

**COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ**

AVIS DE LA CNEDiMTS

18 décembre 2018

Faisant suite à l'examen du 22/10/2018, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 06/11/2018

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 18/12/2018. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 18/12/2018.

CONCLUSIONS

REVEAL LINQ, moniteur cardiaque implantable

Demandeur : MEDTRONIC France S.A.S (France)

Fabricant : MEDTRONIC, INC. (Etats-Unis)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 5)

Indications retenues :	<p>Diagnostic étiologique des syncopes inexplicées récidivantes après une évaluation initiale clinique (anamnèse - examen physique dont la mesure de la pression artérielle couchée et debout - ECG 12 dérivations), selon les conditions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none">- pour des patients n'ayant pas de facteurs de haut risque de mort subite nécessitant une hospitalisation (existence d'une cardiopathie structurelle ou d'une coronaropathie, anomalies cliniques ou ECG suggérant une syncope rythmique, comorbidités importantes notamment anémie sévère et perturbations électrolytiques) et avec une forte probabilité de récidive pendant la durée de vie du dispositif ;- pour des patients à haut risque de mort subite quand le bilan complet initial incluant une exploration électrophysiologique n'a permis ni le diagnostic, ni l'initiation d'un traitement ;- pour des patients chez lesquels la cause réflexe de la syncope est probable ou certaine, avec épisodes fréquents et traumatiques pour lesquels sont discutés la pose d'un stimulateur cardiaque si une bradycardie sévère est enregistrée. <p>Diagnostic étiologique des accidents ischémiques cérébraux (chez les patients non contre-indiqués à un traitement préventif secondaire par anticoagulation efficace ou à l'occlusion de l'appendice auriculaire gauche),</p>
------------------------	--

	<p>sans qu'une source cardio-embolique ou un trouble de la coagulation n'ait pu être mis en évidence et lorsque les bilans suivants n'ont pas révélé d'étiologie :</p> <ul style="list-style-type: none"> – bilan vasculaire des artères intracrâniennes (IRM et angioIRM ou TDM et angioTDM) et extracrâniennes (echodoppler, angioscanner ou angioIRM des troncs supraaortiques) ; – bilan cardiaque : ECG 12 dérivations, monitoring ECG à la phase aigüe au minimum de 24 heures, échographie transthoracique et transoesophagienne (en l'absence de contre-indication) ou scanner cardiaque et holter de 24 h ; – bilan biologique à la recherche de troubles de la coagulation et/ou de l'hémostase (patients âgés de moins de 55 ans). <p>Tous ces critères doivent être vérifiés par une équipe multidisciplinaire <i>ad hoc</i> impliquant un neurologue neuro-vasculaire et un rythmologue.</p> <p>Le dispositif REVEAL LINQ n'est pas indiqué chez les patients appareillés d'un stimulateur cardiaque avec sonde auriculaire et dont la programmation est adaptée à la détection de la fibrillation auriculaire.</p>
<p>Service Attendu (SA) :</p>	<p>Diagnostic étiologique des syncopes</p> <ul style="list-style-type: none"> – Suffisant, en raison de : <ul style="list-style-type: none"> • l'intérêt du diagnostic de l'étiologie des syncopes inexplicées récidivantes, afin de permettre une prise en charge thérapeutique spécifique, • l'intérêt de santé publique au vu de la gravité des syncopes récidivantes, pouvant engager le pronostic vital. <p>Diagnostic étiologique des accidents ischémiques cérébraux</p> <ul style="list-style-type: none"> – Suffisant, en raison de : <ul style="list-style-type: none"> • l'intérêt de REVEAL LINQ dans le diagnostic étiologique des accidents ischémiques cérébraux cryptogéniques, • l'intérêt de santé publique au vu de la gravité des accidents ischémiques cérébraux.
<p>Comparateur retenu :</p>	<p>Ensemble des moniteurs cardiaques implantables actuellement inscrits à la LPPR</p>
<p>Amélioration du SA :</p>	<p>ASA de niveau IV</p>
<p>Type d'inscription :</p>	<p>Nom de marque</p>
<p>Durée d'inscription :</p>	<p>5 ans</p>

<p>Données analysées :</p>	<p>Par rapport à l'avis du 16/06/2015 de la Commission concernant le SYSTEME REVEAL LINQ, les données suivantes ont été prises en compte :</p> <p>Données non spécifiques</p> <ul style="list-style-type: none"> – Quatre recommandations de 2016 (Albers <i>et al.</i> 2016 et Kirchhof <i>et al.</i> 2016) et 2017 (Shen <i>et al.</i> 2017 et Mairesse <i>et al.</i> 2017) portant sur la place des moniteurs cardiaques implantables dans la stratégique du diagnostic étiologique des syncopes et des accidents ischémiques cérébraux. <p>Données spécifiques</p> <ul style="list-style-type: none"> – L'étude rétrospective Ziegler <i>et al.</i> 2017 (1247 patients) dont l'objectif était d'analyser le taux d'incidence et la durée d'épisodes de fibrillation atriale en vie réelle chez des patients implantés avec REVEAL LINQ ; – Rapport NICE de 2018 ; – L'étude prospective randomisée multicentrique Rogers <i>et al.</i> 2017 (525 patients) dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité de l'implantation du moniteur REVEAL LINQ en dehors de salles conventionnelles par rapport à l'implantation en salles conventionnelles (salle d'opération, salle d'électrophysiologie ou salle de cathétérisme) ; – L'étude prospective, observationnelle, bicentrique Nguyen <i>et al.</i> 2017 (46 patients) dont l'objectif était d'analyser les modalités d'implantation du moniteur REVEAL LINQ chez une population pédiatrique ; – L'étude en sous-groupe de l'étude LOOP - étude prospective, contrôlée, randomisée, multicentrique Diederichsen <i>et al.</i> 2017 (1420 patients) dont l'objectif était d'analyser les événements indésirables survenus après l'implantation du moniteur REVEAL LINQ selon deux environnements d'implantation (salle d'électrophysiologie ou de consultation externe) ; – L'étude prospective, observationnelle, non randomisée, monocentrique Wong <i>et al.</i> 2016 (178 patients) dont l'objectif était d'évaluer la faisabilité et la sécurité d'implantation de REVEAL LINQ selon deux environnements d'implantation (salle d'électrophysiologie ou d'intervention stérile) ; – L'étude interventionnelle, simple bras, multicentrique RIO 2 International 2016 (■ patients) dont l'objectif était d'évaluer la survenue d'événements indésirables associés à l'implantation du moniteur REVEAL LINQ en dehors d'un environnement conventionnel (salle opératoire, de cathétérisme ou d'électrophysiologie) ; – L'étude prospective, observationnelle, non randomisée, multicentrique Beinart <i>et al.</i> 2016 (375 patients) dont l'objectif était d'extraire les données en vie réelle sur l'utilisation d'antibiotiques lors de la procédure d'implantation de REVEAL LINQ et d'estimer le taux d'infection aigue lié à la procédure ; – L'étude Mittal <i>et al.</i> 2015 (273 patients) qui analyse les résultats de deux études prospectives non randomisées REVEAL LINQ Usability et REVEAL LINQ Registry dont l'objectif était d'évaluer les événements indésirables liés à la procédure d'implantation de REVEAL LINQ.
----------------------------	--

<p>Éléments conditionnant le SA :</p> <p>Spécifications techniques :</p>	<p>Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant</p>
--	--

Modalités de prescription et d'utilisation :	<p>L'implantation du moniteur cardiaque REVEAL LINQ doit être réalisée sous anesthésie locale en milieu hospitalier, en salle de cathétérisme, au bloc opératoire ou dans une salle réservée aux soins comme la pose de pansements ou la réalisation de petits gestes de chirurgie ou interventionnels. La prise en charge ne peut concerner qu'un seul dispositif REVEAL LINQ par patient. Celle-ci est associée à un assistant patient.</p>
	<p>Pour le diagnostic étiologique des accidents ischémiques cérébraux, la sélection des patients éligibles à la pose de REVEAL LINQ doit être réalisée par une équipe multidisciplinaire <i>ad hoc</i> impliquant un neurologue neuro-vasculaire et un rythmologue.</p>
Conditions du renouvellement :	<p>La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats de l'étude post-inscription telle qu'elle a déjà été demandée par la Commission dans son avis du 16/06/2015 concernant le SYSTEEME REVEAL LINQ.</p>
Population cible :	<p>Diagnostic étiologique des syncopes La population cible est comprise entre 3 000 et 12 000 patients par an.</p> <p>Diagnostic étiologique des accidents ischémiques cérébraux La population cible est comprise entre 5 400 et 10 800 patients par an.</p>

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

Descriptif	Référence
Moniteur cardiaque implantable REVEAL LINQ	LNQ11
Assistant patient	96000
Kit d'incision et d'insertion du REVEAL LINQ	LNQTOOL

01.2. CONDITIONNEMENT

Le conditionnement du moniteur cardiaque et du kit d'incision et d'insertion est unitaire et stérile. Le conditionnement de l'assistant patient est unitaire.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

Diagnostic étiologique des syncopes inexplicées récidivantes après une évaluation initiale clinique (anamnèse - examen physique dont la mesure de la pression artérielle couchée et debout - ECG 12 dérivations), selon les conditions suivantes :

- pour des patients n'ayant pas de facteurs de haut risque de mort subite nécessitant une hospitalisation (existence d'une cardiopathie structurelle ou d'une coronaropathie, anomalies cliniques ou ECG suggérant une syncope rythmique, comorbidités importantes notamment anémie sévère et perturbations électrolytiques) et avec une forte probabilité de récidive pendant la durée de vie du dispositif ;
- pour des patients à haut risque de mort subite quand le bilan complet initial incluant une exploration électrophysiologique n'a permis ni le diagnostic, ni l'initiation d'un traitement ;
- pour des patients chez lesquels la cause réflexe de la syncope est probable ou certaine, avec épisodes fréquents et traumatiques pour lesquels sont discutés la pose d'un stimulateur cardiaque si une bradycardie sévère est enregistrée.

Diagnostic étiologique des accidents ischémiques cérébraux (chez les patients non contre-indiqués à un traitement préventif secondaire par anticoagulation efficace ou à l'occlusion de l'appendice auriculaire gauche), sans qu'une source cardio-embolique ou un trouble de la coagulation n'ait pu être mis en évidence et lorsque les bilans suivants n'ont pas révélé d'étiologie :

- bilan vasculaire des artères intracrâniennes (IRM et angioIRM ou TDM et angioTDM) et extracrâniennes (echodoppler, angioscanner ou angioIRM des troncs supraaortiques) ;
- bilan cardiaque : ECG 12 dérivations, monitoring ECG à la phase aigüe au minimum de 24 heures, échographie transthoracique et transoesophagienne (en l'absence de contre-indication) ou scanner cardiaque et holter de 24 h ;
- bilan biologique à la recherche de troubles de la coagulation et/ou de l'hémostase (patients âgés de moins de 55 ans).

