



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 11 février 2025

1. Examen - Demande d'inscription (LPP) LUX-DX II +, Moniteur cardiaque implantable (7730) BOSTON SCIENTIFIC SAS

M. LE GRALL, Président.- On passe à l'examen de la demande d'inscription du LUX-DX II + moniteur cardiaque implantable de Boston.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Je vais vous présenter une première demande d'inscription du laboratoire Boston pour son dernier moniteur cardiaque implantable nommé LUX-DX II +. Pour simplifier, j'utiliserai l'acronyme MCI pour parler des MCI.

LUX-DX II + est un MCI qui permet d'enregistrer continuellement les ECG du patient selon la programmation établie par le médecin. LUX-DX II + est un petit boîtier de 1,2 cm³ pour 3 gr, donc miniaturisé. Il est fourni avec un kit d'incision et d'insertion. Il existe une application pour le patient qui sert d'activateur et de transmetteur de données collectées. Le système complet comprend aussi une interface pour les professionnels de santé appelée Assistant clinique. Tout le système est compatible avec un système de télésurveillance appelé Latitude. Seuls le MCI et ses accessoires font partie de la demande d'inscription.

Ce nom vous dit peut-être quelque chose puisque LUX-DX II + est une évolution du MCI LUX-DX que vous avez évalué en janvier. Techniquement, c'est le même moniteur, même taille de boîtier, mêmes électrodes, même visuel, quelques algorithmes ont été ajoutés ou mis à jour. En effet, un nouvel algorithme de détection des extrasystoles a été inclus. C'est une fonctionnalité qui n'existait pas dans le LUX-DX ancienne génération. Pour rappel, la détection des ESV peut constituer un facteur prédictif de cardiomyopathie et d'arythmie sévère à l'origine de syncopes. Les algorithmes de détection et de gestion des fibrillations atriales et des pauses ont également été optimisés. Ils permettraient de réduire le nombre de faux positifs. C'est théoriquement intéressant car les faux positifs sont une source d'erreur et du travail supplémentaire pour les cardiologues. Il y a également deux petites améliorations détaillées dans la file de synthèse, mais elles sont moins importantes.

Pour rappel, le MCI première génération LUX-DX avait été évalué en janvier dernier et avait obtenu un service attendu suffisant et une ASA V par rapport aux autres MCI inscrits sur la LPPR. Une ASA IV avait été revendiquée, mais n'avait pas été retenue au motif que les études fournies étaient limitées méthodologiquement.

Concernant l'historique des MCI, trois autres gammes concurrentes et plus anciennes sont inscrites dans les indications revendiquées : le diagnostic étiologique des syncopes inexpliquées récidivantes et le diagnostic étiologique des accidents ischémiques cérébraux :

- la gamme REVEAL en France depuis les années 2000 avec les versions miniaturisées REVEAL LINQ et REVEAL LINQ II ;
- la gamme CONFIRM depuis les années 2010, avec les versions miniaturisées CONFIRM RX et JOT DX ;
- la gamme BIOMONITOR fin des années 2010, avec une version miniaturisée BIOMONITOR III IIM et IV.

Les MCI sont assez proches en termes de caractéristiques techniques, miniaturisation et fonctionnalités. Cependant, parmi les nouveautés, le LUX-DX II + permet théoriquement des choses que tous ne peuvent pas faire, à savoir la reprogrammation à distance et la détection des extrasystoles ventriculaires. Seul le dernier MCI LINQ II de Medtronic sait faire tout cela, il a été évalué par la commission.

Actuellement, tous les MCI du tableau inscrits sur la LPPR ont une ASA V entre eux dans les mêmes indications. Mais en décembre 2023, le MCI LINQ II avait obtenu une ASA IV en comparaison aux autres MCI sur la LPP grâce aux nouvelles fonctionnalités de reprogrammation à distance, de détection des ESV et un algorithme de réduction des faux positifs. Toutes ces fonctionnalités étaient appuyées par des études démontrant leur intérêt, qu'il soit clinique ou organisationnel.

C'est une demande d'inscription. Les indications revendiquées sont les indications classiques aux MCI. Le demandeur revendique une ASA IV en comparaison à l'ensemble des MCI inscrits sur la LPP, une ASA IV face à tous les MCI sauf le LINQ II qui n'est pas encore inscrit sur la LPP. Les arguments fournis par la firme sont cliniques et reposent sur le fait que LUX-DX II + serait une évolution incrémentale mineure de LUX-DX. Cependant, en janvier dernier, LUX-DX n'avait pas obtenu une ASA IV, mais une ASA V face aux autres moniteurs de la LPPR.

