

**COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE**

AVIS DE LA CNEDiMTS
5 décembre 2017

Faisant suite à l'examen du 26/09/2017, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 10/10/2017.

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 05/12/2017.

CONCLUSIONS**EMBLEM MRI S-ICD (modèle 3501), sonde de défibrillation cardiaque sous-cutanée**

Demandeur : BOSTON SCIENTIFIC S.A.S (France)

Fabricant : CARDIAC PACEMAKERS INCORPORATED (Etats unis d'Amérique)

**Indications
retenues :**

A l'exclusion des patients avec Tachycardie Ventriculaire (TV) incessante ou TV fréquente spontanée pouvant être réduite efficacement par une stimulation antitachycardique ou avec une indication de thérapie de resynchronisation cardiaque ou de stimulation antibradycardique :

- Patients avec insuffisance cardiaque (IC) symptomatique, NYHA II ou III, fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) $\leq 35\%$, malgré un traitement pharmacologique optimal ≥ 3 mois et avec une espérance de vie > 1 an avec un bon statut fonctionnel, d'origine ischémique et > 40 jours après la phase aigüe d'un infarctus du myocarde (IDM) ou d'origine non ischémique ;
- Maladie génétique à haut risque de mort subite par TV / Fibrillation Ventriculaire (FV) sans aucun autre traitement efficace connu).

**Service Attendu /
Rendu (SA/SR) :**

Suffisant en raison de :

- l'intérêt du système de défibrillation cardiaque implantable sous-cutanée EMBLEM MRI S-ICD incluant la sonde sous-cutanée EMBLEM MRI S-ICD (modèle 3501), pour la prévention de la mort subite cardiaque dans les indications retenues ;
- l'intérêt en termes de santé publique du système de défibrillation cardiaque implantable sous-cutanée EMBLEM MRI S-ICD incluant la sonde sous-cutanée EMBLEM MRI S-ICD (modèle 3501), compte tenu de la gravité de l'affection et l'absence d'alternative chez certains patients.

Comparateur(s) retenu(s) :	Sonde endocavitaire de défibrillation cardiaque : - chez les patients éligibles au défibrillateur cardiaque implantable (DAI) avec sonde endocavitaire, dans les indications retenues ; - chez les patients jeunes éligibles au DAI avec sonde endocavitaire, avec une indication de DAI sur le long terme, dans les indications retenues. Absence d'alternative : - chez les patients contre-indiqués au DAI avec sonde endocavitaire en raison de l'absence d'accès veineux endocavitaire ou d'antécédent d'endocardite ou de septicémie, dans les indications retenues.
Amélioration du SA/SR :	ASA de niveau V (absence) dans les indications retenues : - Chez les patients éligibles au DAI avec sonde endocavitaire. ASA de niveau IV (mineure) dans les indications retenues : - Chez les patients jeunes éligibles au DAI avec sonde endocavitaire, avec une indication de DAI sur le long terme ; - Chez les patients contre-indiqués au DAI avec sonde endocavitaire en raison de l'absence d'accès veineux endocavitaire ou d'antécédent d'endocardite ou de septicémie.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

**Données
analysées :**

Dans ses avis du 22 septembre 2015 et du 6 septembre 2016 portant sur système S-ICD (défibrillateur ou sonde), la Commission s'était basée sur les résultats de 6 études dont 3 études prospectives multicentriques portant sur le système S-ICD de 1^{ère} génération (défibrillateur SQ-RX associé à la sonde Q-TRACK), avec un durée de suivi moyenne allant jusqu'à 2 ans. Elle avait conclu à l'intérêt thérapeutique du système et accepté l'extrapolation des données du système de 1^{ère} génération au système EMBLEM S-ICD avec un défibrillateur de 2^{ème} génération EMBLEM S-ICD (modèle A 209) puis de 3^{ème} génération EMBLEM MRI S-ICD (modèle A 219).

Les nouvelles données issues de 4 études évaluant le système S-ICD avec la sonde EMBLEM S-ICD modèle 3401 (ou sous son ancienne dénomination SQ-RX) ont été analysées.

Deux registres prospectifs multicentriques, avaient évalué l'efficacité et la sécurité du système de défibrillation sous-cutanée S-ICD sur 994 et 1 637 patients, avec respectivement un suivi de 3,2 ans et de 30 jours ont été analysées.

Une étude rétrospective non randomisée bicentrique avait comparé l'efficacité et la sécurité du système S-ICD et des DAI avec sonde(s) endocavitaire(s), sur une période de 6 mois post-implantation. Au total, 140 patients avaient été appariés par groupe de traitement, avec un suivi moyen de 3 et 5 ans.

Une étude avait comparé la qualité de vie avec le score SF-12, de patients avec un S-ICD ou un DAI avec sonde(s) endocavitaire(s), sur une période de 6 mois post-implantation. Les 167 patients appariés par groupe de traitement étaient issues respectivement d'une cohorte prospective multicentrique et d'une cohorte historique monocentrique.

Aucune donnée spécifique évaluant la sonde EMBLEM MRI S-ICD (modèle 3501) n'a été fournie.

**Éléments
conditionnant le
SA/SR :**

Garantie de 5 ans : le délai de garantie débute à la date d'implantation du dispositif. Le fabricant s'engage à rembourser à l'organisme, qui a supporté l'achat du dispositif, la valeur d'achat du dispositif explanté en cas de dysfonctionnement, pendant le délai de garantie, sans préjudice de tout autre recours. On entend par dysfonctionnement du dispositif tout évènement non lié à des conditions normales d'utilisation de celui-ci. Ne sont pas considérées comme des situations normales notamment les situations où les impédances de sondes sont $< 25 \Omega \pm 1\%$ ou $> 200 \Omega \pm 1\%$, ou lorsque le nombre de mises en charge pour thérapie en plus des reformatages prévus par le constructeur est supérieur à 20. Il existe une présomption normale d'utilisation du dispositif en faveur de l'organisme qui en demande le remboursement.

**Spécifications
techniques :**

Modalités de prescription et d'utilisation :	Les modalités de prescription et d'utilisation du système de défibrillation cardiaque sous-cutanée incluant la sonde de défibrillation cardiaque sous-cutanée EMBLEM MRI S-ICD (modèle 3501) sont identiques à celles d'un défibrillateur automatique implantable conventionnel avec sonde endocavitaire et conformes aux recommandations relatives à l'implantation et au suivi des DAI définies par la Société Française de Cardiologie. Une formation pratique aux techniques de tunnélisation de la sonde sous-cutanée par compagnonnage avec un chirurgien cardio-thoracique (avec au moins 5 patients) est également recommandée.
Conditions du renouvellement :	La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats finaux du registre EFFORTLESS et de l'étude randomisée PRAETORIAN.
Population cible :	La population cible est comprise entre 600 et 1900 patients par an, dont 1 à 3% de patients avec une contre-indication au DAI conventionnel et 5% de patients jeunes avec une indication de DAI sur le long terme.

Avis 2 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

Sonde de défibrillation cardiaque sous-cutanée EMBLEM MRI S-ICD (modèle 3501).