01.4. COMPARATEUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est l'ensemble des moniteurs cardiaques implantables actuellement inscrits à la LPPR.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Le moniteur REVEAL LINQ a été évalué pour la première fois par la commission en date du 16 juin 2015¹. La commission avait émis un avis favorable quant à son inscription dans les indications suivantes :

- 1. Le diagnostic étiologique des syncopes** inexpliquées récidivantes après une évaluation initiale clinique (anamnèse - examen physique dont la mesure de la pression artérielle couchée et debout - ECG 12 dérivations), selon les conditions suivantes :
 - pour des patients n'ayant pas de facteurs de haut risque de mort subite nécessitant une hospitalisation (existence d'une cardiopathie structurelle ou d'une coronaropathie, anomalies cliniques ou ECG suggérant une syncope rythmique, comorbidités importantes notamment anémie sévère et perturbations électrolytiques) et avec une forte probabilité de récidive pendant la durée de vie du dispositif ;
 - pour des patients à haut risque de mort subite quand le bilan complet initial incluant une exploration électrophysiologique n'a permis ni le diagnostic, ni l'initiation d'un traitement ;
 - pour des patients chez lesquels la cause réflexe de la syncope est probable ou certaine, avec épisodes fréquents et traumatiques pour lesquels sont discutés la pose d'un stimulateur cardiaque si une bradycardie sévère est enregistrée.
- 2. Le diagnostic étiologique des accidents ischémiques cérébraux** (chez les patients non contre-indiqués à un traitement préventif secondaire par anticoagulation efficace ou à l'occlusion de l'appendice auriculaire gauche), sans qu'une source cardio-embolique ou un trouble de la coagulation n'ait pu être mis en évidence et lorsque les bilans suivants n'ont pas révélé d'étiologie :
 - bilan vasculaire des artères intracrâniennes (IRM et angioIRM ou TDM et angioTDM) et extracrâniennes (echodoppler, angioscanner ou angioIRM des troncs supraaortiques) ;
 - bilan cardiaque : ECG 12 dérivations, monitoring ECG à la phase aigüe au minimum de 24 heures, échographie transthoracique et transoesophagienne (en l'absence de contre-indication) ou scanner cardiaque et holter de 24 h ;
 - bilan biologique à la recherche de troubles de la coagulation et/ou de l'hémostase (patients âgés de moins de 55 ans).

Tous ces critères doivent être vérifiés par une équipe multidisciplinaire *ad hoc* impliquant un neurologue neuro-vasculaire et un rythmologue.

Le système REVEAL LINQ n'est pas indiqué chez les patients appareillés d'un stimulateur cardiaque avec sonde auriculaire et dont la programmation est adaptée à la détection de la fibrillation auriculaire.

Les modalités de prescription et d'utilisation retenues par la commission étaient :

L'implantation du moniteur cardiaque doit être réalisée sous anesthésie locale en salle de cathétérisme ou au bloc opératoire. La prise en charge par patient ne peut concerner qu'un seul dispositif REVEAL LINQ associé à un assistant patient.

¹ Avis de la Commission du 16/06/2015 relatif au SYSTEME REVEAL LINQ, moniteur cardiaque implantable et télésurveillance. HAS ; 2015.

[https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP4799_REVEAL%20LINQ_16_juin_2015_\(4799\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP4799_REVEAL%20LINQ_16_juin_2015_(4799)_avis.pdf)

Pour le diagnostic étiologique des accidents ischémiques cérébraux, la sélection des patients éligibles à la pose de REVEAL LINQ doit être réalisée par une équipe multidisciplinaire *ad hoc* impliquant un neurologue neuro-vasculaire et un rythmologue.

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

DMIA, notification par TUV SUD Product Service GmbH (n°0123), Allemagne.

03.2. DESCRIPTION

Le dispositif REVEAL LINQ se compose de 3 principaux éléments :

1. Le moniteur cardiaque

Le moniteur cardiaque implantable est un dispositif programmable qui surveille en continu l'activité cardiaque d'un patient ainsi que d'autres paramètres physiologiques. Il détecte et enregistre automatiquement les arythmies du patient. Il peut également être activé par le patient pour enregistrer le rythme cardiaque au cours d'épisodes symptomatiques.

L'arythmie peut être classée en tant que :

- Tachyarythmie Ventriculaire (TV) ;
- Tachyarythmie Ventriculaire rapide ou fibrillation ventriculaire (TVR) ;
- Bradyarythmie ;
- Asystolie (pause) ;
- Fibrillation Atriale (FA) ou Tachyarythmie Atriale/Fibrillation Atriale (TA/FA).

Le dispositif enregistre d'autres données comme les fréquences cardiaques moyennes, la variabilité de la fréquence cardiaque et l'activité de la journée.

Le dispositif est implanté sous la peau au niveau du thorax. Deux électrodes placées sur le boîtier du dispositif détectent continuellement l'ECG sous-cutané du patient. Il peut être implanté pendant plusieurs mois ou plusieurs années (longévité de 3 ans).

Caractéristiques techniques :

- Volume : 1,2 cm³ ;
- Poids : 2,5 g ;
- Dimensions H x L x P : 44,8 mm x 7,2 mm x 4 mm ;
- Mémoire stockage : 57 min (30 min en activation par le patient* + 27 min en détection automatique) :
 - Option de segmentation du stockage des épisodes activés par le patient possible : 4 enregistrements de 7,5 min, 3 de 10 min ou 2 de 15 min

Le moniteur cardiaque implantable REVEAL LINQ est compatible avec la réalisation d'IRM à 1,5 et 3 Tesla.

Le moniteur cardiaque REVEAL LINQ est une évolution du moniteur REVEAL XT.

Les différences techniques entre ces deux moniteurs sont listées ci-dessous :

	REVEAL LINQ	REVEAL XT
Volume	1,2 cm ³	9 cm ³
Espacement entre électrodes	37,7 mm	40 mm
Durée de l'enregistrement	57 min	49,5 min
Longévité	3 ans	3 ans

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

2. Le programmateur

Le programmateur CARELINK associé au logiciel FullView (modèle SW026) permet au médecin de paramétrer le moniteur cardiaque pour qu'il détecte les arythmies.

Il permet également au médecin de visualiser, d'enregistrer ou d'imprimer les données enregistrées par le dispositif.

3. L'assistant patient

L'assistant patient (modèle 96000) est un appareil de télématie portatif qui permet au patient de déclencher l'enregistrement des données cardiaques pendant un épisode symptomatique ou immédiatement après.

Le dispositif REVEAL LINQ est compatible avec le système de télésurveillance CARELINK.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Le moniteur cardiaque implantable REVEAL LINQ est conçu pour déclencher, selon la programmation établie ou à la demande du patient, un enregistrement électrocardiographique.

03.4. ACTE ASSOCIE

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 54 consulté le 06/09/2018), l'acte associé à l'implantation d'un moniteur ECG est référencé sous le chapitre « Actes diagnostiques sur l'appareil circulatoire ».

DEQA001 Électrocardiographie avec implantation sous cutanée d'un dispositif d'enregistrement continu.

Phase 1 : implantation sous cutanée du dispositif

Phase 2 : interrogation du dispositif sous cutané d'enregistrement continu par télétransmission

Phase 3 : ablation du dispositif

Description de l'acte de pose de REVEAL LINQ :

L'implantation du REVEAL LINQ est sous-cutanée, généralement dans la partie thoracique gauche. Une anesthésie locale doit être réalisée. L'acte peut être réalisé chez les enfants, sans âge limite.

Si un site d'insertion facultatif est pris en considération, un mapping de surface est recommandé afin de déterminer si le site d'insertion offre une qualité de signal et une détection fiables de l'amplitude des ondes R.

L'implantation et l'explantation peuvent avoir lieu en ambulatoire, mais doivent être réalisée en milieu hospitalier, dans une salle réservée à la pose de pansements et/ou de petite chirurgie. Ces salles contiennent généralement le matériel nécessaire à l'implantation et à l'explantation d'un REVEAL LINQ : une paire de gants stériles, une blouse stérile, une charlotte, un masque, un champ stérile troué, un antiseptique, des compresses, le matériel pour fermer l'incision (fil de sutures, colle chirurgicale, trips adhésifs ou agrafes, ...).

Les précautions d'implantation à suivre en termes d'hygiène sont celles des bonnes pratiques. L'état médical de chaque patient permettra toutefois de juger si l'insertion sous-cutanée d'un dispositif peut être tolérée à long terme.

Les étapes générales pour l'implantation de REVEAL LINQ sont les suivantes :

Etape 1

L'incision (<1cm) est pratiquée sous anesthésie locale, à l'aide du kit d'incision, par le médecin.

Etape 2

Le moniteur cardiaque est inséré sous la peau à l'aide du kit d'insertion : l'outil forme la loge, est tourné à 180° par le médecin qui insère ensuite le REVEAL LINQ en poussant le manche.

Etape 3

Le kit d'insertion est retiré et l'incision fermée par le médecin à l'aide d'une ou deux sutures, d'une colle chirurgicale, de strips adhésifs ou d'agrafes.

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET DIAGNOSTIQUE, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. RAPPEL DE L'AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 16/06/2015, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant du SYSTEME REVEAL LINQ, avec une ASA de niveau V par rapport au moniteur cardiaque implantable REVEAL XT sur la base des éléments suivants :

- Une recommandation de *l'European Society of Cardiology* de 2013² portant sur la stimulation cardiaque et les thérapies de resynchronisation cardiaque.
- L'étude de cohorte rétrospective Drak-Hernández *et al.* 2013³ (109 patients) dont l'objectif était de comparer l'efficacité du suivi des patients ayant un moniteur cardiaque implantable REVEAL XT/DX par le système de télésurveillance CARELINK par rapport à un suivi conventionnel.
- L'étude prospective Furukawa T *et al.* 2011⁴ (47 patients) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et l'acceptabilité de la télésurveillance de patients ayant un moniteur cardiaque implanté pour l'évaluation de syncopes ou de palpitations inexpliquées.
- L'étude prospective multicentrique Norman *et al.* 2014⁵ (30 patients) dont l'objectif était d'évaluer l'utilisation clinique du moniteur cardiaque implantable REVEAL LINQ associé au système de télésurveillance CARELINK.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES NON SPECIFIQUES

Parmi les données non spécifiques fournies, 4 recommandations (Shen *et al.* 2017⁶, Albers *et al.* 2016⁷, Kirchhof *et al.* 2016⁸, Mairesse *et al.* 2017⁹) ont été retenues et 3 études n'ont pas été retenues :

² Brignole M *et al.* 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). Eur Heart J. 2013 Aug;34(29):2281-329

³ Drak-Hernández Y *et al.* Effectiveness and Safety of Remote Monitoring of Patients With an Implantable Loop Recorder. Rev Esp Cardiol. 2013;66(12):943-948

⁴ Furukawa T *et al.* Effectiveness of remote monitoring in the management of syncope and palpitations. Europace. 2011 Mar;13(3):431-7

⁵ Norman H *et al.* Reveal LINQ – Usability Study / Clinical Report. 2014

⁶ Shen WK *et al.* 2017 ACC/AHA/HRS guideline for the evaluation and management of patients with syncope : Executive summary. Heart Rhythm. 2017, 14, 8

⁷ Albers GW *et al.* Heart Rhythm Monitoring Strategies for Cryptogenic Stroke : 2015 Diagnostics and Monitoring Stroke Focus Group Report. Journal of the American Heart Association. 2016 1-11

⁸ Kirchhof P. *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal. 2016, 1-90

⁹ Mairesse GH *et al.* Screening for atrial f fibrillation : a European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardiaca y Electrofisiología (SOLAECE). Europace. 2017, 1-35

- Nolker *et al.* 2016¹⁰ et Hindricks *et al.* 2010¹¹ car il s'agit d'études non spécifiques au dispositif REVEAL LINQ évaluant l'algorithme de détection de la FA ;
- Brachmann *et al.* 2016¹² car cette étude, reprend les résultats de l'étude Sanna *et al.* 2014 déjà évaluée par la commission dans l'avis du 16/06/2015 spécifique à REVEAL XT modèle 9529.

