

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

2 juillet 2019

*Faisant suite à l'examen du 18/06/2019, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 02/07/2019***CONCLUSIONS****BIOMONITOR 2-AF**, moniteur cardiaque implantable avec télésurveillance

Demandeur : BIOTRONIK FRANCE SAS (France)

Fabricant : BIOTRONIK SE & CO.KG (Allemagne)

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

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 structurale 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 récurrence 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 aiguë 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 <i>ad hoc</i> impliquant un neurologue neuro-vasculaire et un rythmologue. Le dispositif BIOMONITOR 2-AF 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.
Service Attendu (SA) :	Diagnostic étiologique des syncopes – Suffisant, en raison de : • l'intérêt du diagnostic de l'étiologie des syncopes inexpliquées 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. Diagnostic étiologique des accidents ischémiques cérébraux – Suffisant, en raison de : • l'intérêt de BIOMONITOR 2-AF dans le diagnostic étiologique des accidents ischémiques cérébraux cryptogéniques, • l'intérêt de santé publique au vu de la gravité des accidents ischémiques cérébraux.
Comparateur retenu :	Autres moniteurs cardiaques implantables sans télésurveillance déjà pris en charge dans les indications retenues
Amélioration du SA :	ASA de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Données non spécifiques – Cinq recommandations de 2016 (Albers <i>et al.</i> 2016 et Kirchhof <i>et al.</i> 2016), 2017 (Shen <i>et al.</i> 2017 et Mairesse <i>et al.</i> 2017) et 2018 (Brignole <i>et al.</i> 2018) portant sur la place des moniteurs cardiaques implantables dans la stratégie de diagnostic étiologique des syncopes et des accidents ischémiques cérébraux. – L'étude prospective, multicentrique, internationale Lauschke <i>et al.</i> 2016 (153 patients) dont l'objectif était de déterminer les performances cliniques du moniteur cardiaque implantable BIOMONITOR (version antérieure à BIOMONITOR 2-AF) ; – L'étude monocentrique, observationnelle Ciconte <i>et al.</i> 2016 (66 patients) dont l'objectif était de déterminer les performances diagnostiques du moniteur cardiaque implantable BIOMONITOR pour détecter les FA ; – L'étude prospective, monocentrique, observationnelle Reinsch <i>et al.</i> 2018 (30 patients : 19 patients avec BIOMONITOR 2-S -mêmes caractéristiques techniques que BIOMONITOR 2-AF sans la fonction de détection de la FA- et 11 patients avec BIOMONITOR 2-AF) dont l'objectif était d'analyser la performance de détection de BIOMONITOR 2. Données spécifiques – L'étude prospective, multicentrique, simple bras Ooi <i>et al.</i> 2017 (31 patients) dont l'objectif était d'évaluer la technique d'implantation et la performance du signal du dispositif ; – L'étude monocentrique, comparative, non randomisée Bisignani <i>et al.</i> 2018 (55 patients) dont l'objectif était d'évaluer la technique d'implantation en comparant l'implantation du dispositif dans la région pectorale <i>versus</i> la région axillaire gauche en termes de performance de détection et d'acceptabilité pour les patients.
---------------------	---

Éléments conditionnant le SA :	– Spécifications techniques : Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. – Modalités de prescription et d'utilisation : L'implantation du moniteur cardiaque BIOMONITOR 2-AF doit être réalisée sous anesthésie locale en salle de cathétérisme ou au bloc opératoire. La prise en charge ne peut concerner qu'un seul dispositif BIOMONITOR 2-AF 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 du moniteur BIOMONITOR 2-AF doit être réalisée par une équipe multidisciplinaire <i>ad hoc</i> impliquant un neurologue neuro-vasculaire et un rythmologue.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats d'une étude de suivi spécifique exhaustive de tous les patients implantés avec le moniteur cardiaque BIOMONITOR 2-AF pour le diagnostic étiologique des accidents ischémiques cérébraux. Les objectifs devront être l'évaluation des modifications thérapeutiques et de la survenue d'accidents vasculaires cérébraux/accidents ischémiques transitoires 3 ans après l'implantation du moniteur cardiaque. Lors du renouvellement d'inscription, la commission attend au minimum les résultats de tous les patients à 1 an de suivi.