01.2. CONDITIONNEMENT : unitaire

Le conditionnement de la sonde sous-cutanée implantable EMBLEM MRI S-ICD, contient une sonde EMBLEM MRI S-ICD (modèle 3501), une gaine de suture avec fente et un guide d'utilisation.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

Les indications du système EMBLEM MRI S-ICD sont identiques à celles d'EMBLEM S-ICD à savoir :

A l'exclusion des patients avec bradycardie symptomatique et/ou Tachycardie Ventriculaire (TV) incessante ou TV fréquente spontanée pouvant être réduite efficacement par une stimulation antitachycardique :

- Patients avec insuffisance cardiaque (IC) symptomatique, NYHA II ou III, Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche (FEVG) $\leq 35\%$, malgré un traitement pharmacologique optimal ≥ 3 mois et avec une espérance de vie >1 an avec un bon statut fonctionnel, d'origine ischémique et > 40 jours après la phase aigüe d'un Infarctus du Myocarde (IDM) ou d'origine non ischémique
- Maladie génétique à haut risque de mort subite par TV / Fibrillation Ventriculaire (FV) sans aucun autre traitement efficace connu.

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

- Défibrillateur conventionnel ;
- Absence d'alternative pour les patients contre-indiqués au DAI avec sonde endocavitaire.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Les défibrillateurs EMBLEM S-ICD (modèles A209) et EMBLEM MRI S-ICD (modèle A219) ont été inscrits au titre Ier de la liste des produits de santé financés au titre des prestations d'hospitalisation prévue à l'article L. 165-11 du code de la sécurité sociale, respectivement par arrêté du 18 janvier 2016 (référence : DAI004) et du 1^{er} décembre 2016 (référence DAI005).

Dans son avis du 22 septembre 2015 concernant la sonde EMBLEM S-ICD (modèle 3401), la Commission a émis un avis favorable quant à son inscription dans les mêmes indications que les défibrillateurs EMBLEM S-ICD (modèle A209) et EMBLEM MRI S-ICD (modèle A219). L'arrêté relatif à sa prise en charge par l'Assurance Maladie n'a pas été publié à ce jour.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Dispositifs médicaux implantables actifs (DMIA), notifiés par le BSI (n°0086), Royaume Uni.

03.2. DESCRIPTION

Le système de défibrillation cardiaque sous-cutanée S-ICD est composé d'un défibrillateur cardiaque implantable EMBLEM S-ICD (modèle A209) ou EMBLEM MRI S-ICD (modèle A219) associé à une sonde de défibrillation EMBLEM S-ICD (modèle 3401) ou EMBLEM MRI S-ICD (modèle 3501). Aucune sonde endocavitaire n'est nécessaire comme avec un DAI conventionnel. L'implantation de la sonde de défibrillation est sous-cutanée. La partie distale de la sonde est positionnée parallèlement et à gauche de la bordure du sternum. L'extrémité proximale de la sonde est connectée au défibrillateur EMBLEM S-ICD ou EMBLEM MRI S-ICD (avec un connecteur de type SQ-1 spécifique du système S-ICD). Le système de défibrillation cardiaque sous-cutanée S-ICD est garanti 5 ans par le fabricant à compter de la date d'implantation.

La demande porte sur la sonde de défibrillation cardiaque sous-cutanée EMBLEM MRI S-ICD de dernière génération (modèle 3501) qui possède 2 électrodes et un coil de défibrillation de 9 Fr. La conception de la sonde est de configuration multibrin avec un isolant en polyuréthane et une absence de lumière interne.

Les modifications apportées au modèle 3501 par rapport au modèle 3401 sont les suivantes :

- le nombre de câbles haute tension a été divisé par deux tout en conservant la même efficacité dans la transmission et la délivrance des courants électriques (avec pour objectifs revendiqués d'augmenter la robustesse et la durabilité du système, en améliorant l'amplitude potentielle des mouvements, la résistance à la flexion, en réduisant les contraintes sur les câbles et les risques d'interactions potentielles câble-câble dans chacune des lumières) ;
- le manchon de suture est directement intégré à la sonde, ce qui permet de s'affranchir de l'étape de fixation du manchon à la sonde avec un gain de temps potentiel sur la procédure. Il présente également des rainures supplémentaires afin d'optimiser le nombre de sites de suture avec pour objectif d'obtenir une meilleure fixation de la sonde.

La sonde EMBLEM MRI S-ICD (modèle 3501) devrait à terme se substituer à la sonde EMBLEM S-ICD (modèle 3401).

Les défibrillateurs EMBLEM S-ICD (modèle A209 en version upgradée) ou EMBLEM MRI S-ICD (modèle A219) et la sonde sous-cutanée EMBLEM S-ICD (modèles 3401) ou EMBLEM MRI S-ICD (modèle 3501) sont compatibles IRM (1,5 T uniquement), sous conditions comme détaillées dans le guide technique d'IMAGE READY MR conditional S-ICD system) du fabricant (cf. Annexe I).

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Le système de défibrillation cardiaque sous-cutanée EMBLEM S-ICD ou EMBLEM MRI S-ICD est destiné à délivrer un choc électrique de haute énergie (80 J) en réponse à la détection d'une arythmie ventriculaire (tachycardie/fibrillation ventriculaire) mettant en jeu le pronostic vital.

A la différence d'un défibrillateur automatique implantable (DAI) conventionnel avec sonde endocavitaire, le système de défibrillation cardiaque sous-cutanée EMBLEM S-ICD ou

EMBLEM MRI S-ICD ne peut pas délivrer de traitement par stimulation anti-tachycardique (SAT) pour réduire une tachycardie ou une fibrillation ventriculaire et ne dispose pas des fonctions de stimulation antibradycardique d'un stimulateur cardiaque. Néanmoins, le système de défibrillation cardiaque sous-cutanée EMBLEM S-ICD ou EMBLEM MRI S-ICD est capable d'exercer une fonction optionnelle de stimulation post choc anti-tachycardique, pendant une durée maximale de 30 secondes.

03.4. ACTE ASSOCIE

La HAS a émis un avis favorable à l'inscription à la CCAM de l'acte d'implantation du système S-ICD, sur la base de l'avis rendu par la Commission le 22 septembre 2015. ¹

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 22 septembre 2015 portant sur la sonde de défibrillation cardiaque sous-cutanée EMBLEM S-ICD (modèle 3401), la Commission a analysé les résultats de 6 études dont 3 études prospectives multicentriques ayant permis de fournir des données sur les performances et la sécurité du système S-ICD de 1^{ère} génération (défibrillateur SQ-RX associé à la sonde Q-TRACK), sur une durée de suivi moyenne allant jusqu'à 2 ans. Les taux de réduction des arythmies ventriculaires induites et spontanées avaient été considérés d'un niveau comparable à ceux retrouvés avec les DAI avec sonde endocavitaire. Néanmoins, le profil des événements indésirables différait de celui des DAI avec sonde endocavitaire et les patients restaient exposés à un taux de chocs inappropriés (de 4 à 16%) et à un taux d'événements indésirables graves important (entre 4 et 14%).

La Commission avait accepté l'extrapolation des données du système de défibrillation cardiaque sous-cutanée de 1^{ère} génération au système de défibrillation cardiaque sous-cutanée de 2^{ème} génération EMBLEM S-ICD.

Dans son avis du 6 septembre 2016 relatif au défibrillateur EMBLEM MRI S-ICD (modèle A219), aucune nouvelle étude clinique n'avait été retenue. La Commission avait également accepté l'extrapolation des données du système de défibrillation cardiaque sous-cutanée S-ICD de 1^{ère} génération au système de défibrillation cardiaque sous-cutanée S-ICD de 3^{ème} génération (avec le défibrillateur EMBLEM MRI S-ICD modèle A219).