Performance diagnostique

- **Diagnostic étiologique des syncopes**

Une recommandation *l'American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/Heart Rhythm Society (HRS)* publié en 2017 a été fournie par le demandeur (Shen *et al.* 2017⁶).

La méthode d'élaboration de cette recommandation repose sur une recherche de la bibliographique et l'opinion d'experts. Un comité indépendant composé de méthodologistes, épidémiologistes, professionnels de santé et biostatisticiens est chargé de la sélection des études selon leur niveau de preuve. Les auteurs ont conclu que : « *Le moniteur cardiaque implantable peut être utile pour évaluer les patients ambulatoires sélectionnés ayant une syncope dont l'étiologie cardiaque est suspectée. (IIa).* »

- **Diagnostic étiologique des accidents ischémiques cérébraux**

Trois recommandations ont été fournies par le demandeur (Albers *et al.* 2016⁷, Kirchhof *et al.* 2016⁸, Mairesse *et al.* 2017⁹).

D'après *l'American Heart Association/American Stroke Association* (Albers *et al.* 2016⁷), concernant l'évaluation des patients avec FA : « *Les moniteurs cardiaques implantables sont la méthode la plus sensible pour détecter les épisodes de FA peu fréquents. Ces systèmes détectent de manière automatique les FA et autres rythmes cardiaques anormaux tels que la bradycardie, l'asystolie et la tachycardie ventriculaire au cours de plusieurs mois voire années (3 ans).* »

Les dernières recommandations de la société savante *European Society of Cardiology (ESC)* (Kirchhof *et al.* 2016⁸) en collaboration avec les sociétés savantes *European Heart Rhythm Association (EHRA)*, *European Stroke Organisation (ESO)*, ainsi que celles de *EHRA*, *HRS*, *Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)* et *Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLAECE)* (Mairesse *et al.* 2017⁹) rappellent l'importance cruciale de dépister la FA chez les patients ayant eu un AVC et confirment ainsi le positionnement du moniteur cardiaque implantable dans la stratégie diagnostique (recommandation de classe IIa, niveau d'évidence B).

04.1.1.3. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Les données spécifiques fournies sont 1 rapport technologique du NICE¹³ et 13 études cliniques dont 4 qui n'ont pas été retenues :

- Kanters *et al.* 2016¹⁴ car il s'agit d'une étude médico-économique.
- Purerfellner *et al.* 2017¹⁵ et Passman *et al.* 2017¹⁶ car il s'agit d'études de validation d'un algorithme du moniteur REVEAL LINQ.

¹⁰ Nolker G *et al.* Performance of an Implantable Cardiac Monitor to Detect Atrial Fibrillation: Results of the DETECT AF Study. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2016. 27, 12, 1403–1410

¹¹ Hindricks G *et al.* Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation: results of the XPECT trial. *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.* 2010. 3, 2, 141–147

¹² Brachmann J *et al.* Uncovering atrial fibrillation beyond short-term monitoring in cryptogenic stroke patients : three year results from the cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation trial. *Etude CRYSTAL AF. Circ. Arrhythmia Electrophysiol.* 2016. 9, 1, 1-9

¹³ NICE advice, Medtech innovation briefing. REVEAL LINQ insertable cardiac monitor to detect atrial fibrillation after cryptogenic stroke. 2018. <https://www.nice.org.uk/advice/mib141>

¹⁴ Kanters TA *et al.* Cost comparison of two implantable cardiac monitors in two different settings : REVEAL XT in a catheterization laboratory versus Reveal LINQ in a procedure room. *Europace.* 2016. 18, 6, 919-924

¹⁵ Purerfellner H *et al.* Adapting detection sensitivity based on evidence of irregular sinus arrhythmia to improve atrial fibrillation detection in insertable cardiac monitors. *Europace.* 2017, 1-8

¹⁶ Passman RS *et al.* Development and validation of a dual sensing scheme to improve accuracy of bradycardia and pause detection in an insertable cardiac monitor. *Heart Rhythm.* 2017, 14, 7, 1016-1023

- Sanders *et al.* 2016¹⁷ car cette étude, évaluant la performance de REVEAL LINQ sans le nouvel algorithme, reprend l'étude REVEAL LINQ Usability déjà prise en compte dans l'étude de Mittal *et al.* 2015³¹.

1. Rapport NICE : Reveal LINQ insertable cardiac monitor to detect atrial fibrillation after cryptogenic stroke¹³

En 2018, le NICE a publié une communication intitulée Medtech innovation briefing sur le moniteur implantable REVEAL LINQ. La recherche bibliographique a été effectuée de manière à identifier les études de plus haut niveau de preuve disponibles au regard de l'efficacité clinique du dispositif. Les résumés de conférence, les essais cliniques dans une autre langue que l'anglais, les protocoles et les articles dont le résumé ou l'article en entier n'est pas accessible librement sur internet sont exclus de la sélection. Les essais contrôlés randomisés et les revues systématiques disponibles représentent le niveau de preuve le plus recherché dans un premier puis les autres types d'études sont analysés dans un second temps.

Les conclusions sur les aspects innovants étaient les suivantes :

- l'algorithme de détection de la FA a été développé pour réduire les détections de faux positifs,
- la petite taille du dispositif permet son implantation en dehors de salle de cathétérisme,
- la capacité de mémoire est suffisante pour établir le lien entre symptôme et rythme cardiaque,
- ce dispositif pourrait être ajouté aux méthodes standards dans la stratégie thérapeutique pour les patients qui, après un AVC cryptogénique, ont une FA non diagnostiquée après examen avec les méthodes standards. Il pourrait être utilisé pour remplacer l'utilisation répétée et sur du long terme d'un moniteur cardiaque externe.

Les incertitudes identifiées par le NICE concernent : le manque d'étude comparant REVEAL LINQ aux méthodes standards et l'extrapolation des données du moniteur implantable de précédente génération au moniteur REVEAL LINQ.

2. Etudes cliniques

Performance diagnostique

- **Diagnostic étiologique des syncopes**

Aucune étude clinique n'a été fournie.

- **Diagnostic étiologique des AVC**

Deux publications (Ziegler *et al.* 2015¹⁸ et 2017¹⁹) relatives à l'indication des accidents ischémiques cérébraux sans cause retrouvée ont été fournies. Ces deux publications se référaient à la même population de patients. Seule la publication de 2017 avec un suivi plus long (2 ans) a été analysée.

Ziegler et al. 2017¹⁹

Il s'agit d'une analyse rétrospective de la base de données DiscoveryLink totalisant 1247 patients implantés avec le moniteur REVEAL LINQ entre février et juillet 2014. Ces patients ont été suivis pendant 24 mois après insertion d'un moniteur cardiaque implantable afin de détecter la survenue de fibrillation atriale (FA) après un AVC cryptogénique.

L'objectif était d'analyser le taux d'incidence et la durée d'épisodes de FA dans une large population en vie réelle chez ces patients implantés avec REVEAL LINQ.

¹⁷ Sanders P *et al.* Performance of a new atrial fibrillation detection algorithm an a miniaturized insertable cardiac monitor : Results from the Reveal LINQ Usability Study. *Heart Rhythm.* 2016, 13, 1425-1430

¹⁸ Ziegler PD *et al.* Real-World Experience with Insertable Cardiac Monitors to Find Atrial Fibrillation in Cryptogenic Stroke. *Cerebrovasc Disc.* 2015;40:175-181

¹⁹ Ziegler PD *et al.* Long-term detection of atrial fibrillation with insertable cardiac monitors in a real-world cryptogenic stroke population. *International Journal of Cardiology.* 2017;175-179

Tous les épisodes de FA détectés (≥ 2 min) ont été évalués par un seul examinateur en aveugle.

Résultats

Caractéristiques des patients

La moyenne d'âge était de $65,3 \pm 13$ ans et 53% des patients inclus étaient des hommes.

Au total, 4183 épisodes de FA ont été détectés chez 238 patients avec une durée moyenne de suivi de 579 ± 222 jours, soit une médiane de 4 [2-14] épisodes de FA détectés par patient. Le délai médian jusqu'à détection de la FA était de 112 [35-293] jours.

- *Taux de détection de FA*

	30 jours	6 mois	12 mois	24 mois
Taux de détection de la FA	4,6%	12,2%	16,3%	21,5%

- *Taux de détection de FA à 24 mois selon la durée des épisodes*

Durée de détection des épisodes à 24 mois	≥ 2 min	≥ 6 min	≥ 30 min	≥ 60 min
Taux de détection de la FA	21,5%	19,4%	17,9%	16,2%

Commentaires :

Il s'agit d'une analyse rétrospective à partir d'une base de données. Les limites méthodologiques de cette étude sont : le caractère rétrospectif de l'étude, l'analyse de critères multiples (critère de jugement principal et secondaires non définis), peu de données sur les caractéristiques démographiques des patients.

Modalités environnementales d'implantation

Rogers et al. 2017²⁰

Il s'agit d'une étude prospective, randomisée, multicentrique, de non-infériorité en ouvert avec inclusion des patients de mars 2015 à janvier 2016 qui étaient éligibles à l'implantation de REVEAL LINQ (cf. étude détaillée en annexe).

L'objectif était de démontrer la non infériorité de l'implantation du moniteur REVEAL LINQ en environnement « in office » par rapport à un environnement « in hospital » en termes de survenue d'événements indésirable à 90 jours.

525 patients inclus dont 521 randomisés (4 ne répondait pas aux critères d'inclusion), parmi lesquels 482 patients ont été implantés avec le moniteur REVEAL LINQ :

- Groupe « In office » : 251 patients (244 patients analysés et 7 sorties d'étude) : patients implantés en dehors d'un hôpital, ni dans une salle d'opération ni dans un laboratoire d'électrophysiologie.
- Groupe « In hospital » : 231 patients (227 patients analysés et 4 sorties d'étude) : patients implantés dans un hôpital, dans une salle d'opération ou laboratoire de cathétérisme ou d'électrophysiologie.

²⁰ Rogers JD et al. In-office insertion of a miniaturized insertable cardiac monitor : Results from the Reveal LINQ In-Office 2 randomized study. Heart Rhythm. 2017;14, 2, 218-224

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

Le critère de jugement principal était la survenue d'événements indésirables pendant les 90 jours après insertion d'un moniteur REVEAL LINQ :

- Complications liées à la procédure d'insertion ou au dispositif REVEAL LINQ définies comme tout effet indésirable entraînant un décès, un dysfonctionnement significatif du dispositif ou une intervention invasive (par exemple, une administration intraveineuse de médicament) ;
- Echecs de la procédure d'insertion du dispositif.

Un échantillon de 476 patients évaluables avait été estimé pour assurer une puissance d'au moins 90% avec un alpha de 2,5% et une marge de non infériorité de 5%.

Résultats

Critère de jugement principal

Nombre d'événements indésirables associés à l'insertion à 90 jours après l'implantation n (%)

Analyse	« In office »	« In hospital »	Différence et significativité
Intention de traiter (ITT)	2/244 ¹ (0,8%)	2/227 ² (0,9%)	Différence = -0,1% ; IC 95% [-3,0% ; 2,9%] ; p _{non-infériorité} <0,001 ;
Traités en réalité (AT)	2/248 ³ (0,8%)	2/223 ³ (0,9%)	Différence = -0,1% ; IC 95% [-3,0% ; 2,9%] ; p _{non-infériorité} <0,001 ;

¹ 7 sujets exclus du groupe « In Office »: 2 pour causes de décès non corrélés à la procédure d'insertion de REVEAL LINQ et 5 pour sortie d'étude avant la date de suivi à 90 jours sans complication

² 4 patients exclus du groupe « In Hospital », tous pour sortie d'étude avant la date de suivi à 90 jours sans complication

³ 4 sujets randomisés dans le groupe « In hospital » ont en réalité été implantés en dehors d'un environnement hospitalier traditionnel et ont donc été inclus dans le groupe « In office ».