Population cible :	Diagnostic étiologique des syncopes La population cible est comprise entre 3 000 et 12 000 patients par an. Diagnostic étiologique des accidents ischémiques cérébraux La population cible est comprise entre 5 400 et 10 800 patients par an.
--------------------	---

Informations relatives aux données personnelles	<u>Protection des données à caractère personnel</u> Le demandeur déclare être en conformité avec les règles relatives à la protection des données personnelles. <u>Hébergement des données de santé</u> Le demandeur déclare que l'utilisation du moniteur cardiaque implantable BIOMONITOR 2-AF associé au système HOME MONITORING implique un hébergement des données de santé au sens de l'article L.1111-8 du code de la santé publique. Le certificat de conformité prévu à cet article a été produit. <i>L'application des règles relatives à la protection des données de santé et des règles relatives à l'hébergement des données de santé ne relève pas de la compétence de la CNEDIMTS. L'avis de la CNEDIMTS ne préjuge donc pas du respect de ces règles.</i>
---	--

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue 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 BIOMONITOR 2-AF	398493
Assistant patient	405475
Kit d'accessoires FIT - Fast Insert Tool 1 et 2 (FIT 1 et FIT 2)	408906
Transmetteur CARDIOMESSENGER SMART	401826

01.2. CONDITIONNEMENT

Le conditionnement du moniteur cardiaque et du kit d'accessoires est unitaire et stérile.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

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 structurale 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 récurrence 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 (échodoppler, angioscanner ou angioIRM des troncs supraaortiques) ;
- bilan cardiaque : ECG 12 dérivations, monitoring ECG à la phase aiguë 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 BIOMONITOR 2-AF 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.

01.4. COMPAREUR REVENDIQUÉ

Le comparateur revendiqué est les autres moniteurs cardiaques implantables sans télésurveillance déjà pris en charge.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR de BIOMONITOR 2-AF.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

03.2. DESCRIPTION

Le dispositif BIOMONITOR 2-AF se compose de 4 principaux éléments :

1. Le moniteur cardiaque

Le moniteur cardiaque implantable est un dispositif programmable qui surveille en continue 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 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 4 ans).

Caractéristiques techniques :

- Volume : 5 cm³ ;
- Poids : 10,1 g ;
- Dimensions H x L x P : 88,4 mm x 15,2 mm x 6,2 mm ;
- Mémoire stockage : 60 min

Le moniteur cardiaque implantable BIOMONITOR 2-AF est compatible avec la réalisation d'IRM à 1,5 et 3 Tesla.

Les différences au niveau des caractéristiques techniques entre les moniteurs BIOMONITOR, BIOMONITOR 2-AF et BIOMONITOR 2-S sont détaillées ci-après :

	BIOMONITOR	BIOMONITOR 2-AF	BIOMONITOR 2-S
Dimensions	53,3 x 42,7 x 7,1 mm	88,4 x 15,2 x 6,2 mm	
Poids	26 g	10,1 g	
Volume	12.5 cm³	5 cm³	
Télémétrie sans fil	Télémétrie RF bidirectionnelle		
Longévité	4 ans Ce calcul est effectué sur la base d'une détection de 100 bpm et l'émission quotidienne d'un message de la prothèse		
Détection du QRS	Combinaison de 3 vecteurs	Longueur du vecteur de détection de 88 mm	
Fonctions de diagnostic			
Episode de FA le plus long*	Oui	Non	
Effort FA*	Oui	Non	
Tendance FA*	Oui	Non	
Distribution temporelle FA*	Oui	Non	
Durée de FA	Oui	Non	
Fréquence ventriculaire pour FA*	Oui	Non	
FA*	Oui	Non	
FV élevée	Oui		
Bradycardie	Oui		
Chute brutale de fréquence	Oui		
Asystolie	Oui		
Déclenchement patient	Oui		
IRM	Oui		
Force du champ magnétique statique maximum	1,5 T 3,0 T		
Temps d'enregistrement total (en min)	40	60	
Nombre de transmission d'EGM par jour par Home Monitoring	1 par jour	jusqu'à 6 par jour	
Episodes Max enregistrés/jour	garde l'épisode le plus ancien, le plus récent, le plus long par déclenchement	garde l'épisode le plus ancien, le plus récent, le plus long par déclenchement** (3x6) **excepté la chute de fréquence soudaine et asystole (garde les épisodes les plus anciens et les 2 plus récents)	
Modèle de CardioMessenger utilisé	CARDIOMESSENGER II-S	CADIOMESSENGER SMART	
Assistant patient	Aimant	Boitier avec bouton d'enregistrement	
Utilisation de l'assistant patient	le patient doit placer l'aimant au-dessus du BIOMONITOR implanté	* usage intuitif * lumière de transmission du signal (verte) * lumière d'indication de batterie (jaune) * déclenchement pour activer un enregistrement Holter de 7,5 minutes	
Usage	Implantation dans une poche semblable à un stimulateur cardiaque implantable	Insertion sous cutanée à l'aide d'outils.	