04.1.1.2. DONNEES NON SPECIFIQUES

Parmi les études fournies, 5 études n'ont pas été retenues, en raison de leur caractère monocentrique. ^{2,3,4,5,6}

¹ www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-12/a_2015_0081_implantation_defibrillateur_cardiaque_implantable_a_sonde_sous_cutanee.pdf

² Geisendorfer N, Bettin M, Frommeyer G et al. Posttraumatic stress and quality of life with the totally subcutaneous compared to conventional cardioverter-defibrillator systems, 2017 May;106(5):317-321.

³ Mesquita J, Cavaco D, Ferreira A, Lopes N, Santos PG et al, Effectiveness of subcutaneous implantable cardioverter-defibrillators and determinants of inappropriate shock delivery, Int J Cardiol. 2017 Apr 1;232:176-180.

⁴ Maurizi N, Tanini I, Olivetto I, Amendola E, Limongelli G, et al, Effectiveness of subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator testing in patients with hypertrophic cardiomyopathy., Int J Cardiol. 2017 Mar 15;231:115-119.

Au total, les données de 2 registres prospectifs multicentriques, d'une étude rétrospective comparative non randomisée bicentrique et d'une étude ayant comparé une cohorte prospective multicentrique à une cohorte historique monocentrique ont été retenues et analysées.

Registre EFFORTLESS : rapport d'étude annuel de 2017 (données confidentielles) ⁷

Cette étude observationnelle non comparative, multicentrique et internationale (Europe et Nouvelle Zélande avec 3 centres en France) a pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'efficience de l'implantation d'un système S-ICD sur le court, moyen et long terme. Les inclusions ont été réalisées de façon rétrospective ou prospective (concernant les données à l'implantation) alors que le suivi est réalisé de façon prospective. Au total, 994 patients implantés avec le système S-ICD ont été inclus, avec un suivi prévu de 5 ans. Le rapport intermédiaire fourni porte sur les données intermédiaires disponibles à 4 ans (à la date de censure des données au 21 avril 2017).

Un total de [REDACTED] patients ont été inclus de manière rétrospective et [REDACTED] de façon prospective (dont [REDACTED] en rétrospectif et 1 en prospectif, dans 3 centres en France). La durée moyenne de suivi des patients implantés était de [REDACTED] ans. La moyenne d'âge des patients implantés était de [REDACTED]. La majorité des patients était des hommes [REDACTED] avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) moyenne de [REDACTED]. La majorité des patients de l'étude [REDACTED] avait une indication de pose en prévention primaire dont seulement [REDACTED] avec une étiologie ischémique.

Les comorbidités les plus fréquentes étaient : l'hypertension [REDACTED], l'infarctus du myocarde [REDACTED], l'arrêt cardiaque [REDACTED], l'insuffisance cardiaque congestive [REDACTED], la syncope [REDACTED], la fibrillation auriculaire [REDACTED], les valvulopathies [REDACTED], le diabète [REDACTED] et les pathologies rénales [REDACTED]. Parmi les antécédents cardiaques, les pathologies les plus fréquentes étaient : les antécédents d'infarctus du myocarde [REDACTED], les cardiomyopathies non ischémiques [REDACTED], les cardiomyopathies dilatées [REDACTED], les syndromes de Brugada [REDACTED], les cardiomyopathies obstructives hypertrophiques [REDACTED], les cardiomyopathies ischémiques [REDACTED], les pathologies des artères coronaires [REDACTED], les maladies génétiques [REDACTED], la fibrillation ventriculaire idiopathique [REDACTED], la dysplasie arythmogénique du ventricule droit [REDACTED], les cardiomyopathies hypertrophiques [REDACTED] et les syndromes du QT long [REDACTED]... [REDACTED] patients avaient eu antérieurement un DAI avec sonde endocavitaire et [REDACTED] patients avaient eu l'implantation concomitante d'un stimulateur cardiaque.

La procédure était réalisée sous anesthésie générale pour [REDACTED] patients. La durée moyenne de procédure est de [REDACTED] min (médiane à [REDACTED] min). Le matériel implanté correspondait majoritairement à la 1^{ère} génération de système S-ICD ([REDACTED] boîtiers SQ-RX contre [REDACTED] boîtiers A209). Concernant les tests de réduction des TV/FV, sur les [REDACTED] patients ayant des données évaluables, [REDACTED] avait eu une réduction de la TV/FV déclenchée. Sur les [REDACTED] patients en échec des tests de réduction TV/FV dans les [REDACTED] jours suivants l'implantation, [REDACTED] patients ont été explantés et [REDACTED] patients sont restés implantés.

Au cours du suivi, un total de [REDACTED] épisodes spontanés pour [REDACTED] patients avait été enregistré. Sur les [REDACTED] épisodes traités, [REDACTED] traitements appropriés pour [REDACTED]

⁵ Mithani AA, Kath H, Hunter K, Andriulli J, Ortman M et al, Characteristics and early clinical outcomes of patients undergoing totally subcutaneous vs. transvenous single chamber implantable cardioverter defibrillator placement, J Interv Card Electrophysiol. Europace 2017 Apr 4.

⁶ Honarbakhsh S, Providencia R, Srinivasan N, Ahsan S, Lowe M et al, A propensity matched case-control study comparing efficacy, safety and costs of the subcutaneous vs. transvenous implantable cardioverter defibrillator, Int J Cardiol. 2017 Feb 1;228:280-285.

⁷ Rapport d'étude annuel, registre EFFORTLESS S-ICD, Fischer L, Avril 2017, Boston Scientific Corporation.

patients et ■■■ traitements inappropriés pour ■■■ patients avaient été délivrés, soit un taux de ■■■ chocs pour ■■■ patients-années (PA) dont ■■■ chocs inappropriés pour ■■■ PA. Parmi les ■■■ épisodes ayant eu un traitement approprié (pour ■■■ patients), ■■■ étaient des épisodes isolés et ■■■ sont des orages rythmiques. La majorité des chocs inappropriés était due à une sur-détection de signaux cardiaques ■■■ dont ■■■ pour sur-détection de l'onde T et ■■■ en rapport avec un traitement inapproprié pour FA/TSV.

Le taux d'absence de complications péri-opératoires (dans les 30 jours post-implantation), premier critère de jugement défini au protocole, était de ■■■ %.(IC ■■■). Le taux d'absence de complications liées au système à 360 jours, critère de jugement secondaire défini au protocole, était de ■■■ (IC ■■■).

Un total de ■■■ événements cliniques pour ■■■ patients ■■■, liés au système S-ICD ■■■ ou à la procédure ■■■ avait été rapporté et était responsable de ■■■ hospitalisations. Les événements liés au système S-ICD ou à la procédure les plus fréquents étaient : l'inconfort ■■■, les hématomes ■■■, les infections superficielles au niveau des sites d'incision ■■■, les infections du système ■■■, la peur des chocs ■■■, les érosions ■■■ et les irritations/rougeurs ■■■. Au total, ■■■ décès ont été rapportés et aucun n'a été attribué au système S-ICD ou à la procédure d'implantation.

Registre américain post-mise sur le marché, Gold et al. (2017) ⁸

L'autorisation de mise sur le marché aux Etats Unis du système S-ICD a été conditionnée par la FDA à la réalisation d'un suivi en vie réelle (Post-Approval Study). Un registre prospectif multicentrique non randomisé aux Etats unis a donc été mis en place afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité à court et long terme du système S-ICD, en vie réelle. Les critères de jugement principal et secondaire étaient respectivement l'absence de complication liée au système et liée à la sonde, à 60 mois. Les résultats fournis portent sur une analyse intermédiaire à 30 jours post-implantation, avec une date de censure des données en août 2016.