2 complications par groupe ont été reportées :

- une hémorragie au site d'incision par groupe,
- un dysfonctionnement (érosion) du dispositif par groupe.

Aucune infection n'a été relatée en lien avec REVEAL LINQ ou avec la procédure octroyée.

Commentaires :

Le nombre d'événements indésirables associés à l'implantation à 90 jours est de 2/244 (0,8%) dans le groupe de patients implantés en dehors d'un hôpital (ni dans une salle d'opération ni dans un laboratoire d'électrophysiologie) et de 2/227 (0,9%) dans le groupe de patients implantés dans un hôpital (dans une salle d'opération ou laboratoire de cathétérisme ou d'électrophysiologie) soit une différence de -0,1% (IC 95% [-3,0% ; 2,9%] ; p <0,001) en intention de traiter (ITT). Ce résultat est confirmé sur la population de patients traités en réalité (AT).

Néanmoins, le seuil de non infériorité n'a pas été justifié. De plus, d'après le protocole de l'étude, 476 sujets au total étaient estimés soit 238 sujets par bras. Dans le bras « In Hospital », seuls 227 patients ont été analysés en ITT.

Nguyen et al. 2017²¹

Il s'agit d'une étude prospective, observationnelle, bicentrique, évaluant les modalités d'implantation de REVEAL LINQ et de REVEAL XT chez une population pédiatrique (âge minimum : 8 ans).

²¹ Nguyen HH et al. Reveal LINQ Versus Reveal XT Implantable Loop Recorders : Intra- and Post-Procedural Comparison. J Pediatr. 2017 ;187 :290-4

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

Trente et un patients implantés avec REVEAL LINQ entre avril 2014 et octobre 2015 aux Etats-Unis ont été analysés.

Toutes les procédures ont été réalisées dans une salle de cathétérisme dans les 2 centres. Une fois les patients sédatés, les patients ont reçu une simple dose d'antibiotique avant insertion du REVEAL LINQ.

A titre informatif, cette étude rapporte les résultats d'une analyse rétrospective des modalités d'implantation de 15 patients ayant été implantés avec REVEAL XT. La période d'inclusion et les centres concernés ne sont pas renseignés.

Résultats

Caractéristiques des patients

	REVEAL LINQ (n=31)	REVEAL XT (n=15)
Age, année ([IQR]*)	14 [8-16]	10 [4,8-17]
Femmes, n(%)	17 (55%)	6 (40%)
Poids (kg) , ([IQR]*)	49,3 [29,6-63,4]	35,5 [18,9-56,4]
Indications principales n (%)		
Syncope/palpitations	18 (58%)	10 (67%)
Antécédents d'arythmie	7 (23%)	2 (13%)
Monitoring de la FA dans la cardiopathie congénitale / cardiomyopathie	2 (6%)	3 (20%)
Monitoring de la FA dans la canalopathie	4 (13%)	0 (0%)

*IQR = Ecart interquartile

Critères

	REVEAL LINQ (n=31) ([IQR]*)	REVEAL XT (n=15) ([IQR]*)
Durée (min) :		
intervention ²²	9 [7-11]	34 [20-50]
occupation de la salle ²³	38 [28-50]	81 [62-87]
récupération ²⁴	21 [10-29]	67 [45-71]
passé à l'hôpital ²⁵	214 [137-273]	264 [198-352]

*IQR = Ecart interquartile

Commentaires :

Il s'agit d'une étude exploratoire sur un petit effectif (<50 patients). La méthodologie de l'étude ne permet pas de comparer les résultats entre les groupes REVEAL LINQ et REVEAL XT.

Diederichsen et al. 2017²⁶

Il s'agit d'une analyse en sous-groupe de l'étude LOOP - étude prospective, contrôlée, randomisée, multicentrique concernant la prévention des AVC chez les personnes à risque utilisant les moniteurs cardiaques implantables pour détecter la fibrillation auriculaire (FA).

Cette analyse en sous-groupe totalise 1420 patients implantés avec REVEAL LINQ sur 4 centres hospitaliers qui sont suivis prospectivement avec une visite de suivi à l'hôpital prévue à 12 et 24 mois.

Deux groupes de patients ont été étudiés :

- Groupe « laboratoire d'électrophysiologie » (n=667),
- Groupe « salle de consultation externe » (n=753).

²² temps écoulé entre l'incision cutanée et le moment de l'habillage

²³ moment où le patient est entré dans la pièce jusqu'au moment où le patient a quitté la pièce

²⁴ temps écoulé entre l'incision et entre le moment d'être éveillé et complètement conscient

²⁵ temps écoulé entre l'admission initiale au laboratoire de cathétérisme et la sortie de l'hôpital

²⁶ Diederichsen SZ et al. Complications after implantation of a new-generation insertable cardiac monitor : Results from the LOOP study. International Journal of Cardiology. 2017 1-6

L'objectif était d'analyser les événements indésirables survenus après l'implantation de REVEAL LINQ en fonction des caractéristiques liées à la procédure d'implantation.

L'environnement d'implantation était laissé à la discrétion du centre d'étude.
La décision d'attribution d'un événement comme indésirable était prise par le médecin.

Résultats

Caractéristiques des patients et de la procédure d'insertion

Caractéristiques des patients	Total (n=1420)
Age (année)	74 ± 4,1
Homme (n, %)	762 (54%)
IMC (kg/m ²)	28 ± 4,6
Caractéristiques de la procédure d'insertion	
Environnement	
- Laboratoire d'électrophysiologie	667 (47%)
- Salle de consultation externe	753 (53%)
Antibioprophylaxie	
- Aucune	66 (4,6%)
- Orale	1342 (95%)
- intraveineux	12 (0,8%)
Repositionnement du dispositif	
- 0	1357 (96%)
- 1	28 (2,0%)
- ≥2	10 (0,7%)
- Inconnu	25 (1,8%)
Procédés de fermeture	
- Suture	107 (7,5%)
- Suture + strips	300 (21%)
- Strips	659 (46%)
- Colle chirurgicale + strips	305 (22%)
- Inconnu	50 (3,5%)

Complications liées aux caractéristiques de la procédure d'insertion

Événements indésirables (EI)	Salle d'électrophysiologie (n=667)	Salle de consultation externe (n=753)
EI sans explantation du dispositif	5 (0,7%)	10 (1,3%)
Douleur après implantation	2 (0,3%)	1 (0,1%)
Saignement mineur	2 (0,3%)	2 (0,3%)
Infection superficielle	1 (0,1%)	7 (0,9%)
EI avec explantation du dispositif	2 (0,3%)	7 (0,9%)
Douleur après implantation	1 (0,1%)	0 (0%)
Infection	0 (0%)	5 (0,7%)
Erosion de la loge	1 (0,1%)	2 (0,3%)
Total	7 (1%)	17 (2,2%)

Commentaires :

Il s'agit d'une analyse en sous-groupe sur les différents environnements d'implantation non prévue *a priori* dans les objectifs définis de l'étude LOOP. La méthodologie de cette étude ne garantit pas la comparabilité des groupes.

Wong et al. 2016²⁷

Il s'agit d'une étude prospective, observationnelle, non-randomisée, monocentrique réalisée dans un centre australien et totalisant 178 patients inclus entre octobre 2013 et octobre 2015. Les patients ont été suivis entre 3 à 4 semaines post-implantation puis tous les 3 à 6 mois selon le besoin clinique.

L'objectif était d'évaluer la faisabilité et la sécurité de l'implantation de REVEAL LINQ dans différents environnements :

- Groupe «laboratoire d'électrophysiologie» (n=80),
- Groupe «salle d'intervention stérile» (n=98).

L'environnement, le type et la voie d'administration des antibiotiques péri-procéduraux (céphazoline) ont été choisis selon les préférences des médecins et la disponibilité des salles au moment de la planification. Les équipements, protocoles de contrôle des infections et techniques d'implantation étaient essentiellement les mêmes entre les deux environnements. Les anticoagulants n'ont pas été arrêtés durant la procédure d'implantation.

Résultats

Les caractéristiques des patients sont rapportées dans le tableau ci-dessous :

Caractéristiques des patients	Laboratoire d'électrophysiologie (n=80)	Salle stérile (n=98)
Age (année)	62 ± 15	59 ± 14
Homme (n, %)	45 (56%)	57 (58%)
IMC (kg/m ²)	28 ± 6	29 ± 5
Diabète	13 (16%)	9 (9%)
Hypertension artérielle	49 (61%)	54 (54%)
Coronaropathie	8 (10%)	10 (10%)
Fumeur	24 (30%)	24 (24%)
Hyperlipidémie	36 (45%)	43 (43%)
AVC / AIT	3 (4%)	5 (5%)
FA	44 (55%)	58 (58%)
Indications d'implantation (n, %)		
Syncope	32 (40%)	28 (28%)
Pré-syncope	21 (26%)	12 (12%)
Monitoring de FA	15 (19%)	47 (47%)
Haut risque d'arythmie ventriculaire	5 (6%)	8 (8%)

AVC=Accident vasculaire cérébral ; AIT= Accident Ischémique Cérébral ; FA=Fibrillation auriculaire.

Les complications post-implantations sont rapportées dans le tableau ci-dessous :

Complications post-implantation	Laboratoire d'électrophysiologie (n=80)	Salle stérile (n=98)
Antibiotique en intraveineux	11 (14%)	1 (1%)
Complications (%)	2 (3%)	1 (1%)
Extrusion du dispositif	1	0
Infection superficielle	0	1
Infection de la loge nécessitant une explantation	1	0
Suivi (jours)	268 ± 164	296 ± 206

Commentaires :

Il s'agit d'une étude non randomisée, monocentrique avec de possibles biais de sélection (choix de la procédure d'implantation laissé à la discrétion des médecins implanteurs) et d'éventuels biais d'évaluation (analyse des évènements indésirables effectuée par les médecins implanteurs).

²⁷ Wong GR et al. Feasability and safety of Reveal LINQ insertion in a sterile procedure room versus electrophysiology laboratory. International Journal of Cardiology. 2016, 13-17

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

REVEAL LINQ In-Office 2 (RIO2) Study International, 2016 (Protocole²⁸ et rapport clinique²⁹)

Il s'agit d'une étude interventionnelle, simple bras, multicentrique totalisant [] patients. Cette étude internationale était réalisée sur [] centres en [] avec un suivi à 3 mois. L'objectif était d'évaluer la survenue d'événements indésirables associés à l'insertion du moniteur cardiaque REVEAL LINQ en dehors d'un environnement d'implantation traditionnel (salles opératoires, de cathétérisme ou laboratoire d'électrophysiologie), appelé « out of cath-lab ».

■ des ■ patients (■ patients sortis d'étude) ayant eu un suivi complet à 90 jours ont été évalués. L'environnement d'implantation appelé « out of cath lab » désignait tout environnement hospitalier autre qu'une salle d'opération, un laboratoire d'électrophysiologie ou de cathétérisme.

Résultats

Caractéristiques des patients

Age Group	Number of Patients
0-10	35
11-20	25
21-30	15
31-40	10
41-50	8
51-60	5
61-70	3
71-80	2
81-90	1
91-100	1
Total (n=)	100

Critère de jugement principal

Commentaires :

Cette étude a des limites méthodologiques : le caractère prospectif ou rétrospectif de cette étude n'est pas renseigné, la taille de l'échantillon prévue au protocole n'a pas été atteinte (au moins [redacted] sujets au total devaient être analysés sur le critère de jugement principal).