Concernant les éléments preuves, nous avons les mêmes études fournies pour l'inscription de LUX-DX, des études non spécifiques. Je les présente rapidement car elles ont été vues récemment. Par contre, une nouvelle étude a été fournie pour évaluer la performance de l'algorithme de détection des ESV, le nouvel algorithme présent dans le LUX-DX II +.

Etude Fareh (2024)

C'est une étude non spécifique réalisée sur la base d'un registre multicentrique européen avec des données collectées prospectivement entre octobre 2022 et février 2024. L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de LUX-DX au cours de sa première année de commercialisation en Europe.

368 patients ont été inclus. Les indications principales étaient les syncopes, puis les AVC. En termes de succès procédural, un succès pour 100 % des implantations. Le temps médian entre l'incision de la peau et la suture était de 4 min. Seulement 9 patients ont eu besoin d'un repositionnement du boîtier. L'amplitude moyenne des ondes R et la visibilité des ondes P ont été mesurées au moment de l'implantation et à la sortie du patient de l'hôpital. Il n'y a pas de différence significative entre les amplitudes et la visibilité entre ces deux moments.

Un questionnaire satisfaction a été envoyé aux opérateurs et aux patients. Les réponses au questionnaire ont montré une satisfaction excellente, plus de 90 % des réponses concernant des critères comme l'utilisation des outils d'incision et d'insertion, la facilité d'utilisation des applications et la facilité d'utilisation des systèmes de gestion à distance, notamment pour l'inscription des patients.

Le questionnaire patient a révélé une absence de douleur ou de paresthésie pendant ou après l'implantation chez plus de 90 % des patients et 66 % de ces patients ont pu sortir le jour même après leur implantation.

Cette étude reste observationnelle, déclarative, non comparative avec des questionnaires de satisfaction non standardisés.

Étude Neiman *et al.* (2024)

C'est une étude non spécifique, prospective, multicentrique, réalisée aux États-Unis incluant des patients porteurs d'un MCI LINQ II et d'un MCI LUX-DX. Une partie des patients a été télésurveillé dans le cadre d'un programme national de surveillance des prothèses cardiaques pour une durée d'environ 3 mois. L'objectif était de démontrer l'intérêt de la reprogrammation à distance dans la diminution du nombre d'alertes chez les patients porteurs de MCI avec une fonctionnalité de reprogrammation à distance.

Concernant les résultats propres à LUX-DX, 444 patients porteurs de LUX-DX ont été inclus, dont 105 étaient télésurveillés. Sur les résultats propres au LUX-DX, environ 57 % des patients suivis par télésurveillance ont reçu au moins une alerte au cours de la phase de suivi. Parmi ces patients, la moyenne était de 4 transmissions d'alerte par patient. Dans le groupe contrôle sans télésurveillance, environ 56 % des patients ont reçu au moins une alerte avec une moyenne de 9,2 transmissions d'alerte par patient. Ce nombre d'alertes transmis par patient est significativement plus élevé dans le groupe non télésurveillé que dans le groupe télésurveillé.

Concernant quelques critères secondaires sur les patients LUX-DX, l'analyse indique que 15 % des patients ont dû voir leur MCI reprogrammé à distance lors des trois derniers mois, pendant les trois mois de suivi. Chez ces patients, la reprogrammation à distance a permis une diminution du nombre d'alertes transmises, une augmentation du temps médian avant la retransmission des premières alertes.

Pour conclure, l'étude montre la faisabilité et l'intérêt de la reprogrammation à distance, notamment de LUX-DX, en termes de réduction du nombre d'alertes. Concernant les limites, cela reste une étude observationnelle, non randomisée, sans calcul du nombre de sujets nécessaires, avec des données démographiques manquantes.

Étude LUX-DX PERFORM

C'est une étude multicentrique, qui a déjà été présentée, dans 35 centres aux Etats-Unis, prospective, simple bras, post-commercialisation, réalisée entre mars 2021 et mai 2023. L'objectif était d'analyser les performances des algorithmes de détection d'arythmie, la fonction de reprogrammation à distance, ainsi que la sécurité d'emploi à un an du MCI ancienne génération LUX-DX.

717 patients ont été inclus et suivis pendant environ 11,5 mois. Les résultats sur la reprogrammation à distance montrent que celle-ci s'est bien déroulée dans 100 % des cas et qu'elle a été réalisée 82 % du temps à distance, et plusieurs fois par patient si besoin. Concernant la sécurité, les résultats sont significatifs. Il y a une quasi-absence de complications aiguës chroniques au MCI LUX-DX. On retrouve une érosion cutanée associée à l'expulsion du MCI en aiguë, et en chronique, deux infections et une érosion cutanée.

Les résultats observatoires sur les performances diagnostiques ont également été mesurés via

deux cohortes. La performance de LUX-DX a été mesurée pour différentes arythmies, VPP, VPN, la sensibilité et la spécificité.