Au total, 1 637 patients implantés étaient inclus dans l'analyse, avec majoritairement des hommes (69%), avec un âge moyen de 52±15 ans et une FEVG de 32±14,6%. Une indication de pose en prévention primaire était rapportée pour 77% des patients. Le taux de patients avec une indication en prévention primaire et une FEVG <35% était de 67%. Ces patients présentaient comme comorbidités : en majorité une insuffisance cardiaque (74%), de l'hypertension artérielle (61%), du diabète (34%) et/ou une pathologie rénale (26%) dont 13% avec une insuffisance rénale terminale dialysée. Il est à noter également que 13% des patients avaient été préalablement implantés avec un DAI conventionnel avec sonde endocavitaire et que 7% avaient eu un antécédent d'endocardite/ bactériémie.

Pour 9% des patients, l'implantation d'un système sans sonde endocavitaire S-ICD était rapportée comme la seule option raisonnable, en raison de leur anatomie cardiaque défavorable ou d'absence d'accès veineux (6%) ou du haut risque d'infection (1%). Pour les 91% de patients éligibles à un système S-ICD ou un défibrillateur avec sonde endocavitaire transveineuse (TV-ICD), la préférence du patient (52%), l'âge (44%), le niveau d'activité du patient (12%) et les antécédent d'infection ou de dysfonction d'un DAI préalablement implanté (9%) étaient décrits comme les raisons ayant conduit au choix du S-ICD.

L'implantation du S-ICD avait été pratiquée en majorité sous anesthésie générale (64%), avec l'emploi de méthodes d'imagerie médicale (65%) et une technique de pose à 2 incisions (52%) ou à 3 incisions (48%), avec une durée moyenne d'intervention de 77±63 min. Un repositionnement du dispositif avait été nécessaire pour 3% des patients durant la procédure

⁸ Gold MR, Aasbo JD, El-Chami MF, Niebauer M, Herre J et al, The Subcutaneous ICD Post-Market Approval Study: Clinical Characteristic and Perioperative Results, Heart Rhythm. 2017 May 11.

et 0,7% dans les 30 jours suivant. La réalisation d'un test de défibrillation était rapportée pour 1412 (86%) patients, avec un taux de succès de réduction de la TV/FV de 98,7%. Sur les 18 échecs au test de défibrillation, 7 patients avaient été explantés.

Sur les 1637 patients inclus, 34 (2%) patients étaient sorties d'étude durant le 1^{er} mois post-implantation, pour les raisons suivantes : 14 décès, 8 infections, 5 échecs du test de conversion, 1 impossibilité d'être suivi dans un centre, 1 changement d'indication, 1 abandon d'étude. Au final 1 603 patients avaient été suivis à 30 jours post-implantation.

Le taux d'absence de complications procédurales ou liées au système S-ICD à 30 jours était de 96,2%. Au total 62 complications avaient été rapportées chez 61 patients (3,7%) durant cette période. Les événements péri-procéduraux les plus fréquents étaient les infections (1,2%) et les hématomes (0,4%). Une explantation du S-ICD avait été réalisée pour cause d'infection chez 8 patients (0,5%) et d'échec de conversion pour 5 patients (0,3%). Les événements les plus fréquents liés au DM étaient les échecs de conversion de TV (0,4%) et les chocs inappropriés/surdétection (0,2%).

Au final, ce registre américain correspond à l'effectif de patients suivis le plus important mais cette analyse préliminaire porte uniquement sur des données à 30 jours, ce qui limite sa portée pour des patients implantés sur le long terme.

Etude de Brouwer et al.(2016)⁹

Cette étude rétrospective bicentrique réalisée aux Pays bas a comparé les résultats sur le long terme des défibrillateurs à sonde sous-cutanée (S-ICD) par rapport aux défibrillateurs avec sonde(s) endocavitaire(s) transveineuse(s) (TV-ICD). En raison de caractéristiques différentes entre les 148 patients implantés avec un S-ICD dans le 1^{er} centre et les 1312 implantés avec un TV-ICD dans le 2^{ème} centre participant à l'étude, un appariement des patients sur 16 critères différents avait été réalisé, en utilisant un score de propension, dans un modèle de régression logistique multivariée. Les critères utilisés pour l'appariement étaient : l'âge, le sexe, la taille, le poids, l'étiologie, la durée du QRS, l'hypertension, la prévention 1^{aire}, la FEVG, l'implantation de novo, l'infarctus du myocarde, le diabète, la fibrillation auriculaire, la fonction rénale et la classe NYHA. Au total, 280 patients avaient pu être appariés sur ces critères (140 dans le groupe S-ICD et 140 dans le groupe TV-ICD). La probabilité de concordance estimée par l'index C de Harrel était de 0,89.

Dans la cohorte initiale non appariée, les patients implantés avec un S-ICD étaient plus jeune (médiane à 41 ans) avec moins de comorbidités, une FEVG supérieure (égale à 50%) et une arythmie d'origine génétique comme indication d'implantation pour 53% d'entre eux alors que les patients implantés avec un TV-ICD avaient majoritairement une cardiomyopathie d'origine ischémique (64%), des comorbidités vasculaires et une FEVG médiane à 34%.

Dans la cohorte appariée, les patients étaient plus jeunes (avec une médiane de 41 ans) avec une FEVG plus élevée par rapport à la cohorte initiale (non appariée). Parmi les patients appariés dans le groupe TV-ICD, 124 (89%) avaient un défibrillateur double chambre contre 16 (11%) avec un simple chambre. Aucune différence n'était retrouvée sur les caractéristiques à l'inclusion dans les groupes après appariement. Néanmoins, la durée de suivi différait entre les groupes S-ICD et TV-ICD, avec une médiane de suivi respectivement de 3 et 5 ans ($p < 0,001$). Un test de défibrillation avait été réalisée pour respectivement 92% et 97% des patients des groupes S-ICD et TV-ICD. Il y avait 13 (9,3%) patients du groupe TV-ICD avec un taux de stimulation antibradycardique supérieur à 5%

⁹ Brouwer TF, Yilmaz D, Lindeboom R, Buiten MS, Olde Nordkamp LR et al, Long-Term Clinical Outcomes of Subcutaneous Versus Transvenous Implantable Defibrillator Therapy, J Am Coll Cardiol. 2016 Nov 8;68(19):2047-2055.

à 1 an et 6 patients dans le groupe S-ICD avaient un stimulateur cardiaque avec sonde endocavitaire implanté.

Les taux de complications à 5 ans de 13,7% (IC_{95%}: 6,4% - 20,3%) dans le groupe S-ICD contre 18,0% dans le groupe TV-ICD (IC_{95%}:10,5% -24,8%) ne différaient pas statistiquement. Les complications liées aux sondes nécessitant une ré-intervention en dehors du changement électif du boîtier étaient plus fréquentes dans le groupe TV-ICD (0,8% vs 11,5%; p=0,003). Les patients du groupe S-ICD avaient plus de complications non liées aux sondes (érosion de poche, échec au test de défibrillation et dysfonction du dispositif) que dans le groupe TV-ICD (9,9% vs 2,2% ; p=0,047).