Le registre REVEAL LINQ : deux publications disponibles (Beinart et al. 2016³⁰ et Mittal et al. 2015³¹)

Beinart et al. 2016³⁰

Il s'agit d'une analyse intermédiaire du registre REVEAL LINQ (étude prospective, observationnelle, non-randomisée, multicentrique réalisée dans 14 centres des Etats-Unis). Les résultats sont rapportés pour 375 patients des 2 300 patients prévus d'inclure.

²⁸ Protocole Reveal LINQ In-Office 2 (RIO 2) Study International, Version 2, 22/05/2015

²⁹ Rapport final Reveal LINQ In-Office 2 (RIO 2) Study International, Version 1.0, 20/10/2016

³⁰ Beinart SC et al. Real-World Use of Prophylactic Antibiotics in Insertable Cardiac Monitor Procedures. PACE. 2016;39:837-842.

³¹ Mittal S et al. Safety Profile of a Miniaturized Insertable Cardiac Monitor : Results from Two Prospective Trials. PACE. 2015 38, 1464-1469

L'objectif de cette publication était d'extraire des données en vie réelle sur l'utilisation d'antibiotiques dans la procédure d'insertion des moniteurs cardiaques REVEAL LINQ. Deux groupes de patients ont été analysés :

- Groupe avec antibioprophylaxie (n=126 soit 33,6%),
- Groupe sans antibioprophylaxie (n=249 soit 66,4%).

Le choix de la procédure d'insertion était laissé à la discrétion du médecin implanteur.

Les infections aiguës liées à la procédure dans les 30 jours suivant l'insertion du moniteur ont été rapportées et définis par les investigateurs.

Résultats

Caractéristiques des patients	Sans Antibio- (n=249)	Avec Antibio-prophylaxie (n=126)
Age (années)	63,6 ± 15,3	62,1 ± 16,1
<i>Principales indications ICM n (%)</i>		
Syncope	71 (28,5)	49 (38,9)
Fibrillation atriale contrôlée	52 (20,9)	9 (7,1)
Palpitations	24 (9,6)	18 (14,3)
AVC cryptogénique	29 (11,6)	9 (7,1)
Fibrillation atriale suspectée	18 (7,2)	18 (14,3)
<i>Antibiotiques avant implantation</i>		
Oraux	0 (0)	20 (15,9)
Intraveineux	0	116 (92,1)
<i>Antibiotiques après implantation</i>		
Intraveineux	2 (0,8)	23 (18,3)
<i>Site de la procédure</i>		
Salle de cathétérisme ou laboratoire d'électrophysiologie	109 (43,8)	118 (93,7)
Salle propre	140 (56,2)	8 (6,3)

Critère

	Sans antibioprophylaxie (n=249)	Avec antibioprophylaxie (n=126)
Infections dans les 30 jours après insertion n (%), IC 95%	2 (0,8%) [0,1; 2,9%]	2 (1,6%) [0,2; 5,6%]
Type d'infection	2 infections non graves	1 infection non grave 1 infection grave ³² : drainage et douleur résolue par antibiothérapie voie orale + explantation du dispositif
Environnement d'implantation	Salle propre	Laboratoire de cathétérisme Laboratoire d'électrophysiologie

Commentaires :

L'interprétation des résultats de ce registre est limitée puisqu'il s'agit de résultats intermédiaires non prévus.

³² Défini comme « infection grave » conduisant à l'explantation du dispositif ou entraînaient la mort ou une détérioration grave de la santé, comme une maladie ou une blessure potentiellement mortelle, permanente, une altération de la fonction corporelle ou des dommages; ou conduisaient à une hospitalisation prolongée, médicale ou intervention chirurgicale

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

Mittal et al. 2015³¹

Cette étude rapporte les résultats relatifs aux événements indésirables liés à la procédure d'implantation de REVEAL LINQ de deux études prospectives non randomisées :

- **REVEAL LINQ Usability** : étude prospective, contrôlée, non-randomisée, multicentrique internationale sur 16 centres en Europe et Australie totalisant 151 patients.
- **REVEAL LINQ Registry** : registre multicentrique international sur 7 centres totalisant 122 patients.

Seuls les résultats de l'étude REVEAL LINQ Usability sont rapportés à travers cet avis étant donné que l'étude de REVEAL LINQ Registry inclut un effectif de patients plus faible du registre par rapport à l'étude Beinart *et al.* 2016 (détaillée précédemment).

La procédure d'insertion était effectuée en laboratoire d'électrophysiologie ou de cathétérisme, en salle opératoire ou en salle propre (un environnement fermé dans un hôpital répondant aux normes d'hygiènes).

La sédation du patient, l'administration d'anesthésiques par voie locale, la méthode de fermeture de la plaie, l'utilisation d'antibioprophylaxie péri-opératoire et la fixation du moniteur cardiaque REVEAL LINQ étaient laissés à la discrétion de l'opérateur.

Les événements indésirables se produisant dans le 1^{er} mois de suivi étaient classés par un comité consultatif et tous les événements indésirables liés à la procédure d'insertion reportés pendant le 1er mois étaient inclus dans ce rapport.

Résultats

Caractéristiques des patients et indications primaires pour le moniteur cardiaque implantable

	Usability (n=151)	Registry (n=122)
Age (année)	56,6 ± 12,1	61,0 ± 17,8
Homme (n, %)	101 (66,9%)	57 (46,7%)
Indications principales (n, %)		
Syncope	19 (12,6%)	63 (51,6%)
Palpitations	3 (2,0%)	5 (4,1%)
Tachycardie ventriculaire	0 (0,0%)	3 (2,5%)
Suspicion de FA	5 (3,3%)	17 (13,9%)
AVC cryptogénique	1 (0,7%)	6 (4,9%)
Monitoring d'une ablation de FA	104 (68,9%)	17 (13,9%)
Suivi de FA	19 (12,6%)	9 (7,4%)
Autres	1 (0,7%)	8 (6,6%)

FA=Fibrillation auriculaire ; AVC=Accident vasculaire cérébral

Critère

Etudes	Type d'évènements indésirables (EI)	EI	Taux d'EI (IC 95%)	EIG	Taux d'EIG (IC 95%)
Usability (n=151)	Douleur au site de l'insertion	3	2,0% (0,4% ; 5,7%)	1 [¥]	0,7% (0,0% ; 3,6%)
	Complication au site d'incision	1	0,7% (0,0% ; 3,6%)	0	0,0% (0,0% ; 2,4%)
	Saignement mineur	2	1,3% (0,2% ; 4,7%)	0	0,0% (0,0% ; 2,4%)
	Infection de la plaie	2 [§]	1,3% (0,2% ; 4,7%)	0	0,0% (0,0% ; 2,4%)

EIG = Evénements indésirables graves. [¥] : 1 douleur suivie une perforation et explantation spontanée du dispositif à travers le site d'insertion 13 jours après l'insertion, [§] : deux infections superficielles (insertion en salle de cathétérisme).

Commentaires :

Cette étude comporte de possibles biais de sélection (procédure d'insertion laissée à la discrétion du médecin). La durée de suivi est limitée à un mois après implantation.

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.4.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Les événements indésirables ont été rapportés pour chaque étude dans le paragraphe ci-dessous.

4.1.1.4.2. MATERIOVIGILANCE

Depuis l'obtention du marquage CE (novembre 2013) et jusqu'en juin 2017, les données de matériovigilance fournies par le demandeur rapportent 23 événements relatifs à REVEAL LINQ en Europe : 5 dysfonctionnements de l'interrogation du dispositif, 12 dysfonctionnements de la batterie, 3 dysfonctionnements de la détection du dispositif, et 3 dysfonctionnements du dispositif (réinitialisation).

04.1.1.5. DONNEES MANQUANTES

Des données sur l'évaluation des modifications thérapeutiques et de la survenue d'accidents vasculaires cérébraux/accidents ischémiques transitoires 3 ans après l'implantation du moniteur cardiaque de la gamme REVEAL en vie réelle restent manquantes.

Au total, par rapport à la précédente évaluation, quatre recommandations, un rapport technologique et dix-sept nouvelles études ont été fournies. Ces nouvelles données ne remettent pas en cause la place du moniteur cardiaque implantable REVEAL LINQ dans le diagnostic étiologique des syncopes et des accidents ischémiques cérébraux. Concernant les modalités d'implantation, le rapport technologique du NICE mentionne que la petite taille du dispositif permet son implantation en dehors de salle de cathétérisme. L'essai contrôlé randomisé de non infériorité rapporte que le nombre d'événements indésirables associés à l'implantation à 90 jours est de 2/244 (0,8%) dans le groupe de patients implantés en dehors d'un hôpital (ni dans une salle d'opération ni dans un laboratoire d'électrophysiologie) et de 2/227 (0,9%) dans le groupe de patients implantés dans un hôpital (dans une salle d'opération ou laboratoire de cathétérisme ou d'électrophysiologie) soit une différence de -0,1% (IC 95% [-3,0% ; 2,9%] ; p <0,001) en intention de traiter (ITT). Ce résultat est confirmé sur la population de patients traités en réalité (AT).

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE DIAGNOSTIQUE

Diagnostic étiologique des syncopes

Le diagnostic de l'étiologie d'une syncope récidivante inexpliquée est difficile. Il requiert un examen clinique initial avec notamment la recherche d'une hypotension orthostatique mais implique également le recours à de nombreux examens complémentaires visant à dépister une éventuelle anomalie cardiaque tels que l'électrocardiogramme à 12 dérivations, l'échocardiographie, massage du sinus carotidien, le test d'inclinaison, les explorations électrophysiologiques ou encore le monitoring électrocardiographique.

L'intérêt du moniteur ECG implantable est de corrélérer la récidive d'une syncope avec l'électrocardiogramme.

Les recommandations européennes publiées en 2009^{33, 34}, en matière de diagnostic étiologique des syncopes récidivantes inexpliquées préconisent les moniteurs ECG

³³ Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope; European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA); Heart Failure Association (HFA); Heart Rhythm Society (HRS), Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB, Deharo JC, Gajek J, Gjesdal K, Krahn A, Massin M, Pepi M, Pezawas T, Ruiz Granell R, Sarasin F, Ungar A, van Dijk JG, Walma EP, Wieling W. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). Eur Heart J. 2009;30:2631-71.

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

implantables en phase précoce d'évaluation, chez des patients n'ayant pas de haut risque de mort subite cardiaque nécessitant une hospitalisation immédiate ou une évaluation approfondie, et ayant une forte probabilité de récidive sur la durée du dispositif. Elles les recommandent également chez les patients à haut risque de mort subite lorsque l'évaluation cardiaque complète n'a permis ni le diagnostic, ni l'initiation d'un traitement.

Cela rejoint la recommandation adoptée en 2006 par *l'American Heart Association*³⁵ préconisant de recourir à l'implantation d'un moniteur ECG avant d'autres explorations chez les patients sujets à des syncopes récidivantes, dès lors que les diagnostics d'hypotension orthostatique, de syncope vasovagale et de cardiopathie ont pu être écartés.

En 2010, le NICE a publié des recommandations sur le diagnostic et la prise en charge des patients âgés de 16 ans et plus ayant subi une perte transitoire de conscience. Il recommande que les personnes avec perte de connaissance brèves avec une cause cardiaque suspectée, d'épisodes peu fréquents (toutes les 1-2 semaines ou moins) et les patients avec syncope inexpliquée, se voient proposer un moniteur cardiaque implantable³⁶. En 2013, l'ESC et l'EHRA², ont préconisé de recourir aux moniteurs cardiaques implantables pour le diagnostic étiologique de syncopes pouvant être causé par une bradycardie.