* Il est à noter que l'algorithme de détection de la FA dans les modèles BIOMONITOR et BIOMONITOR 2-AF est différent et plus spécifique pour BIOMONITOR 2-AF. Selon le demandeur, « en cas de bigéminisme, trigéminisme ou de quadrigéminisme, l'algorithme de détection de la FA pourrait être trompé à cause des intervalles immédiats instables ce qui pourrait entraîner une fausse détection de FA. Afin d'éviter cela, un algorithme spécifique a été développé pour le BIOMONITOR 2-AF. Cet algorithme vérifie non seulement les intervalles adjacents immédiats mais aussi les bigéminismes, trigéminismes et quadrigéminismes. Si une telle périodicité est trouvée - par ex un type de géminisme-, la détection de la FA est suspendue. »

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

2. Le programmeur

Le programmeur RENAMIC associé au logiciel PSW (version 1503.A) 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 405475) est un appareil de télémétrie portatif qui permet au patient de déclencher l'enregistrement des données cardiaques pendant un épisode symptomatique ou immédiatement après.

4. Le système de télésurveillance

Le moniteur cardiaque implantable BIOMONITOR 2-AF est compatible avec le système de télésurveillance HOME MONITORING. Des informations diagnostiques ainsi que les données techniques de la prothèse sont transmises automatiquement sans fil vers le transmetteur CARDIOMESSENGER SMART. A partir du transmetteur, les données sont transmises au BIOTRONIK HOME MONITORING SERVICE CENTER via le réseau de téléphonie mobile.

Chaque médecin peut régler les critères d'analyse individuellement pour chaque patient et décider à quel moment il souhaite être informé par e-mail ou SMS. Les résultats de cette analyse sont affichés sur la plate-forme Internet HOME MONITORING SERVICE CENTER. Les données de la prothèse sont transmises par un message quotidien. Les messages de la prothèse qui signalent des événements cardiaques ou techniques particuliers sont transmis à l'heure pré-réglée.

Informations relatives aux données personnelles

Protection des données à caractère personnel

Le demandeur déclare être en conformité avec les règles relatives à la protection des données personnelles.

Hébergement des données de santé

Le demandeur déclare que l'utilisation du moniteur cardiaque implantable BIOMONITOR 2-AF associé au système HOME MONITORING implique un hébergement des données de santé au sens de l'article L.1111-8 du code de la santé publique. Le certificat de conformité prévu à cet article a été produit.

L'application des règles relatives à la protection des données de santé et des règles relatives à l'hébergement des données de santé ne relève pas de la compétence de la CNEDiMTS. L'avis de la CNEDiMTS ne préjuge donc pas du respect de ces règles.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Le moniteur cardiaque implantable BIOMONITOR 2-AF est conçu pour déclencher, selon la programmation établie ou à la demande du patient, un enregistrement électrocardiographique. Le système de télésurveillance HOME MONITORING permet au médecin d'accéder à distance via un site web aux données enregistrées par le moniteur cardiaque implantable.

03.4. ACTES ASSOCIES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 55.50 consulté le 27/03/2019), l'acte associé à l'implantation de tout 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 : ablation du dispositif

DEQP001 Electrocardiographie, avec enregistrement événementiel déclenché et télétransmission

Il n'existe pas d'acte de télésurveillance des moniteurs cardiaques implantables à la CCAM.

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES

Parmi les données non spécifiques fournies, 5 recommandations (Shen *et al.*, 2017¹, Albers *et al.*, 2016², Kirchhof *et al.*, 2016³, Mairesse *et al.*, 2017⁴, Brignole *et al.*, 2018⁵), la feuille de route du NICE⁶ et 3 études cliniques dont 2 études spécifiques à BIOMONITOR, version antérieure à BIOMONITOR 2-AF (Lauschke *et al.*, 2016⁷, Ciconte *et al.*, 2016⁸) et 1 étude spécifique à 2 modèles de moniteurs cardiaques implantables -BIOMONITOR 2-S, mêmes caractéristiques techniques que BIOMONITOR 2-AF sans la fonction de détection de la FA et BIOMONITOR 2-AF- (Reinsch *et al.*, 2018⁹) ont été retenues.

La feuille de route du NICE "Implantable cardiac monitors (BIOMONITOR 2-AF, CONFIRM RX insertable cardiac monitor and REVEAL LINQ Insertable Cardiac Monitoring System) to detect atrial fibrillation after cryptogenic stroke"⁶ n'a pas été retenue étant donné qu'elle fait état d'un projet d'évaluation des preuves cliniques et des coûts et bénéfices associés à l'utilisation des moniteurs cardiaques implantables dans la détection de la FA pour les patients avec des AVC cryptogéniques. Le rapport final de cette évaluation devrait être publié en décembre 2019.