Malgré un nombre important de patients inclus, la méthodologie de l'étude avait des limites car l'apparition des événements avait été surévaluée. Ainsi, on a de nombreuses données, mais pour le VPN et les spécificités, les données sont manquantes, car non calculable. Pour la quasi-totalité des valeurs de sensibilité, le nombre de patients analysés était faible, voire très faible, inférieur à cinq patients parfois pour le calcul.

Malgré tout, avec les données disponibles, on observe des VPP par patient très variés selon les arythmies, mais des sensibilités, spécificités et VPN bonnes quand elles étaient mesurables.

En conclusion, c'est une étude observationnelle avec des éléments de sécurité qui semblent favorables et une reprogrammation à distance réalisable. Cependant, au vu de la méthodologie, les résultats exploratoires concernant les performances diagnostiques sont limités. Il n'y a pas eu d'hypothèse formelle formulée et pas de calcul du nombre de sujets nécessaires. C'est une étude qui reste non-comparative avec presque la moitié des patients implantés hors indication française.

Étude Siejko (2023)

C'est une nouvelle étude analysant des données en vie réelle de patients américains collectées aléatoirement via une base de données de Boston, la base LATITUDE CLARITY. Les données proviennent d'épisodes stockées en juin 2023 de patients ayant reçu un MCI LUX-DX, génération antérieure. C'est pour cela qu'elle n'est pas 100 % spécifique à LUX-DX II +. Les patients concernés et les modalités d'organisation des patients ne sont pas décrits car les données sont anonymisées. L'objectif était d'évaluer les performances du nouvel algorithme de détection des ESV présent dans le moniteur LUX-DX II +, mais avec des prélèvements faits avec le moniteur ancienne génération. La sensibilité et la spécificité ont été calculées avec des objectifs prédéfinis à atteindre. Pour information, les adjudications des battements ESV ont été réalisées par des équipes de deux experts cliniques formés à l'identification des extrasystoles ventriculaires.

Concernant les résultats, l'ensemble des données de validation comprennent 748 épisodes provenant de 183 patients. La sensibilité moyenne par patient est estimée à plus de 72 % et la spécificité à plus de 99 %. Ces résultats dépassent les objectifs prévus et sont semblables à ceux

que l'on retrouve pour les autres MCI concurrents, notamment le MCI LINQ II.

Pour information, la VTP globale a également été estimée à presque 44 % en moyenne par patient. Je passe sur les autres résultats qui étaient purement exploratoires.

En conclusion générale, il existe déjà trois autres gammes de MCI éprouvés en France depuis plusieurs années. Récemment, le moniteur LINQ II a déjà prouvé sa supériorité par rapport aux autres MCI, mais il n'est pas encore inscrit sur la LPP. Il avait obtenu une ASA IV. Très récemment, en janvier, le MCI première génération LUX-DX avait obtenu un SA suffisant et une ASA V en comparaison aux autres MCI. Pour rappel, une ASA IV n'avait pu être octroyée du fait de données limitées et de qualité méthodologique moyenne.

LUX-DX II + est le même MCI que le LUX-DX, mais avec un nouvel algorithme de détection des ESV et des algorithmes censés réduire le nombre de faux positifs, de FA et de pause. Il s'agit d'une première demande d'inscription dans les éducations classiques aux MCI, à savoir le diagnostic étiologique des syncopes inexpliquées et récidivantes et des accidents ischémiques cérébraux. Une ASA IV est revendiquée face aux autres MCI, comme l'avait obtenu le LINQ II.

Cependant, en termes de données, la firme indique que le LUX-DX II + est une évolution incrémentale mineure de LUX-DX et nous fournit des études relatives au MCI LUX-DX. Il y a juste une étude sur les ESV, semi-spécifique, qui a permis de caractériser la performance des détections des ESV. Je rappelle l'absence d'études spécifiques et surtout l'absence de données qui ont permis d'évaluer les autres algorithmes. L'amélioration des algorithmes de FA et de pause pour diminuer le nombre de faux positifs est une amélioration théorique qui n'a pas été justifiée par une étude spécifique.

Je vous remercie de votre attention.

M. LE GRALL, Président.- Merci beaucoup. Françoise, tu voulais dire quelque chose.

M^{me} le D^r HIDDEN-LUCET, Vice-Présidente.- On a vu récemment le LUX-DX. On a déjà critiqué les études qui permettaient de voir s'il y avait des faux positifs ou pas. On ne savait pas combien il y avait de faux positifs avec ce système-là. Ils reviennent avec le même, dans lequel a été injecté un algorithme qui permet de détecter des extrasystoles ventriculaires. L'étude est du même genre de qualité que celle qui a été démontrée pour le LINQ II, ça marche, ça détecte des extrasystoles ventriculaires.