Le taux de traitements appropriés (ATP et chocs) était supérieur dans le groupe TV-ICD (17% % vs 31,3%). Néanmoins dans les groupes S-ICD et TV-ICD, le taux de chocs appropriés (17% vs 21,3%), le taux de traitements inappropriés (20,5% vs 29,7%) et de chocs inappropriés (20,5% vs 19,1%) ne différaient pas entre les 2 groupes. Le taux de remplacement de boîtier pour usure de la batterie ne différait pas non plus entre les groupes.

Tableau 1 : évènements indésirables rapportés dans les groupes S-ICD et TV-ICD

Evénements	S-ICD	TV-ICD	p
Complications à 5 ans	13%	18%	NS
Liées aux sondes avec ré-intervention	0,8%	11,5%	p=0,003
Non liées aux sondes	9,9%	2,2%	p=0,05
Traitements appropriés (chocs + ATP)	17%	31,3%	HR* =2,42 p=0,001
Chocs appropriés	17%	21,3%	HR*=1,46 NS
Traitements inappropriés	20,5 %	29,7%	HR*=1,29 NS
Chocs inappropriés	20,5%	19,1%	HR* =0,85 NS

* après ajustement sur la programmation

Les taux de survie à 5 ans de 96% dans les groupes S-ICD et de 95% dans le groupe TV-ICD ne différaient pas statistiquement. Dans le groupe S-ICD, 1,3 % des patients avaient été upgradé vers un DAI avec sonde endocavitaire ou un dispositif de resynchronisation cardiaque implantable contre 4,6% des patients dans le groupe S-ICD.

Le caractère rétrospectif de l'étude, le recrutement de patients implantés avec un S-ICD uniquement dans un seul centre, l'existence possible de facteurs confondants résiduels non mesurés et la multiplication des analyses statistiques compromettent la fiabilité des conclusions portant sur la comparaison des dispositifs et limitent l'extrapolabilité possible des résultats.

Etude de PEDERSEN et al. (2016) ¹⁰

Il s'agit d'une étude comparative non randomisée destinée à comparer la qualité de vie (QdV), à 6 mois, chez des patients implantés avec un S-ICD ou un défibrillateur avec sonde endocavitaire. Les patients étaient issus de deux cohortes :

- de patients implantés d'un S-ICD, issus du registre prospectif multicentrique international EFFORTLESS S-ICD (n=419) ;

¹⁰ Pedersen SS, Mastenbroek MH, Carter N, Barr C, Neuzil P et al, A Comparison of the Quality of Life of Patients With an Entirely Subcutaneous Implantable Defibrillator System Versus a Transvenous System (from the EFFORTLESS S-ICD Quality of Life Substudy). Am J Cardiol. 2016 Aug 15;118(4):520-6.

- de patients implantés avec un défibrillateur simple ou double chambre avec sonde(s) endocavitaires(s) transveineuse(s) (TV-ICD), issus du registre prospectif monocentrique néerlandais MIDAS (n=448), servant de bras contrôle pour l'étude.¹¹

Les patients des registres EFFORTLESS et MIDAS avaient été appariés en utilisant un score de propension sur les variables suivantes : sexe, âge, indication du défibrillateur (primaire vs secondaire), étiologie ischémique versus non ischémique et QdV mentale et physique de base. Un modèle d'analyse multivarié, avec des mesures répétées, a été utilisé pour analyser la qualité de vie (QdV). Le délai de traitement avec un défibrillateur (S-ICD vs défibrillateur conventionnel) a également été pris en compte dans ce modèle.

La qualité de vie (QdV) avait été évaluée dans les 2 cohortes, à l'inclusion, à 3 et 6 mois après l'implantation, à l'aide du questionnaire standardisé SF-12 (12-Item Short-Form), incluant un score sur la dimension physique et sur la dimension mentale. Pour contrôler les potentiels facteurs de confusion en rapport avec la personnalité, une analyse à l'inclusion des résultats portant sur l'échelle DS-14 (Type D Scale) mesurant les émotions négatives ressenties et le degré d'inhibition sociale était réalisée.

Sur les 419 patients EFFORTLESS inclus dans le registre, 95% (397 sur 419) avaient accepté de participer à cette sous-étude. Dans ce registre, 68 (17%) avaient été exclus de l'analyse en raison d'une implantation antérieure avec un défibrillateur conventionnel ou un stimulateur cardiaque et 80 (20%) en raison de données incomplètes sur la QdV. Au final, les données de 167 patients avec un S-ICD et 167 patients avec un défibrillateur avec sonde(s) endocavitaire(s) avaient pu être appariées et analysées. Malgré cet appariement, les patients sélectionnées des groupes S-ICD et TV-ICD différaient sur plusieurs caractéristiques (FV/TV, diabète, insuffisance cardiaque, durée de l'intervalle QRS, statines et diurétiques). Durant les 6 mois, 19 épisodes avaient conduit à délivrer un choc dans le registre EFFORTLESS contre 29 dans le registre MIDAS.

L'analyse multivariée examinant les effets des systèmes de défibrillation, le temps et les effets des systèmes de défibrillation en fonction du temps ne montraient pas d'interaction statistiquement significative pour la QdV physique et pour la QdV mentale.

Dans de nouvelles analyses, en incluant uniquement les effets des DAI et le temps (sans l'interaction entre les 2), l'évolution des scores ne différaient pas en termes d'effets principaux entre les groupes S-ICD et TV-ICD, sur les dimensions physiques et mentales à l'inclusion, à 3 et 6 mois.

Dans un 1^{er} modèle, les analysées étaient ajustées en fonction des facteurs confondants prévisibles définis à priori (faible niveau d'éducation, NYHA III-IV, traitement par amiodarone, réhabilitation cardiaque, traitement pour problèmes psychologiques, personnalité de type D et chocs délivrés durant les 6 mois de suivi). La comparaison des 2 cohortes avec ce modèle, rapportaient des différences significatives pour la dimension physique (p=0,003) mais pas pour la dimension mentale.

Dans un 2^{ème} modèle, les différences constatées entre les caractéristiques des 2 groupes à l'implantation malgré l'appariement avaient également été ajoutées aux facteurs confondants prévisibles définis à priori. Les différences estimées par ce 2^{ème} modèle entre les groupes ne différaient pas pour les dimensions physiques et mentales.

¹¹ Mood and Personality as Precipitants of Arrhythmia in Patients with an Implantable Cardioverter Defibrillator: A Prospective Study

Tableau 2 : résultats sur la qualité de vie en fonction du type de modèle utilisé

	EFFORTLESS (S-ICD system)	MIDAS (TV-ICD system)	p
	Moyenne [IC 95%]	Moyenne [IC 95%]	
Modèle 1*			
Qualité de vie physique			
inclusion	39,35 [37,75-40,95]	41,61 [40,02-43,19]	0,032
3 mois	42,42 [40,87-43,98]	44,68 [43,15-46,21]	
6 mois	42,33 [40,72-43,93]	44,58 [43,00-46,17]	
Qualité de vie mentale			
inclusion	41,60 [40,00-43,19]	42,84 [41,27-44,42]	0,2232
3 mois	45,12 [43,53-46,71]	46,37 [44,80-47,93]	
6 mois	44,52 [42,85-46,20]	45,78 [44,12-47,41]	
Modèle 2**			
Qualité de vie physique			
inclusion	40,48 [38,69-42,27]	40,77 [39,12-42,42]	0,8157
3 mois	43,56 [41,79-45,34]	43,85 [42,22-45,48]	
6 mois	43,45 [41,63-45,26]	43,74 [42,06-45,41]	
Qualité de vie mentale			
inclusion	42,39 [40,60-44,19]	42,25 [40,59-43,92]	0,9080
3 mois	45,86 [44,04-47,68]	45,72 [44,04-47,40]	
6 mois	45,19 [43,29-47,09]	45,05 [43,28-46,81]	

* Ajusté sur les variables déterminées

** Ajusté sur les variables du modèle 1 et sur les différences de base entre les 2 cohortes

En revanche, le temps avait un effet statistiquement significatif pour les 2 cohortes indiquant qu'il y avait une amélioration de la QdV physique ($p > 0,0001$) et mentale ($p > 0,0001$) au cours des 6 mois de suivi.