¹ 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

² 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

³ Kirchhof P *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal. 2016, 1-90

⁴ Mairesse GH *et al.* Screening for atrial 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 Cardíaca y Electrofisiología (SOLAECE). Europace. 2017, 1-35

⁵ Brignole M *et al.* 2018 ESC Guidelines for diagnosis and management of syncope. The Task Force for the diagnosis and management of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA). Eur Heart J. 2018;1883-1948

⁶ NICE, Diagnostics Assessment Programme. Implantable cardiac monitors (BIOMONITOR 2-AF, CONFIRM RX insertable cardiac monitor and REVEAL LINQ Insertable Cardiac Monitoring System) to detect atrial fibrillation after cryptogenic stroke. Final Scope September 2018

⁷ Lauschke J *et al.* New implantable cardiac monitor with three-lead ECG and active noise detection. Herz 2017 Sep;42(6):585-592. doi: 10.1007/s00059-016-4492-7

⁸ Ciconte G *et al.* Atrial fibrillation detection using a novel three-vector cardiac implantable monitor : the atrial fibrillation detect study. Europace. 2017 Jul 1;19(7):1101-1108

⁹ Reinsch N *et al.* The BIOMONITOR 2 insertable cardiac monitor : Clinical experience with a novel implantable cardiac monitor. J Electrocardiol. 2018 Sep - Oct;51(5):751-755. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2018.05.017

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

– Diagnostic étiologique des syncopes

Deux recommandations l'*American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/Heart Rhythm Society (HRS)* (Shen et al., 2017¹) et l'*European Society of Cardiology (ESC)* en collaboration avec la société savante *European Heart Rhythm Association (EHRA)* (Brignole et al., 2018⁵) ont été fournies par le demandeur.

La méthode d'élaboration de la recommandation de l'*American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/Heart Rhythm Society (HRS)* (Shen et al. 2017¹) 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. (recommandation de classe IIa).* »

La dernière recommandation de l'*European Society of Cardiology (ESC)* en collaboration avec la société savante *European Heart Rhythm Association (EHRA)* (Brignole et al. 2018⁵) précise les indications des moniteurs cardiaques implantables dans le diagnostic des syncopes :

- patients avec syncopes récurrentes dont l'origine est incertaine, absence de critères à haut risque et une forte probabilité de récurrence pendant la durée de vie de la batterie du dispositif (recommandation de classe I) ;
- patients avec des critères à haut risque dont l'évaluation complète n'a pas démontré de cause de syncope ou de traitement spécifique et qui n'ont pas d'indication conventionnelle pour un défibrillateur cardiaque implantable ou stimulateur en prévention primaire (recommandation de classe I) ;
- patients avec syncope suspectée ou une syncope réflexe certaine avec des épisodes de syncopes fréquentes ou sévères (recommandation de classe IIa) ;
- patients dont l'épilepsie était suspectée mais le traitement a été prouvé inefficace (recommandation de classe IIb) ;
- patients avec des chutes inexplicables (recommandation de classe IIb).

– Diagnostic étiologique des accidents ischémiques cérébraux

Trois recommandations ont été fournies par le demandeur (Albers et al., 2016², Kirchhof et al., 2016³, Mairesse et al., 2017⁴).

D'après l'*American Heart Association/American Stroke Association* (Albers et al., 2016²), 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 bradyarythmie, l'asystolie et la tachyarythmie ventriculaire au cours de plusieurs mois voire années (3 ans).* »

Les recommandations de la société savante *European Society of Cardiology (ESC)* (Kirchhof et al., 2016³) 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 Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLAECE)* (Mairesse et al., 2017⁴) 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).

Lauschke et al., 2016⁷

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, internationale totalisant 153 patients inclus d'octobre 2012 à octobre 2014 avec BIOMONITOR (version antérieure à BIOMONITOR 2-AF) dans 17 centres en Autriche, République Tchèque, Danemark, Allemagne, Hongrie et Slovaquie. L'objectif était de déterminer les performances cliniques du moniteur cardiaque implantable BIOMONITOR. Les critères de jugement principaux étaient les événements indésirables graves en lien avec le moniteur cardiaque implantable à 3 mois et la détection du QRS appropriée de plus de 90% basée sur une comparaison directe avec des enregistrements ECG par Holter synchronisés. Le suivi était de 12 mois.

Résultats

Les indications de ces implantations étaient : syncopes ou pré-syncope (86%), FA asymptomatique (25%), AVC cryptogénique (10%) et contrôle du rythme (22%). 51% des patients étaient des hommes et 49% des femmes avec une moyenne d'âge de $62,5 \pm 14,0$ ans.