En revanche, ils disent qu'ils ont aussi amélioré le taux de faux positifs pour les FA et les pauses. On n'avait déjà pas le chiffre avant. Et là, on a une allégation théorique pour laquelle on n'a aucune donnée. Pour moi, c'est équivalent à un LUX-DX plus une détection d'ESV. C'est tout ce qu'on a comme données supplémentaires. On n'a pas plus, malheureusement, de données sur le fonctionnement de base de ces appareils qui sont : Est-ce que ça marche et que ça détecte bien ? Est-ce que ça ne donne pas trop de faux positifs ? On reste exactement sur la même faim qu'on avait il y a quelques semaines.

M. LE GRALL, Président.- Merci. Frédéric Barbot.

M. le D^r BARBOT.- J'ai une petite question. C'est un nouvel algorithme qui va être validé, donc c'est d'une certaine façon une évolution incrémentale sur le dispositif original. Du coup, il n'y a pas eu d'évolution dans le marquage CE.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ils ont eu un nouveau marquage CE. Ils l'ont renommé le LUX-DX II +, donc un nouveau marquage CE a été accordé. Ils ont redéposé et ils ont eu le marquage CE récemment.

M. le D^r BARBOT.- Sur ces dossiers d'évolution, ils ont été au marquage CE, ils ont présenté un dossier, donc il y a des niveaux de performance de l'algorithme. Il serait intéressant de voir l'évolution des performances de l'algorithme par rapport au dossier initial présenté. Souvent, une fois qu'on évalue ces algorithmes en situation, en vie réelle, soit sur données rétrospectives ou autre, on s'aperçoit que les performances de l'algorithme sont beaucoup moins performantes par rapport au dossier initial.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je vous avoue que je ne sais pas sur quelles études s'est basé l'organisme notifié parce qu'ils ne nous ont pas fournis d'études spécifiques. Tout ce qu'on a eu, c'est ce qui avait déjà été évalué pour le LUX-DX. Mais pour le LUX-DX II +, on n'a rien de plus qu'une seule étude sur les ESV. Pour les nouveaux algorithmes, justement, on n'a rien à disposition. Peut-être que l'organisme notifié a estimé que c'était une évolution incrémentale mineure et a octroyé une équivalence comme ça. On n'a pas plus d'information.

M. LE GRALL, Président.- Merci. Monsieur Ambrosi.

M. le P^r AMBRIOSI.- Deux remarques. La première, c'est qu'on n'a pas de véritable comparaison entre LUX-DX II + et LUX-DX. On ne sait pas exactement ce qu'apportent, dans la pratique, ces

nouveaux algorithmes.

La deuxième remarque, c'est que la détection améliorée des ESV ne me paraît pas une avancée considérable parce que ce n'est pas vraiment ce qu'on demande à un moniteur implantable. On est plutôt à la recherche de TV, de fibrillation auriculaire. C'est un bénéfice qui me paraît secondaire.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je confirme que cela concerne une très petite population de patients chez qui il y a un intérêt de détecter les ESV. Ça reste une évolution intéressante, mais ça concerne très peu de patients dans les indications.

M. LE GRALL, Président.- Merci. Je ne vois pas d'autres demandes de parole. Je vous propose qu'on passe au vote.

Un chef de projet, pour la HAS.- Concernant les indications, ce sont les indications classiques des MCI.

M. LE GRALL, Président.- On va voter.

M. GALMICHE.- C'est un service suffisant, insuffisant ou abstention.

M. GALMICHE.- 21 suffisants et une abstention.

M. LE GRALL, Président.- Merci. On continue.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ils revendiquent une ASA IV versus l'ensemble des moniteurs. Je vous propose de changer le comparateur puisque c'est une évolution incrémentale. De plus, ce ne sont que des données spécifiques au LUX-DX. Il n'y a pas d'études comparatives. Comme on fait habituellement pour d'autres dossiers, lorsque c'est une évolution incrémentale et que les études sont non spécifiques, on propose de garder le comparateur de l'ancienne génération. Du coup, une ASA IV ou V.

M. LE GRALL, Président.- Donc ASA IV ou V par rapport au LUX-DX.

M. GALMICHE.- Pour compléter et que ce soit bien clair pour la transcription, c'est conformément aux principes d'évaluation de la commission lorsqu'il y a une évolution de gamme et pas de données spécifiques.

M. LE GRALL, Président.- Très bien. On passe au vote de l'ASA.

M. GALMICHE.- Je vous propose de voter entre ASA IV, V et abstention.

M. GALMICHE.- 21 ASA V et une abstention. C'est une ASA V.

M. LE GRALL, Président.- Parfait. Merci beaucoup.