Diagnostic étiologique des accidents ischémiques cérébraux

D'après les recommandations de la Haute Autorité de Santé³⁷ et de *l'American Heart Association (AHA)/American Stroke Association (ASA)*³⁸, les patients ayant eu un Accident vasculaire cérébral (AVC) nécessitent la réalisation des bilans suivants à la recherche d'une cause vasculaire ou cardiaque :

- bilan vasculaire des artères intracrâniennes (IRM et angiIRM ou TDM et angioTDM) et extracrâniennes (echodoppler, angioscanner ou angiIRM des troncs supra aortiques) à la recherche de lésions athéromateuses ou d'une dissection ;
- bilan cardiaque : ECG 12 dérivations, un monitoring ECG à la phase aigüe au minimum de 24 heures et échographie transthoracique. Un holter de 24 h en cas de suspicion d'une origine cardiaque ;
- bilan biologique à la recherche de troubles de la coagulation et/ou hémostase (pour les patients âgés de moins de 55 ans).

Si le patient était appareillé d'un stimulateur cardiaque lors de la survenue de l'AVC, le stimulateur est interrogé.

Lorsque les bilans précédemment cités n'ont pas révélés d'étiologie, l'AVC est considéré cryptogénique.

La FA silencieuse ou asymptomatique est une cause majeure d'AVC. Reconnaissant la FA comme une cause majeure d'AVC, *l'American Heart Association (AHA)* et *l'American Stroke Association* recommandent chez les patients ayant eu un AVC ou un AIT sans cause

³⁴ Task Force members, Brignole M, Vardas P, Hoffman E, Hu kuri H, Moya A, Ricci R, Su ke N, Wieling W; EHRA Scientific Documents Committee, Auricchio A, Lip GY, Almendral J, Kirchhof P, Aliot E, Gasparini M, Braunschweig F; Document Reviewers, Lip GY, Almendral J, Kirchhof P, Botto GL; EHRA Scientific Documents Committee. Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders. *Europace*. 2009;11:671-87.

³⁵ Strickberger et al., AHA/ACCF scientific statement on the evaluation of syncope: from the American Heart Association Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, Cardiovascular Disease in the Young, and Stroke, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and the American College of Cardiology Foundation In Collaboration With the Heart Rhythm Society, *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:473-84

³⁶ Westby M et al., Transient Loss of Consciousness ('Blackouts') Management in Adults and Young People National Clinical Guideline Centre for Acute and Chronic Conditions (UK). London: Royal College of Physicians (UK); 2010.

³⁷ Haute Autorité de Santé. Accident vasculaire cérébral : prise en charge précoce (alerte, phase préhospitalière, phase hospitalière initiale, indications de la thrombolyse) 2009. Disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/avc_prise_en_charge_premiere_-recommandations.pdf. Consulté le 1 Avril 2015.

³⁸ Jauch EC et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013 Mar;44(3):870-947.

retrouvée, un suivi prolongé du rythme (environ 30 jours) dans les 6 mois suivant l'évènement pour rechercher une FA (recommandation de Classe IIa, niveau d'évidence C)³⁹.

La détection d'une FA est déterminante dans la prévention secondaire d'un AVC. L'enregistrement d'un épisode de FA permet de définir l'origine cardio-embolique de l'AVC. Le traitement est alors adapté avec l'introduction d'un traitement anticoagulant oral et l'arrêt du traitement antiagrégant plaquettaire. La HAS recommande l'instauration d'un traitement anticoagulant oral chez les patients ayant présenté un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire (AIT) associé à une fibrillation auriculaire non valvulaire, paroxystique ou permanente (recommandation de grade A)⁴⁰.

Au vu des données, la Commission estime que REVEAL LINQ a un intérêt dans le:

1. **Diagnostic étiologique des syncopes inexplicées récidivantes** après une évaluation initiale clinique (anamnèse - examen physique dont la mesure de la pression artérielle couchée et debout - ECG 12 dérivations), selon les conditions suivantes :
 - pour des patients n'ayant pas de facteurs de haut risque de mort subite nécessitant une hospitalisation (existence d'une cardiopathie structurelle ou d'une coronaropathie, anomalies cliniques ou ECG suggérant un syncope rythmique, comorbidités importantes notamment anémie sévère et perturbations électrolytiques) et avec une forte probabilité de récidive pendant la durée de vie du dispositif ;
 - pour des patients à haut risque de mort subite quand le bilan complet initial incluant une exploration électrophysiologique n'a permis ni le diagnostic, ni l'initiation d'un traitement ;
 - pour des patients chez lesquels la cause réflexe de la syncope est probable ou certaine, avec épisodes fréquents et traumatiques pour lesquels sont discutés la pose d'un stimulateur cardiaque si une bradycardie sévère est enregistrée.
2. **Diagnostic étiologique des accidents ischémiques cérébraux** (chez les patients non contre-indiqués à un traitement préventif secondaire par anticoagulation efficace ou à l'occlusion de l'appendice auriculaire gauche), sans qu'une source cardio-embolique ou un trouble de la coagulation n'ait pu être mis en évidence et lorsque les bilans suivants n'ont pas révélé d'étiologie:
 - bilan vasculaire des artères intracrâniennes (IRM et angioIRM ou TDM et angioTDM) et extracrâniennes (echodoppler, angioscanner ou angioIRM des troncs supraaortiques) ;
 - bilan cardiaque : ECG 12 dérivations, monitoring ECG à la phase aigüe au minimum de 24 heures, échographie transthoracique et transoesophagienne (en l'absence de contre-indication) ou scanner cardiaque et holter de 24 h ;
 - bilan biologique à la recherche de troubles de la coagulation et/ou de l'hémostase (patients âgés de moins de 55 ans).

Tous ces critères doivent être vérifiés par une équipe multidisciplinaire ad hoc impliquant un neurologue neuro-vasculaire et un rythmologue.

³⁹ Kernan WN et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2014 Jul;45(7):2160-236.

⁴⁰ Haute Autorité de Santé. prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire. 2014. Disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/avc_recommandation_2014-09-25_13-08-18_537.pdf [consulté le 24/10/2018]

Le dispositif REVEAL LINQ n'est pas indiqué chez les patients appareillés d'un stimulateur cardiaque avec sonde auriculaire et dont la programmation est adaptée à la détection de la fibrillation auriculaire.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données disponibles, l'intérêt de REVEAL LINQ est établi dans le diagnostic étiologique des :

- syncopes inexplicées récidivantes après évaluation clinique initiale dans les conditions énoncées ci-avant ;
- accidents ischémiques cérébraux cryptogéniques après évaluation clinique initiale dans les conditions énoncées ci-avant.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Diagnostic étiologique des syncopes

Selon les recommandations européennes de 2009³³, le diagnostic de syncope est retenue en cas de 1) perte de connaissance totale, 2) transitoire, de durée brève, spontanément résolutive avec retour à un état de conscience normal, 3) sans cause traumatique et 4) après avoir éliminé une épilepsie, une cause psychogénique et autres causes rares.

La gravité de la pathologie tient au risque de récidive qui peut être associé à une mort subite. Dans 20 à 30% des récidives, la syncope est d'origine rythmique, d'allure brutale et s'accompagne de traumatismes⁴¹.

La survenue de syncopes récidivantes inexplicées est à l'origine d'une dégradation marquée de la qualité de vie et peut mettre en jeu le pronostic vital du patient.

Diagnostic étiologique des accidents ischémiques cérébraux

L'accident ischémique cérébral est à l'origine d'une dégradation marquée de la qualité de vie et peut mettre en jeu le pronostic vital du patient. C'est la première cause de handicap acquis de l'adulte, la deuxième cause de démence et la troisième cause de mortalité en France^{42,43}.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Diagnostic étiologique des syncopes

Selon une française prospective publiée, la syncope est un problème médical fréquent responsable de 1,21% des hospitalisations⁴¹. L'incidence de la survenue d'une première syncope est de 6,2/1000 patients/an. L'incidence augmente rapidement après 70 ans. Entre 70 et 79 ans, elle est de 11/1000 patients/an et s'élève à 17/1000 patients/an pour les patients de plus de 80 ans³³.

Diagnostic étiologique des accidents ischémiques cérébraux

L'analyse des données du registre Dijonnais des AVC de 1985 à 2004 a montré une stagnation des taux d'incidence annuelle des AVC (taux standardisé par rapport à la population française) en partie liée à la plus grande sensibilité des moyens diagnostiques

⁴¹ Blanc *et al.* Prospective evaluation and outcome of patients admitted for syncope over a 1 year period. Eur Heart J. 2002;23:815-820.

⁴² Ministère de la Santé et des Sports, Fery-Lemonnier E. La prévention et la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en France. Rapport à Madame la ministère de la santé et des sports. Paris : La documentation Française ; 2009. Disponible sur http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/AVC_-_rapport_final_-_vf.pdf (consulté le 9 mars 2013).

⁴³ Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques, Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. L'état de santé de la population – Rapport 2009-2010. Paris : La documentation Française ; 2010.

(CT-scanner, IRM) et aux évolutions nosologiques ; ce taux était de 1,36/1000 patients/an (tous âges et sexes confondus) entre 2000 et 2004^{40,44}.

Le taux d'incidence était plus élevé chez les hommes que chez les femmes (respectivement 166 et 115/100 000/an) et chez les sujets de plus de 85 ans que chez ceux de moins de 85 ans (respectivement 9997 et 1115/100 000/an). L'âge moyen de survenue de l'AVC a reculé entre 1985 et 2004 : en 2004, il était de 71,1 ans chez l'homme (vs 66 ans en 1985) et de 75,6 ans chez la femme (vs 67,9 ans en 1985)^{40,44}.

Dans 20 à 40 % des cas, l'étiologie de l'AVC est inconnue^{45,46,47}. Parmi ces AVC sans cause retrouvée, on estime que 30 % sont dus à une FA.

04.2.3. IMPACT

Dans ce contexte, le dispositif REVEAL LINQ répond à un besoin diagnostique couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité des syncopes inexplicquées et des accidents ischémiques cérébraux, le dispositif REVEAL LINQ a un intérêt de santé publique.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu du moniteur REVEAL LINQ est suffisant pour l'inscription 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 :

1. Diagnostic étiologique des syncopes inexplicquées récidivantes après une évaluation initiale clinique (anamnèse - examen physique dont la mesure de la pression artérielle couchée et debout - ECG 12 dérivations), selon les conditions suivantes :

- pour des patients n'ayant pas de facteurs de haut risque de mort subite nécessitant une hospitalisation (existence d'une cardiopathie structurelle ou d'une coronaropathie, anomalies cliniques ou ECG suggérant un syncope rythmique, comorbidités importantes notamment anémie sévère et perturbations électrolytiques) et avec une forte probabilité de récidive pendant la durée de vie du dispositif ;

- pour des patients à haut risque de mort subite quand le bilan complet initial incluant une exploration électrophysiologique n'a permis ni le diagnostic, ni l'initiation d'un traitement ;

- pour des patients chez lesquels la cause réflexe de la syncope est probable ou certaine, avec épisodes fréquents et traumatiques pour lesquels sont discutés la pose d'un stimulateur cardiaque si une bradycardie sévère est enregistrée.