1 patient avait retiré son consentement avant l'implantation du dispositif. Les 152 implantations ont été réalisées avec succès.

Sur 152 patients, 116 (76%) ont été analysés à 12 mois et 2 infections de la poche à 3 mois ont été rapportées en lien avec le dispositif.

L'amplitude moyenne des ondes R à l'implantation était de $0,25 \pm 0,25$ mV et restait stable pendant les 12 mois.

Sur les 77 patients analysés :

- pour 94% des patients, la valeur prédictive positive était d'au moins 90% indiquant une sur détection modérée.
- pour 92% des patients, la sensibilité était de 99 ou 100%, ce qui indique un niveau faible de sous détection.

Les autres patients n'ont pu être analysés car les ECG des Holter n'ont pas été enregistrés ou inexploitable.

Commentaires :

Cette étude observationnelle est de faible qualité méthodologique pour les motifs suivants : critères de jugement principaux multiples et seulement 77 patients sur les 152 inclus ont été analysés pour la valeur prédictive positive et la sensibilité.

Ciconte et al., 2016⁸

Il s'agit d'une étude monocentrique, observationnelle totalisant 66 patients inclus de novembre 2013 à juillet 2014 avec BIOMONITOR (version antérieure à BIOMONITOR 2-AF). L'objectif était de déterminer les performances diagnostiques du moniteur cardiaque implantable BIOMONITOR pour détecter les FA. Les enregistrements effectués avec le moniteur cardiaque implantable ont été comparés à un Holter externe de 48h porté à 4 semaines après implantation de BIOMONITOR. Le suivi était de 4 semaines. Seuls les épisodes de FA d'au moins 2 min de durée ont été analysés dans cette étude. Le nombre de sujet a été estimé à 45 patients avec une limite de non infériorité de 60% qui n'a pas été évaluée dans l'essai.

Résultats

L'indication de ces implantations est la recherche de la FA. 57 patients étaient des hommes et 9 des femmes avec une moyenne d'âge de $60,4 \pm 9,4$ ans.

Sur les 66 patients inclus, 3 patients ont été exclus suite à une erreur avec le Holter pour 2 patients et une qualité d'enregistrement médiocre du Holter pour 1 patient.

Sur les 63 patients analysés, 39/63 patients (62%) ont montré au moins un vrai épisode de FA pendant la période des 2 jours d'enregistrement avec le Holter. Ces épisodes de FA ont été correctement identifiés par le moniteur cardiaque implantable pour tous les patients. 24/63 patients (38%) n'ont pas eu de FA selon les enregistrements du Holter. Pour 16/24 de ces patients (67%), le moniteur cardiaque implantable a confirmé l'absence d'épisode de FA. Les valeurs prédictives positives et négatives de détection de la FA chez un patient étaient respectivement de 83% (39/47 patients) et 100% (16/16 patients). Pour les 8 des 24 patients (33%) n'ayant pas eu d'épisode de FA selon le Holter, le moniteur cardiaque implantable a détecté des épisodes faux positifs. 15/63 patients ont eu plus qu'un type d'enregistrement de faux positifs. Les raisons de ces épisodes arythmiques non correctement identifiés sont des contractions prématurées auriculaires ou ventriculaires chez 7 patients, un signal bruité chez 3 patients et une conduction atrio-ventriculaire irrégulière chez 1 patient.

Sur les 63 enregistrements avec le Holter, 146 épisodes de FA ont été identifiés *versus* 513 détectés par le moniteur cardiaque implantable comme vrais positifs et 141 comme faux positifs. Les derniers épisodes ont été identifiés comme des FA par erreur à cause des contractions prématurées auriculaires ou ventriculaires (102/141), du signal bruité (29/141) et d'une conduction atrio-ventriculaire (10/141). 37 épisodes de FA faux négatifs (donc vrais épisodes de FA non détectés par le moniteur cardiaque implantable) ont eu lieu chez 5 patients. Chez 3/5 des patients avec des épisodes faux négatifs, une irrégularité de l'intervalle R-R marginal a été observée sur l'ECG du Holter alors que pour les 2/5 des autres patients, malgré une irrégularité détectée de l'intervalle R-R enregistrée par le Holter, aucun épisode n'a été enregistré par le moniteur cardiaque implantable. Tous les patients avec des épisodes faux négatifs étaient des FA documentées détectées par le moniteur cardiaque implantable. La sensibilité moyenne et la valeur moyenne prédictive positive étaient de $95,4 \pm 13,3$ et $76,3 \pm 38,7\%$ respectivement.

