font, donc ils peuvent revenir avec cela. L'autre solution est de considérer que l'on prend le pari de l'avancée incrémentale avec une étude derrière et une durée plus courte d'autorisation. À mon avis, c'est là que cela se joue.

Mme le Dr HAJJAJI.- J'ai une question pour Hubert concernant ces histoires d'équivalence d'un côté ou d'évolution incrémentale. La commission a-t-elle déjà essayé de fixer des critères ou des

éléments qui nous permettent de naviguer dans cette sémantique un peu subtile ? Comment faire la part des choses, surtout quand on considère que leur dossier est peut-être mal ficelé ?

M. GALMICHE, pour la HAS.- Nous avons fait une grille pour les guider dans la revendication des évolutions à l'incrémentale, ce que l'on appelle la similarité. Il y a donc une grille qui est à leur disposition. Je ne sais pas s'ils l'ont remplie.

Le chef de projet, pour la HAS.- Si, mais ils estiment que c'est une évolution mineure alors que nous pouvons considérer que c'est une évolution majeure.

M. GALMICHE, pour la HAS.- C'est pour les aider à renseigner les critères et nous permettre d'en juger et d'en discuter.

M. le PRÉSIDENT.- Je vous propose que nous passions au vote. De toute façon, dans un cas, il faudra avoir une étude et dans un autre, il vaudrait mieux qu'ils en aient une. On est d'accord, passons au vote.

Le chef de projet, pour la HAS.- Nous commençons par l'ASSERT-IQ 3+, donc celui qui a une revendication classique, avec un maintien ou non de l'avis. Sinon, il faudra changer le service attendu.

(Il est procédé au vote.)

Résultat du vote :

Maintien de l'avis : 11 voix

Non-maintien de l'avis : 9 voix

Abstention : 1 voix

M. le PRÉSIDENT.- Très bien.

Le chef de projet, pour la HAS.- Du coup, c'est un maintien du projet d'avis. Nous devons faire le deuxième vote pour ASSERT-IQ EL+.

(Il est procédé au vote.)

Résultat du vote :

Maintien de l'avis : 12 voix

Non-maintien de l'avis : 7 voix

Abstention : 2 voix

M. le PRÉSIDENT.- Parfait.

M. le Pr AMBROSI.- J'ai une petite remarque de détail et de formulation. Dans les deux avis, il est dit « l'enregistrement d'un épisode de FA permet de définir l'origine cardio-embolique de l'AVC ». Malheureusement, ce n'est pas cela. C'est fortement suspecté, mais pas davantage. C'est en page 27 de l'avis ASSERT et page 23 de l'autre avis.

Ensuite, il est dit que « la HAS recommande l'instauration d'un traitement anticoagulant oral chez les patients ayant présenté un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire associé à une fibrillation auriculaire non valvulaire, paroxystique ou permanente, (recommandation de grade A). » On peut faire sauter le terme « non valvulaire », bien sûr.

M. le Dr BANCERAC.- Juste pour la première remarque, nous sommes dans le cadre des AVC cryptogéniques, pour lesquels les autres causes ont été exclues donc si on trouve une fibrillation atriale sans aucune autre cause, dans la majorité des cas, elle va quand même être retenue comme telle.

M. le Pr AMBROSI.- Je ne suis pas d'accord du tout. C'est mon business au quotidien. Je vois plutôt des sujets âgés et très âgés et de trouver chez des patients qui ont un état vasculaire catastrophique de la fibrillation auriculaire...

M. le Dr BANCERAC.- Du coup, ils ne sont pas cryptogéniques, parce qu'ils auront une cause vasculaire.

M. le Pr AMBROSI.- On ne sait pas. Ils sont vasculaires parce qu'ils sont vieux.

M. le PRÉSIDENT.- Je vous propose que nous reprenions les discussions sémantiques dans une autre séance, ou alors en début de séance. Là, nous allons attaquer le sujet suivant.