En incluant les facteurs confondants pré-spécifiés et les différences de caractéristiques constatées, l'évolution par intervalle de temps du score sur la dimension physique et mentale rapportaient une amélioration entre l'implantation et 3 mois ($p < 0,0001$) et entre l'implantation et 6 mois ($p < 0,0001$) mais pas entre 3 et 6 mois, dans le groupe S-ICD et TV-ICD.

Le caractère monocentrique de la cohorte MIDAS avec l'implantation de défibrillateur double chambre, les différences entre groupes dans la population appariée ayant nécessité des ajustements à posteriori et la multiplication des analyses avec l'absence de critère de jugement principal limite fortement l'extrapolabilité de ces données.

04.1.1.3. DONNEES SPECIFIQUES

Aucune donnée spécifique évaluant la sonde de défibrillation sous cutanée EMBLEM MRI S-ICD (modèle A3501) n'a été fournie.

04.1.1.4. MATERIOVIGILANCE

Aucun évènement de matériovigilance n'a été rapporté pour la sonde EMBLEM MRI S-ICD (modèle 3501) depuis son marquage CE (obtenu le 09 juin 2017).

Pour la génération précédente de sonde, EMBLEM S-ICD (modèle 3401) sur environ [REDACTED] sondes vendues en Europe, 160 évènements indésirables ont été rapportés dont 37 en France :

- 7 évènements de déplacements,
- 1 évènement de dysfonctionnement / code erreur,
- 1 évènement de seuil de défibrillation élevé,
- 1 évènement problème lié à l'implantation,
- 8 évènements d'infections,
- 1 évènement avec une faible amplitude ou mauvaise morphologie,
- 1 évènement avec aucune allégation spécifique contre le dispositif,
- 3 évènements de « bruits »,
- 2 évènements de non conversion d'arythmie,
- 2 évènements de surdétection,
- 1 évènement de choc avec impédance élevée,
- 1 évènement de choc avec impédance basse,
- 1 évènement de choc non délivré quand nécessaire,
- 2 évènements de problèmes de délivrance / efficacité du traitement,
- 3 évènements de chocs inappropriés,
- 2 évènements de sous-détection.

04.1.1.5. DONNEES MANQUANTES

La Commission a constaté que :

- seules des données intermédiaires portant sur la sécurité et la longévité de batterie, sur le long terme avec le système de défibrillation cardiaque sous-cutanée EMBLEM S-ICD ont été fournies ;
- aucune donnée comparative de haut niveau de preuve avec le système de défibrillation cardiaque sous-cutanée EMBLEM S-ICD *versus* défibrillateur cardiaque implantable avec sonde endocavitaire n'est disponible.
- Les données d'efficacité disponibles avec le système S-ICD portent sur des critères de jugement intermédiaires, mesurant les performances du système. Les études disponibles n'ont pas été construites pour évaluer le bénéfice du système de défibrillation cardiaque sous-cutanée EMBLEM S-ICD sur la mortalité globale ou la mortalité par arythmie.

Les résultats finaux du registre EFFORTLESS à 5 ans et de l'étude randomisée PRAETORIAN en cours d'inclusion pourraient apporter des éléments de réponses aux incertitudes identifiées.

Les données disponibles concernent le système de défibrillation cardiaque sous-cutanée S-ICD composé d'un défibrillateur associé à la sonde sous-cutanée EMBLEM S-ICD modèle 3401 (ou à la sonde sous-cutanée SQ-RX, ancienne dénomination de la même sonde).

Les nouvelles données en vie réelle issues du registre EFFORTLESS et du registre américain fournies montrent des niveaux de performances et de complications similaires à ceux analysés précédemment. Néanmoins ces résultats portent sur des analyses intermédiaires.

Les seules données comparatives fournies évaluant la sécurité, l'efficacité et la qualité de vie du système de défibrillation sous-cutanée S-ICD par rapport au DAI avec sonde(s) endocavitaire(s) sont de faible niveau de preuve ce qui limite fortement la portée de ces résultats.

Au final, la Commission accepte l'extrapolation des données du système de défibrillation cardiaque sous-cutanée de génération précédente au système de défibrillation cardiaque sous-cutanée utilisant des sondes EMBLEM MRI S-ICD (modèle 3501) de dernière génération.

Sur la base des études, la Commission recommande de prendre en charge la sonde de défibrillation cardiaque sous-cutanée EMBLEM S-ICD (modèle 3501) dans les indications suivantes, à l'exclusion des patients avec Tachycardie Ventriculaire (TV) incessante ou TV fréquente spontanée pouvant être réduite efficacement par une stimulation antitachycardique ou avec une indication de thérapie de resynchronisation cardiaque ou de stimulation antibradycardique :

- Patients avec IC symptomatique, NYHA II ou III, FEVG $\leq$ 35%, malgré un traitement pharmacologique optimal $\geq$ 3 mois et avec une espérance de vie >1 an avec un bon statut fonctionnel, d'origine ischémique et > 40 jours après la phase aigüe d'un IDM ou d'origine non ischémique.***
- Maladie génétique à haut risque de mort subite par TV/FV sans aucun autre traitement efficace connu.***

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Il n'existe pas d'alternative à l'implantation d'un défibrillateur cardiaque dans la prévention de la mortalité cardiaque par trouble du rythme ventriculaire dans les indications retenues pour ce type de dispositif. Les DAI conventionnels avec sonde endocavitaire ont démontré leur intérêt avec un bénéfice sur la mortalité toutes causes dans cette population de patient et constituent le traitement de référence. L'expérience acquise avec ce type de dispositif a permis également de caractériser les risques encourus sur le long terme liés notamment aux problématiques de dysfonctionnement et d'infection de sonde endocavitaire.

En l'absence d'accès veineux endocavitaire et en cas d'antécédent d'endocardite ou de septicémie, le système de défibrillation cardiaque sous-cutanée EMBLEM S-ICD ou EMBLEM MRI S-ICD constitue un choix de 1^{ère} intention dans ces situations contre-indiquant l'implantation d'un DAI conventionnel avec sonde endocavitaire.

Chez les patients éligibles à un DAI conventionnel avec sonde endocavitaire, les avantages et les limites du système de défibrillation cardiaque sous-cutanée EMBLEM S-ICD ou EMBLEM MRI S-ICD par rapport aux DAI conventionnel, liés en particulier à l'absence de sonde endocavitaire doivent être évalués individuellement. Cette évaluation doit tenir compte en particulier de l'étiologie, de l'âge, des antécédents et des comorbidités des patients et mettre en balance le risque de complication avec le bénéfice de la stimulation antitachycardique avec du matériel endocavitaire. L'autonomie inférieure et l'absence de données sur la sécurité à long terme avec le système de défibrillation cardiaque sous-cutanée EMBLEM S-ICD ou EMBLEM MRI S-ICD sont également des éléments à prendre en compte dans le choix du dispositif.