2. Diagnostic étiologique des accidents ischémiques cérébraux (chez les patients non contre-indiqués à un traitement préventif secondaire par anticoagulation efficace ou à l'occlusion de l'appendice auriculaire gauche), sans qu'une source cardio-embolique ou un trouble de la coagulation n'ait pu être mis en évidence et lorsque les bilans suivants n'ont pas révélé d'étiologie :

⁴⁴ Béjot Y et al. Les apports du registre d'Yonnais des accidents vasculaires cérébraux en 20 ans d'activité. Rev Neurol 2008 ; 164(2) :138-47.

⁴⁵ Schulz UG et al. Differences in vascular risk factors between etiological subtypes of ischemic stroke: importance of population-based studies. Stroke. 2003 Aug;34(8):2050-9.

⁴⁶ Grau AJ et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. Stroke. 2001 Nov;32(11):2559-66

⁴⁷ Kolominsky-Rabas PL et al. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. Stroke. 2001 Dec 1;32(12):2735-40.

- bilan vasculaire des artères intracrâniennes (IRM et angioIRM ou TDM et angioTDM) et extracrâniennes (echodoppler, angioscanner ou angioIRM des troncs supraaortiques) ;

- bilan cardiaque : ECG 12 dérivations, monitoring ECG à la phase aigüe au minimum de 24 heures, échographie transthoracique et transoesophagienne (en l'absence de contre-indication) ou scanner cardiaque et holter de 24 h ;

- bilan biologique à la recherche de troubles de la coagulation et/ou de l'hémostase (patients âgés de moins de 55 ans).

Tous ces critères doivent être vérifiés par une équipe multidisciplinaire *ad hoc* impliquant un neurologue neuro-vasculaire et un rythmologue.

Le dispositif REVEAL LINQ n'est pas indiqué chez les patients appareillés d'un stimulateur cardiaque avec sonde auriculaire et dont la programmation est adaptée à la détection de la fibrillation auriculaire.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

L'implantation du moniteur cardiaque REVEAL LINQ doit être réalisée sous anesthésie locale en milieu hospitalier, en salle de cathétérisme, au bloc opératoire ou dans une salle réservée aux soins comme la pose de pansements ou la réalisation de petits gestes de chirurgie ou interventionnels. La prise en charge ne peut concerner qu'un seul dispositif REVEAL LINQ par patient. Celle-ci est associée à un assistant patient.

Pour le diagnostic étiologique des accidents ischémiques cérébraux, la sélection des patients éligibles à la pose de REVEAL LINQ doit être réalisée par une équipe multidisciplinaire *ad hoc* impliquant un neurologue neuro-vasculaire et un rythmologue.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARATEUR RETENU

Le comparateur retenu est l'ensemble des moniteurs cardiaques implantables actuellement inscrits à la LPPR au regard des indications superposables entre ces dispositifs médicaux et REVEAL LINQ.

Comparateur : ensemble des moniteurs cardiaques implantables actuellement inscrits à la LPPR.

06.2. NIVEAU D'ASA

Les données fournies montrent la non infériorité de l'implantation de REVEAL LINQ en dehors des salles conventionnelles par rapport à l'implantation conventionnelle (salle opératoire, salle d'électrophysiologie ou de cathétérisme) en termes d'événements indésirables. La commission souligne l'intérêt potentiel de l'implantation du moniteur REVEAL LINQ dans une salle réservée aux soins comme la pose de pansements ou la réalisation de petits gestes de chirurgie ou interventionnels.

La Commission s'est prononcée pour une amélioration mineure du service attendu (ASA IV) par rapport à l'ensemble des moniteurs cardiaques implantables actuellement inscrits à la LPPR.

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 de l'étude post-inscription telle qu'elle a déjà été demandée par la Commission dans son avis du 16/06/2015 concernant le SYSTEME REVEAL LINQ.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

Diagnostic étiologique des syncopes

La population cible est celle des patients atteints de syncopes inexplicquées récidivantes.

Deux sources de données épidémiologiques sont disponibles :

- D'une part, le nombre de séjours au cours desquels un diagnostic de « syncope ou de collapsus » (diagnostic principal codé R55 selon la classification internationale des maladies, CIM-10) a été posé en 2011 s'élève à 56 173.
- D'autre part, la syncope représente, d'après les données épidémiologiques issues de l'étude Française Blanc JJ et al.⁴¹, environ 1,21% des admissions aux urgences des hôpitaux. En France métropolitaine et dans les DOM, les urgences ont accueilli 17,5 millions de passages en 2010⁴⁸, soit environ 212 000 admissions pour syncope par an.

De plus, en population générale, 37% des syncopes n'ont aucun diagnostic étiologique⁴⁹. Enfin, chez des patients suivis après hospitalisation, la syncope inexplicquée récidive à 18 mois dans 15% des cas⁵⁰.

Au total, la population cible du moniteur cardiaque implantable peut être estimée comme suit :

Estimation basse : 56 173 séjours avec diagnostic de « syncope ou de collapsus » x 37 % de syncopes inexplicquées x 15% de récidives ≈ 3 120

Estimation haute : 212 000 admissions aux urgences pour syncope par an x 37% de syncopes inexplicquées x 15% de récidives ≈ 11 770

La population cible de REVEAL LINQ est comprise entre 3 000 et 12 000 patients par an.

Diagnostic étiologique des accidents ischémiques cérébraux

En France, l'incidence annuelle des AVC a été estimée entre 2000 et 2004 de ce taux était de 1,36/1000 patients/an⁴⁴, ce qui représente 90 000 nouveaux cas chaque année.

⁴⁸ Drees, Le panorama des établissements de santé. Édition 2012. <http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/etabsante2012.pdf>

⁴⁹ Soteriades ES et al. Incidence and prognosis of syncope. N Engl J Med. 2002;347:878-85

⁵⁰ Sarasin FP et al. Prospective evaluation of patients with syncope: a population-based study. Am J Med. 2001;111:177-84

Dans 20 à 40% des cas, l'étiologie de l'AVC est inconnue^{45,46,47}. Parmi ces AVC sans cause retrouvée, on estime que 30% d'entre eux resteront sans cause retrouvée après les bilans vasculaire, cardiaque et biologique complets.

La population cible de REVEAL LINQ est comprise entre 5 400 et 10 800 patients par an.

ANNEXE Données cliniques

Référence	Etude Rogers et al. 2017 JD. Rogers, P. Sanders, C. Piorkowski, M. Rizwan Sohail, R. Anand, K. Crossen, FS. Khairallah, RE. Kaplon, K. Stromberg, RC. Kowal. In-office insertion of a miniaturized insertable cardiac monitor: Results from the Reveal LINQ In-Office 2 randomized study. Heart Rhythm Society 2016 . <i>Hear. Rhythm</i> , vol. 14, no. 2, pp. 218–224, 2017.
Type de l'étude	Etude prospective contrôlée randomisée de non-infériorité
Date et durée de l'étude	Mars 2015 à Mai 2016 (durée de 14 mois : 11 mois d'inclusion + 3 mois de suivi)
Objectif de l'étude	Evaluer l'implantation du moniteur REVEAL LINQ en dehors de salles opératoires de l'hôpital, laboratoires d'électrophysiologies ou de salles de cathétérisme (groupe « In Office ») par rapport à la procédure classique réalisée en salle opératoire (groupe « In Hospital ») en termes de taux d'événements indésirables associé à l'implantation du REVEAL LINQ.
METHODE	
Critères de sélection	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Indication à l'insertion d'un moniteur cardiaque REVEAL LINQ pour surveillance des arythmies. - Age \geq 18 ans. - Accord pour subir une procédure d'insertion d'un moniteur cardiaque avec une anesthésie locale seulement et en dehors de la salle de cathétérisme, du bloc opératoire ou d'un laboratoire d'électrophysiologie. <p>Principaux critères de non inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anatomie thoracique inhabituelle ou cicatrices sur le site de l'implant qui peut entraîner un échec de la procédure d'implantation. - Faible fonction immunitaire ou risque élevé d'infection laissé à la discréTION du médecin. - Traitement actuel avec des agents immunosupresseurs ou utilisation chronique de corticoïdes - Patient hémodialysé. - Tumeur maligne active ou antécédent de chimiothérapie ou de radiothérapie. - Infection récente (< 30 jours) y compris infection active, non limitée aux pneumopathies, aux infections des voies urinaires, aux cellulites ou aux bactériémies. - Patient ayant subi une chirurgie majeure (au cours des 6 derniers mois). - Patient ayant subi une intervention avec un accès central veineux ou intra-arterielle dans les 3 mois ou pendant la durée de l'étude. - Antécédents d'infection chirurgicale, d'infection du dispositif prothétique, ou d'infection endovasculaire, y compris endocardite, au cours des 12 derniers mois. - Présence d'un orifice veineux central, fistule atrio-veineuse ou valve prothétique. - Patient dans la capacité de subir une sédation consciente ou modérée pour recevoir le moniteur cardiaque. - Patient déjà implanté avec un enregistreur à boucle. - Patient implanté ou indiqué pour l'implantation d'un stimulateur cardiaque, un défibrillateur implantable cardiaque ou un dispositif de thérapie de resynchronisation cardiaque.
Cadre et lieu de l'étude	Etude multicentrique sur 26 centres aux Etats-Unis
Produits étudiés	REVEAL LINQ
Environnement étudié	<p>Deux environnements d'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> - « In office » : définit comme une salle d'examen en dehors de l'hôpital. - « In hospital »: définit comme une salle opératoire ou salle de cathétérisme ou laboratoire d'électrophysiologie, à l'hôpital.

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

Procédure d'insertion	<ul style="list-style-type: none"> - procédure d'insertion du REVEAL LINQ par des médecins ayant une première expérience dans l'implantation de ce moniteur. - insertion du dispositif avec le kit d'insertion. - Au minimum, tous les médecins devaient également utiliser un antiseptique chirurgical pour les mains avant la procédure, porter des gants stériles, une blouse et un masque, pendant que tous les patients devaient être drapés ou porter un masque. - La sédation n'était pas autorisée. L'utilisation d'antibioprophylaxie, d'anesthésie locale et de médicaments anxiolytiques était laissée à la discréTION du médecin et du patient. - Le site d'insertion a été refermé en utilisant des bandes adhésives, de la colle chirurgicale, des sutures, des agrafes, ou une combinaison de ces méthodes en fonction de la pratique du médecin.
Critère de jugement principal	<p>Survenue d'événements indésirables associés à l'insertion d'un moniteur REVEAL LINQ. Les événements indésirables sont recueillis par un CEC (Clinical Event Committee) indépendant en aveugle par rapport au REVEAL LINQ. Les événements indésirables sont définis tels que :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Complications liées à la procédure d'insertion ou au dispositif REVEAL LINQ définies comme tout effet indésirable entraînant un décès, un dysfonctionnement significatif du dispositif ou une intervention invasive (par exemple, une révision/explantation du dispositif pour une autre raison que la réussite du diagnostic ou une administration intraveineuse de médicament) ; • Echecs de la procédure d'insertion du dispositif.
Critères de jugements secondaires	Caractérisation des ressources nécessaires pour réaliser les procédures d'insertion du moniteur REVEAL LINQ.
Taille de l'échantillon	<p>476 patients pour une puissance de 90%.</p> <p>Les hypothèses incluent un risque α de 0.025 et une borne de non infériorité de 5%, pour démontrer la non-infériorité des critères de jugements.</p>
Méthode de randomisation	<p>Randomisation 1:1</p> <p>Les patients éligibles étaient ceux indiqués pour l'implantation du REVEAL LINQ et qui avaient le souhait de subir une implantation en dehors d'une salle opératoire à l'hôpital.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Analyse réalisée en ITT :</p> <ul style="list-style-type: none"> - au total : 251 patients randomisés dans le groupe « in office » et 231 randomisés dans le groupe « in hospital », - analyse des données avec respect des groupes dans lesquelles les sujets ont été randomisés initialement. <p>Analyse en AT (« des patients traités en réalité ») :</p> <ul style="list-style-type: none"> - au total : 255 patients randomisés dans le groupe « in office » et 227 randomisés dans le groupe « in hospital », - analyse les données avec respect de la localisation réelle de l'insertion : 4 sujets randomisés dans le groupe « in hospital » ont en réalité été implantés en dehors d'un environnement hospitalier traditionnel (1 a été implanté dans un environnement « in office » et 3 ont été implantés en dehors d'une salle d'opération, d'un laboratoire d'électrophysiologie ou de cathétérisme cardiaque), ils ont donc été inclus dans le groupe « in office ». <p>Tests statistiques utilisés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Test de Farrington-Manning pour la non-infériorité avec une marge de non-infériorité de 5% utilisée pour tester l'hypothèse nulle. - Test de Wald pour la supériorité. <p>Si la p-value unilatérale pour le test est inférieure à 0,025, alors l'hypothèse nulle de non-infériorité sera rejetée. Si l'hypothèse nulle de non-infériorité est rejetée, un test de supériorité sera effectué en testant l'hypothèse de supériorité.</p> <p>Patients évaluables : définis comme des patients avec une tentative d'insertion du REVEAL LINQ rencontrant au moins 1 des suivants: (1) achèvement de la visite de 90 jours, (2) tentative d'insertion infructueuse, (3) survenue d'une complication liée à la procédure, ou (4) explantation du moniteur avant la visite de 90 jours.</p>