Commentaires :

Cette étude observationnelle est de faible qualité méthodologique pour les motifs suivants : faible nombre de patients inclus (66), critères multiples et un suivi à très court terme (4 semaines).

Reinsch et al., 2018⁹

Il s'agit d'une étude prospective, monocentrique, observationnelle totalisant 30 patients implantés de septembre 2016 à octobre 2017 avec BIOMONITOR 2-AF (11 patients (36%)) et, selon le demandeur, 19 patients restants étaient implantés avec BIOMONITOR 2-S, mêmes caractéristiques techniques que BIOMONITOR 2-AF sans la fonction de détection de la FA. L'objectif était d'analyser la performance de détection de BIOMONITOR 2 avec un suivi de 3 mois. Seuls les 11 patients implantés avec BIOMONITOR 2-AF étaient équipés du système de télésurveillance HOME MONITORING. Les données enregistrées par BIOMONITOR 2-AF étaient transmises automatiquement une fois par jour *via* le système de télésurveillance sur la plateforme BIOTRONIK HOME MONITORING SERVICE CENTER.

Résultats

Les indications de ces implantations sont : syncopes inexpliquées (n=24, 80%), FA suspectée (n=4, 13%), AVC cryptogénique (n=1, 3%) et palpitations (n=1, 3%). 17 patients étaient des hommes et 13 des femmes avec une moyenne d'âge de 71 ± 12 ans.

L'amplitude moyenne des ondes R à l'implantation était de $0,84 \pm 0,32$ mV et après un suivi moyen de 85 ± 24 jours, de $1,02 \pm 0,47$ mV.

Concernant le système de télésurveillance, 2 315 épisodes ont été enregistrés (70% bradycardies et 22% FA). 567 ECG ont été transmis dont 20 patients (66%) avaient au moins 1 ECG sous cutané enregistré. 55 épisodes inappropriés (10%) ont été détectés.

Chez 7 patients (23%), au moins une intervention a eu lieu suite à un enregistrement d'arythmie : 1 patient a reçu un traitement anticoagulation oral, 3 patients ont été implantés avec un stimulateur, 2 patients avec une étude électrophysiologique et ablation du cathéter et 1 patient avec modification du traitement médicamenteux. Le moniteur cardiaque a été explanté suite à l'implantation d'un stimulateur chez 2 patients et suite à une infection de la loge chez 1 patient.

Un questionnaire a été rempli par les patients : 2 patients (7%) avaient une douleur modérée à sévère, 6 patients (20%) une légère douleur 24h après implantation. Les autres patients (73%) n'ont pas rapporté de douleur à 24h après implantation. 1 patient (3%) a rapporté une sensation d'inconfort dans la zone de l'antenne du dispositif. Une paresthésie modérée chez 2 patients (7%), légère chez 5 patients (17%) et aucune chez 23 patients (76%) a été rapportée.

Commentaires :

Cette étude est de faible qualité méthodologique pour les motifs suivants : faible nombre de patients inclus (30) sans calcul du nombre sujet pré-déterminé, critères multiples et un suivi à moyen terme (3 mois). Les performances de diagnostic de la FA et de transmission des données *via* le système de télésurveillance HOME MONITORING ne peuvent être concluantes étant donné que seulement 11/30 des patients de la cohorte bénéficiaient du moniteur cardiaque implantable BIOMONITOR 2-AF associé au système de télésurveillance HOME MONITORING. Les résultats du questionnaire rempli par les patients sont des données citées à titre indicatif qui ne peuvent être interprétées étant donné qu'aucune échelle de qualité de vie validée n'est mentionnée.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Trois études cliniques spécifiques à BIOMONITOR 2-AF ont été fournies : Ooi *et al.*, 2017¹⁰, Bisignani *et al.*, 2018¹¹, Lacour *et al.*, 2017¹². L'étude de Lacour *et al.*, 2017, monocentrique, observationnelle à critères multiples n'a pas été retenue en raison de son caractère rétrospectif et du faible nombre de patients à l'inclusion (19).

Ooi *et al.*, 2017¹⁰

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, simple bras totalisant 31 patients inclus de décembre 2014 à juin 2015 dans 5 centres en Australie avec BIOMONITOR 2 équipé du système de télésurveillance HOME MONITORING. Selon le demandeur, les patients étaient implantés avec le modèle BIOMONITOR 2-AF. L'objectif était d'évaluer la technique d'implantation et la performance du signal de BIOMONITOR 2-AF.

Le critère de jugement principal était l'amplitude de l'onde R à une semaine après implantation en comparaison avec la valeur de référence de 0,3 mV obtenue à partir de données précédentes non publiées avec la version antérieure de moniteur cardiaque implantable nommée BIOMONITOR. Le suivi était de 1 mois.