Le système de défibrillation cardiaque sous-cutanée utilisant la sonde sous-cutanée EMBLEM MRI S-ICD (modèle 3501) représente donc une alternative potentielle au DAI conventionnel avec sonde endocavitaire, chez certains patients qui ne nécessitent pas de stimulation antibradycardique ou de stimulation antitachycardique.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au système de défibrillation cardiaque sous-cutanée utilisant la sonde sous-cutanée EMBLEM MRI S-ICD (modèle 3501).

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

La mort subite est généralement définie comme un décès d'origine cardiaque qui survient dans l'heure suivant l'apparition de symptômes cardiaques et sans autre cause probable de décès. Environ les ¾ des causes de mort subite sont liées à une tachyarythmie ventriculaire, responsable d'une instabilité hémodynamique avec perte de conscience sans récupération spontanée, nécessitant la mise en œuvre d'une réanimation cardiaque¹².

Le taux de survie d'une mort subite cardiaque est inférieur à 5 %, lorsque les secours sont appelés, dans la majorité des pays industrialisés¹³. D'autre part, les patients qui ont survécu à un premier épisode sont exposés au risque de récurrence : 40% d'entre eux décèdent dans les deux années suivantes¹⁴.

La pathologie concernée met en jeu le pronostic vital du patient.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité en France à l'origine de près de 180 000 décès par an. Vingt millions de personnes sont concernées par les démarches de prévention des maladies cardiovasculaires.

L'incidence annuelle de la MSC est estimée entre 50 à 100 cas pour 100 000 individus soit entre 40 000 et 50 000 personnes en France^{15, 16}. Plus de 70 % des victimes de mort subite n'ont pas d'antécédent cardiologique connu et 25 % des patients sont asymptomatiques avant le début de l'arrêt cardiaque¹⁷. La cause du décès est dans 80 % des cas d'origine coronarienne, dans 10 % en rapport avec une cardiomyopathie et dans 5 % valvulaire. Les maladies génétiques restent une étiologie rare.

04.2.3. IMPACT

Dans ce contexte, le système de défibrillation cardiaque sous-cutanée EMBLEM S-ICD répond à un besoin thérapeutique partiellement non couvert dans les indications retenues, chez les patients contre indiqué au DAI conventionnel en raison de l'absence d'accès veineux endocavitaire ou d'antécédents d'endocardite ou de septicémie.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Au total, compte tenu de la gravité de l'affection et de l'absence d'alternative pour certains patients, le système de défibrillation cardiaque sous cutanée utilisant la

¹² Myerburg RJ et al. Sudden cardiac death. Structure, function, and time-dependence of risk. Circulation. 1992 Jan;85(1 Suppl):I2-10.

¹³ Goldstein S, Landis R, Leighton R, Ritter G, Vasu M, Wolfe RA et al. Predictive survival models for resuscitated victims of out-of-hospital cardiac arrest with coronary heart disease. Circulation 1985 ; 71 : 873-880

¹⁴ Maynard C. et al. Rehospitalization in surviving patients of out-of-hospital ventricular fibrillation (the CASCADE Study). Cardiac Arrest in Seattle: Conventional Amiodarone Drug Evaluation. Am J Cardiol 1993 ; 72 : 1296-300

¹⁵ Fishman GI, Chugh SS, DiMarco JP, Albert CM, Anderson ME, Bonow RO et al.. Sudden cardiac death prediction and prevention: report from a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop. Circulation. 2010 Nov 30;122(22):2335-48

¹⁶ Nicolas G et al. Bull Acad Natl Med. 1999;183(8):1573-9; discussion 1579-80.[Sudden cardiac death in adults. Epidemiology].

¹⁷ Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M et al.Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2015 Jan 27;131(4):e29-322.

sonde EMBLEM MRI S-ICD (modèle 3501) présentent un intérêt en termes de santé publique.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est suffisant pour l'inscription de la sonde sous-cutanée EMBLEM MRI S-ICD (modèle 3501) sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes, à l'exclusion des patients avec Tachycardie Ventriculaire (TV) incessante ou TV fréquente spontanée pouvant être réduite efficacement par une stimulation antitachycardique ou avec une indication de thérapie de resynchronisation cardiaque ou de stimulation antibradycardique :

- Patients avec IC symptomatique, NYHA II ou III, FEVG $\leq$ 35%, malgré un traitement pharmacologique optimal $\geq$ 3 mois et avec une espérance de vie >1 an avec un bon statut fonctionnel, d'origine ischémique et > 40 jours après la phase aigüe d'un IDM ou d'origine non ischémique.**
- Maladie génétique à haut risque de mort subite par TV/FV, sans aucun autre traitement efficace connu.**

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Durée de garantie : 5 ans

Le délai de garantie débute à la date d'implantation du dispositif. Le fabricant s'engage à rembourser à l'organisme, qui a supporté l'achat du dispositif, la valeur d'achat du dispositif explanté en cas de dysfonctionnement, pendant le délai de garantie, sans préjudice de tout autre recours. On entend par dysfonctionnement du dispositif tout évènement non lié à des conditions normales d'utilisation de celui-ci. Ne sont pas considérées comme des situations normales notamment les situations où les impédances de sondes sont $< 25 \Omega \pm 1\%$ ou $> 200 \Omega \pm 1\%$, ou lorsque le nombre de mises en charge pour thérapie en plus des reformatages prévus par le constructeur est supérieur à 20. Il existe une présomption normale d'utilisation du dispositif en faveur de l'organisme qui en demande le remboursement.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

DAI conventionnel avec sonde endocavitare et conformes aux recommandations relatives à l'implantation et au suivi des DAI définies par la Société Française de Cardiologie¹⁸.

Elles définissent les exigences en termes de :

- compétences requises pour l'implantation et le suivi des patients ;
- centre d'implantation (personnel médical et paramédical, locaux et équipement, d'environnement ...)

-
Une formation pratique aux techniques de tunnélisation de la sonde sous-cutanée par compagnonnage avec un chirurgien cardio-thoracique (avec au moins 5 patients) est également recommandée.

¹⁸ Aliot P. Recommandations de la Société Française de Cardiologie concernant l'électrophysiologie diagnostique et interventionnelle, la stimulation cardiaque permanente et la défibrillation automatique implantable. Arch Mal Coeur 1999 ; 92 : 243-51.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR(S) RETENU(S)

Chez les patients éligibles aux défibrillateurs cardiaques implantables (DAI) avec sonde endocavitaire, ces derniers constituent le traitement de référence dans les indications retenues. La sonde endocavitaire de défibrillation cardiaque est donc le compareur retenu dans cette indication.

Chez les patients contre-indiqués au DAI avec sonde endocavitaire en raison de l'absence d'accès veineux endocavitaire ou d'antécédents d'endocardite ou de septicémie, il n'existe pas d'alternative à l'implantation d'un défibrillateur cardiaque dans la prévention de la mortalité cardiaque par trouble du rythme ventriculaire dans les indications retenues pour ce type de dispositif.

06.2. NIVEAU(X) D'ASA

Les pathologies concernées mettent en jeu le pronostic vital mais seules certaines situations ne sont pas couvertes par les défibrillateurs conventionnels avec sonde endocavitaire dans les indications retenues.

Le système de défibrillation cardiaque implantable sous-cutanéé S-ICD (EMBLEM S-ICD ou EMBLEM MRI S-ICD) représentent une évolution technologique importante permettant de se passer de sonde endocavitaire. Néanmoins certaines limites techniques existent avec en particulier l'absence de possibilité de stimulation antitachycardique et antibradycardique.