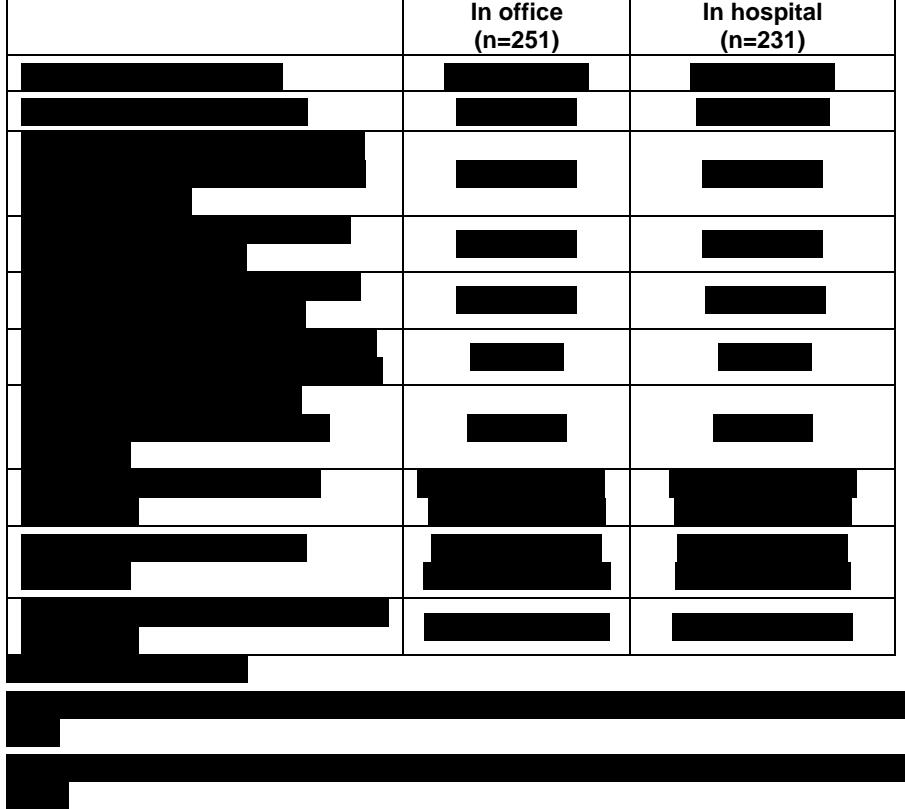
RESULTATS

Nombre de sujets analysés	525 patients inclus dont 521 randomisés (4 ne répondaient pas aux critères d'inclusion), parmi lesquels 482 insertions de REVEAL LINQ réussies :				
	- Groupe « In office » : 251 patients (244 patients analysés et 7 sorties d'étude)				
	- Groupe « In hospital » : 231 patients (227 patients analysés et 4 sorties d'étude)				
	Durée du suivi				
	3 mois après implantation du REVEAL LINQ avec visites de suivi à 30 et 90 jours				
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	In Office (n=251)	In Hospital (n=231)	Total (n=482)		
	Caractéristiques générales				
	Age (années)	64,3 ± 14,0	63,9 ± 14,9		
	Femme (%)	117 (46,6)	125 (54,1)		
	Taille (cm)	171,6 ± 10,2	170,0 ± 10,6		
	Poids (kg)	89,5 ± 24,4	85,8 ± 22,3		
	IMC (kg/m ²)	30,3 ± 7,5	29,6 ± 7,1		
	Indication principale				
	Suivi d'une ablation de fibrillation atriale	16 (6,4)	14 (6,1)		
	Suivi de fibrillation atriale contrôlée	49 (19,5)	44 (19,0)		
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	AVC cryptogénique ou Accident ischémique transitoire (AIT)	44 (17,5)	41 (17,7)		
	Palpitations	58 (23,1)	38 (16,5)		
	Convulsions / épilepsie	0 (0,0)	0 (0,0)		
	Fibrillation atriale suspectée	12 (4,8)	12 (5,2)		
	Syncope	52 (20,7)	68 (29,4)		
	Tachycardie ventriculaire	2 (0,8)	3 (1,3)		
	Autres indications	18 (7,2)	11 (4,8)		
	Antécédents médicaux				
	Cardiomyopathie	9 (3,6)	8 (3,5)		
	Insuffisance cardiaque congestive	5 (2,0)	9 (3,9)		
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Coronaropathie	53 (21,1)	49 (21,2)		
	Hypertension	162 (64,5)	146 (63,2)		
	Infarctus du myocarde	13 (5,2)	10 (4,3)		
	AVC / AIT	69 (27,5)	58 (25,1)		
	Syncope inexplicable	48 (19,1)	76 (32,9)		
	Fibrillation atriale paroxystique	81 (32,3)	68 (29,4)		
	Fibrillation atriale persistante	14 (5,6)	14 (6,1)		
	Diabète	43 (17,1)	53 (22,9)		
	Dysfonctionnement rénale	7 (2,8)	14 (6,1)		
	Traitements médicamenteux				
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Antiplaquettaires	143 (57,0)	121 (52,4)		
	Anticoagulants	64 (25,5)	58 (25,1)		
	Antibiotiques	1 (0,4)	1 (0,4)		
	Immunosuppresseurs	4 (1,6)	1 (0,4)		
	Insuline	11 (4,4)	14 (6,1)		
	Autres antidiabétiques oraux	36 (14,3)	36 (15,6)		
	Interventions cardiovasculaires précédentes				
	Ablation atriale	39 (15,5)	30 (13,0)		
	Pontage aorto-coronarien	17 (6,8)	14 (6,1)		
	Intervention coronarienne	19 (7,6)	18 (7,8)		

Données présentées : moyenne ± écart type ou n(%)

*P values (variables continues) ou test de Fisher (variable catégoriale)

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

	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Observance</u> : 87%, ne diffèrent pas entre les groupes ($P=0.171$) - <u>Déviation primaire</u> : échecs d'utilisation du kit d'insertion (37/482, 8%), de préparation du médecin (20/482, 4%) et le non-respect de la randomisation de la localisation de la procédure d'implantation (4/482, 1%). - <u>Administration d'antibioprophylaxie</u> : 45,2% des patients et elle est comparable entre les deux groupes (43,8% pour le groupe « in office » versus 46,8% pour le groupe « in hospital » ; $p=0,159$) - <u>Administration d'anxiolytique avant procédure</u> : peu fréquente (4%). - <u>Anesthésie locale</u> : chez tous les patients 																														
<p>Résultats inhérents au critère de jugement principal</p> <p>Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires</p>	<p>Taux d'événements indésirables par groupe de patients randomisés :</p> <p>Cohorte en Intention de traiter (ITT)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Groupe randomisé ITT cohorte</th> <th>Nombre d'événements</th> <th>Taux</th> <th>Différence (IC 95%)</th> <th>P value (non inf.)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>In Office</td> <td>2/244¹</td> <td>0,8%</td> <td>-0,1% [-3,0% ; 2,9%]</td> <td><0,001</td> </tr> <tr> <td>In Hospital</td> <td>2/227²</td> <td>0,9%</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ 7 sujets exclus du groupe In office : 2 pour causes de décès non corrélés à la procédure d'insertion de moniteurs cardiaques et 5 pour sortie d'étude avant la date de suivi à 90 jours</p> <p>² 4 patients exclus du groupe In hospital, tous pour sortie d'étude avant la date de suivi à 90 jours</p> <p>Cohorte “As Treated” (AT)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Groupe AT cohorte</th> <th>Nombre d'événements</th> <th>Taux</th> <th>Différence (IC 95%)</th> <th>P value (non inf.)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>In Office</td> <td>2/248</td> <td>0,8%</td> <td>-0,1% [-3,0% ; 2,9%]</td> <td><0,001</td> </tr> <tr> <td>In Hospital</td> <td>2/223</td> <td>0,9%</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Complications liées à l'implantation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 hémorragie au site d'incision par groupe - 1 dysfonctionnement (érosion) du dispositif du dispositif par groupe. 	Groupe randomisé ITT cohorte	Nombre d'événements	Taux	Différence (IC 95%)	P value (non inf.)	In Office	2/244 ¹	0,8%	-0,1% [-3,0% ; 2,9%]	<0,001	In Hospital	2/227 ²	0,9%			Groupe AT cohorte	Nombre d'événements	Taux	Différence (IC 95%)	P value (non inf.)	In Office	2/248	0,8%	-0,1% [-3,0% ; 2,9%]	<0,001	In Hospital	2/223	0,9%		
Groupe randomisé ITT cohorte	Nombre d'événements	Taux	Différence (IC 95%)	P value (non inf.)																											
In Office	2/244 ¹	0,8%	-0,1% [-3,0% ; 2,9%]	<0,001																											
In Hospital	2/227 ²	0,9%																													
Groupe AT cohorte	Nombre d'événements	Taux	Différence (IC 95%)	P value (non inf.)																											
In Office	2/248	0,8%	-0,1% [-3,0% ; 2,9%]	<0,001																											
In Hospital	2/223	0,9%																													

Evénements indésirables	Type d'événements	<i>In office</i> (n=251)		<i>In hospital</i> (n=231)	
		<i>Événements</i>	<i>Complications</i>	<i>Événements</i>	<i>Complications</i>
	Total	6	2	11	2
Type d'événements					
Tachycardie supraventriculaire	0	0	1	0	
Dysfonctionnement du dispositif	1	1	1	1	
Extrusion du dispositif	0	0	1	0	
Contusion au niveau site d'insertion	0	0	1	0	
Eruption cutanée au niveau du site d'insertion	0	0	1	0	
Complications au niveau du site d'incision	1	0	0	0	
Hémorragie au niveau du site d'incision	2	1	3	1	
Vertiges liés à la procédure	2	0	0	0	
Plaies déhiscentes	0	0	1	0	
Pré syncope	0	0	1	0	
Eruption cutanée	0	0	1	0	

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