Résultats

1 patient présentant les indications pour l'implantation d'un stimulateur permanent a été exclu de l'essai avant l'implantation du moniteur cardiaque implantable.

¹⁰ Ooi SY *et al.* BIOMONITOR 2 Pilot Study: Early Experience With Implantation of the Biotron k BIOMONITOR 2 Implantable Cardiac Monitor. *Heart Lung Circ.* 2018 Dec;27(12):1462-1466. doi: 10.1016/j.hlc.2017.09.005

¹¹ Bisignani G *et al.* Sensing performance, safety, and patient acceptability of long-dipole cardiac monitor: An innovative axillary insertion. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2018 Mar;41(3):277-283. doi: 10.1111/pace.13281

¹² Lacour P *et al.* Performance of the New BIOMONITOR 2-AF Insertable Cardiac Monitoring System : Can Better be Worse? *PACE* 2017 May;40(5):516-526. doi: 10.1111/pace.13059

Les indications de ces implantations sont : syncopes inexpliquées (n=13, 42%), FA suspectée symptomatique/asymptomatique ou *flutter* auriculaire (n=13, 42%), AVC cryptogénique (n=1) et palpitations (n=3). 22 patients étaient des hommes et 8 des femmes avec une moyenne d'âge de $63 \pm 13,5$ ans.

La durée de suivi moyenne est de $32,9 \pm 6,2$ jours.

L'amplitude moyenne des ondes R à l'implantation était de $0,85 \pm 0,37$ mV et à 1 semaine, de $0,75 \pm 0,39$ mV.

Toutes les implantations ont été réalisées avec succès par les sept opérateurs.

Une infection de la loge a été rapportée.

Concernant la transmission *via* le système de télésurveillance HOME MONITORING, la première transmission a eu lieu le jour de l'implantation du dispositif pour 22 patients, à 1 jour pour 7 patients et à 6 jours pour 1 patient. Entre le 1^{er} message et la fin de l'étude (à 1 mois), les messages ont été reçus à 93,8%.

16 patients (76%) ont transmis au moins un ECG sous cutané. Sur les 391 épisodes d'arythmies transmis, 235 enregistrés étaient des FA, 109 des bradycardies et 47 des fréquences ventriculaires élevées.

Commentaires :

Cette étude est de faible qualité méthodologique pour les motifs suivants : faible nombre de patients inclus (31) sans calcul du nombre sujet pré-déterminé et un critère de jugement principal évalué à court terme (1 semaine). Les résultats relatifs à la télésurveillance (BIOMONITOR 2-AF associé au système de télésurveillance HOME MONITORING) ont été évalués en tant que critère de jugement secondaire et sont donc exploratoires.

Bisignani et al., 2018¹¹

Il s'agit d'une étude monocentrique, comparative, non randomisée totalisant 55 patients implantés consécutivement de novembre 2016 à mai 2017 dans 1 centre avec BIOMONITOR 2 équipé du système de télésurveillance HOME MONITORING. La version du BIOMONITOR 2 utilisée dans cet essai est BIOMONITOR 2-AF selon le demandeur.

L'objectif était d'évaluer la technique d'implantation en comparant l'implantation du dispositif dans la région pectorale (entre le 3^{ème} et 4^{ème} espace intercostal en parallèle du sternum à un angle maximum de 45°) *versus* la région axillaire gauche (entre le 4^{ème} et 5^{ème} espace intercostal avec une inclinaison d'environ 45° par rapport à la ligne du milieu axillaire) en termes de performance de détection et d'acceptabilité pour les patients. Le kit d'accessoires FIT1 et FIT2 était utilisé pour chaque implantation. Le suivi était de 1 mois.

Résultats

Les 30 premiers patients ont eu l'implantation du dispositif en pré-pectoral et les 25 patients suivants en région axillaire gauche. Les indications de ces implantations sont : syncopes inexpliquées (n=29 en pré-pectoral et n=23 en axillaire), FA documentée (n=2 en axillaire), AVC cryptogénique (n=1 en pré-pectoral). 29 patients étaient des hommes et 26 des femmes avec une moyenne d'âge de $64,3 \pm 16,4$ ans dans le groupe pré-pectoral et $69,3 \pm 9,0$ ans dans le groupe axillaire.

L'amplitude quotidienne des ondes R enregistrées et transmises à l'implantation était $0,87 \pm 0,44$ mV dans le groupe pré-pectoral et $1,00 \pm 0,45$ mV dans le groupe axillaire.

Toutes les implantations ont été réalisées avec succès par les deux opérateurs. 2 patients avaient des douleurs au niveau du site d'implantation et aucune complication majeure n'a été rapportée.