En l'état actuel, les données disponibles ne permettent pas de comparer le système de défibrillation cardiaque sous-cutanéé S-ICD aux DAI conventionnels avec sonde endocavitaire. Aucune analyse spécifique n'a été publiée dans la population qui pourrait tirer le plus de bénéfice de cette technologie à savoir les patients avec une contre-indication à l'implantation de sondes endocavitaire et les patients jeunes avec une indication de DAI sur le long terme. En l'absence de suivi disponible à plus de 2 ans, le taux de chocs inappropriés, le profil de sécurité sur le long terme et l'autonomie réelle des batteries restent à confirmer. Les études ont évalués la performance du système de défibrillation cardiaque sous-cutanéé mais n'ont pas été conçues pour mesurer de bénéfice sur la mortalité.

Au total, la Commission souligne les limites des données disponibles avec ce DM dans les indications retenues. Toutefois, elle note que la mise à disposition de ce type de DM pourrait améliorer les conditions de prise en charge de certains patients.

La Commission s'est prononcée pour une ASA de niveau V (absence d'amélioration) dans les indications retenues :

- chez les patients éligibles au DAI avec sonde endocavitaire.

La Commission a octroyé une ASA de niveau IV (mineure) dans les indications retenues :

- chez les patients jeunes éligibles au DAI avec sonde endocavitaire, avec une indication de DAI sur le long terme ;

- chez les patients contre-indiqués au DAI avec sonde endocavitaire en raison de l'absence d'accès veineux endocavitaire ou d'antécédent d'endocardite ou de septicémie.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats finaux du registre EFFORTLESS et de l'étude randomisée PRAETORIAN.

L'évaluation de ces résultats pourra aboutir à la recommandation par la CNEDiMTS du maintien ou à la suppression de prise en charge de la sonde de défibrillation sous-cutanée EMBLEM MRI S-ICD.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

La population cible des défibrillateurs automatiques implantables a été estimée entre 12 600 et 18 900 patients par an dont 1/3 de DAI simple chambre, soit entre 4200 et 6300 patients¹⁹.

Un taux d'échec au screening de 7% a été retrouvé avec le système de défibrillation cardiaque sous-cutanée S-ICD, contre-indiquant l'implantation de ce dispositif pour entre 290 et 440 patients²⁰.

Entre 1 et 3% des patients avec une indication d'implantation de DAI conventionnel avec sonde endocavitaire seraient contre-indiqués en raison de l'absence d'accès veineux ou d'antécédents d'infection systémique. Entre 40 et 175 patients par an avec une contre-indication à l'implantation d'un DAI avec sonde endocavitaire seraient donc éligibles au système de défibrillation cardiaque sous-cutanée EMBLEM S-ICD ou EMBLEM MRI S-ICD.

Les maladies génétiques à haut risque de mort sont une étiologie rare avec moins de 5% des patients mais représentent en l'absence de traitement efficace connu une indication de DAI sur le long terme chez les patients diagnostiquées jeunes.

Selon les experts entre 15 et 30% des patients ne nécessiteraient pas de stimulation antibradycardique ou de stimulation antitachycardique et seraient potentiellement éligibles système de défibrillation cardiaque sous-cutanée EMBLEM S-ICD ou EMBLEM MRI S-ICD, en alternative au DAI avec sonde endocavitaire, soit entre 585 et 1 750 patients.

Au total, la population cible est comprise entre 600 et 1 900 patients par an.

¹⁹ Haute Autorité de Santé. Evaluation des défibrillateurs cardiaques automatiques implantables avec sonde(s) endocavitaire(s). Rapport d'évaluation technologique. Saint-Denis La Plaine : HAS; 2015 (en cours de publication).

²⁰ Olde Nordkamp LR, Warnars JL, Kooiman KM, de Groot JR, Rosenmöller BR, Wilde AA et al. Which patients are not suitable for a subcutaneous ICD: incidence and predictors of failed QRS-T-wave morphology screening. J Cardiovasc Electrophysiol. 2014 May;25(5):494-9. doi: 10.1111/jce.12343. Epub 2014 Jan 7.

ANNEXE I : conditions de réalisation d'un examen IRM « IMAGE READY»

BOSTON SCIENTIFIC recommande que pour un patient portant un système de défibrillation IMAGE READY, les IRM soient réalisées dans les conditions suivantes :

- Patient porteur d'un système S-ICD compatible IRM sous conditions IMAGE READY,
- Aucun autre dispositif implanté actif ou abandonné, composant ou accessoire n'est présent (tels que des adaptateurs de sonde, des rallonges, des sondes ou générateurs d'impulsions),
- Générateur d'impulsions en mode Protection IRM au cours de l'examen,
- Dès que le mode Protection IRM est programmé, le patient doit être sous surveillance continue par oxymétrie pulsée et électrocardiographie (ECG). S'assurer qu'un traitement relais est disponible (réanimation),
- Le patient est jugé cliniquement capable de se passer d'une protection contre les tachycardies tant que le générateur d'impulsions est en Mode Protection IRM,
- Patient en position de décubitus dorsal ou ventral uniquement,
- Température corporelle ou thermorégulation du patient normale au moment de l'examen,
- Au moins six (6) semaines se sont écoulées depuis l'implantation et/ou toute révision de l'électrode ou modification chirurgicale du système S-ICD IMAGE READY compatible IRM sous conditions,
- Aucune fracture de l'électrode ou problème d'intégrité du système générateur d'impulsions-électrode mis en évidence,
- Caractéristiques de fonctionnement de l'appareil IRM sont les suivantes :
 - Force de l'aimant de l'appareil d'IRM = 1,5 T uniquement.
 - Champ RF = environ 64 MHz.
 - Gradient spatial maximum = 30 T/m (3 000 G/cm).
 - Spécification de l'équipement IRM = horizontal, 1 H proton, scanners fermés uniquement.
 - Limites de fréquence d'absorption spécifique (FAS) pour l'intégralité de la session d'examen actif (mode de fonctionnement normal^a) :
 - Moyenne du corps entier, $\leq 2,0$ watts/kilogramme (W/kg)
 - Tête, $\leq 3,2$ W/Kg
 - Fréquence de balayage du gradient spécifié maximum ≤ 200 T/m/s par axe,
 - L'utilisation d'une bobine réception seule n'est pas limitée. Une bobine locale transmission seule ou transmission/réception peut être utilisée, mais ne doit pas être placée directement sur le système S-ICD ImageReady.

Les Bips peuvent être inutilisables après un examen par IRM. L'entrée en contact avec le champ magnétique puissant d'un appareil d'IRM peut entraîner une perte permanente du volume des Bips. Il ne peut pas être récupéré, même après avoir quitté l'environnement d'IRM et après avoir désactivé le Mode Protection IRM. Avant d'effectuer une IRM, le médecin et le patient doivent évaluer les avantages potentiels de la procédure par rapport aux risques que représente la perte des Bips. Il est vivement conseillé de suivre les patients sous LATITUDE NXT après un examen par IRM, si ce n'est pas déjà le cas. Sinon, un suivi hospitalier tous les trois mois est fortement recommandé pour contrôler les performances du dispositif.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

L'ensemble des conditions à respecter, des précautions à prendre, des évènements indésirables potentiels et le protocole de procédure de l'examen IRM sont décrits dans le guide technique IRM du fabricant