Un questionnaire a été rempli par les patients : aucun patient n'a rapporté de sensation d'inconfort en lien avec le dispositif. Douleur, irritation cutanée ou restriction des mouvements étaient toujours notées entre 1 et 3 (peu) excepté pour 8% des patients dans le groupe axillaire qui souffraient davantage d'irritation cutanée sans preuve clinique.

Commentaires :

Cette étude comparative est de faible qualité méthodologique pour les motifs suivants : faible nombre de patients inclus (55), critères multiples et un suivi à court terme (1 mois). Il n'est pas précisé le pays ou les pays où cette étude a été réalisée ni le caractère prospectif ou rétrospectif de cet essai. Les résultats du questionnaire de satisfaction rempli par les patients implantés avec BIOMONITOR 2-AF sont des données citées à titre indicatif qui ne peuvent être interprétées étant donné qu'aucune échelle de qualité de vie validée n'est mentionnée.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Les événements indésirables ont été rapportés pour chaque étude dans les paragraphes ci-avant.

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

Dans le monde hors France, les données de matériovigilance fournies par le demandeur rapportent 91 événements relatifs à BIOMONITOR 2-AF soit [REDACTED] sur les [REDACTED] dispositifs vendus de 2014 à 2018. Les événements rapportés sont détaillés ci-après :

Monde hors France	2014	2015	2016	2017	2018	TOTAL
Interrogation du dispositif non faisable correctement	0	0	2	0	1	3
Dispositif en ERI (Indication de remplacement)	0	0	0	0	4	4
Erosion / migration / hématome	0	0	7	19	13	39
Les données Home Monitoring sont incohérentes	0	0	1	0	0	1
Pas de transmission Home Monitoring	0	0	1	0	0	1
Surdétection	0	0	0	0	2	2
Infection de la poche	0	0	3	14	6	23
Programmateur affiche un message d'alerte/avertissement	0	0	2	3	1	6
Routine inspection	0	0	3	2	3	8
Sous -détection	0	0	1	0	1	2
Statut batterie inattendu	0	0	1	1	0	2

04.1.1.4. 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 BIOMONITOR 2-AF en vie réelle sont manquantes.

Les études cliniques spécifiques au dispositif BIOMONITOR 2-AF sont de faible qualité méthodologique et avec un faible effectif de patients à l'inclusion (55 au maximum). Seule une étude clinique spécifique à BIOMONITOR 2-AF associé au système de télésurveillance HOME MONITORING présente des résultats exploratoires sur la télésurveillance en tant que critère de jugement secondaire.

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 initiale 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 corréliser la récurrence d'une syncope avec l'électrocardiogramme.

Les recommandations européennes publiées en 2009^{13, 14}, en matière de diagnostic étiologique des syncopes récidivantes inexpliquées préconisent les moniteurs ECG 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 récurrence 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*¹⁵ 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 implantable¹⁶. En 2013, l'ESC et l'EHRA¹⁷, 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 santé¹⁸ et de l'*American Heart Association (AHA)/American Stroke Association (ASA)*¹⁹, les patients ayant eu un Accident

¹³ 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 *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). Eur Heart J. 2009;30:2631-71

¹⁴ Task Force members; European Heart Rhythm Association (EHRA), Brignole M *et al.* EHRA Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders. Europace. 2009;11:671-87

¹⁵ 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

¹⁶ 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

¹⁷ 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

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 angioIRM ou TDM et angioTDM) et extracrâniennes (echodoppler, angioscanner ou angioIRM 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 aiguë 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. Reconnaisant 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 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)²⁰.

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)²¹.

Au vu des données, la Commission estime que BIOMONITOR 2-AF a un intérêt dans le :

1. 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 un syncope rythmique, comorbidités importantes notamment anémie sévère et perturbations électrolytiques) et avec une forte probabilité de récurrence 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 ;

¹⁸ 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_precoce_-_recommandations.pdf. [consulté le 20/06/2019]

¹⁹ 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

²⁰ 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

²¹ 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 20/06/2019]

- 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 aiguë 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 BIOMONITOR 2-AF 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 BIOMONITOR 2-AF 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 2009¹³, 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 récurrence qui peut être associé à une mort subite. Dans 20 à 30% des récurrences, la syncope est d'origine rythmique, d'allure brutale et s'accompagne de traumatismes²².

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.

²² Blanc *et al.* Prospective evaluation and outcome of patients admitted for syncope over a 1 year period. Eur Heart J. 2002;23:815-820

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^{23,24}.

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 hospitalisations²². 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 ans¹³.

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 (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^{21,25}.

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)^{21,25}.

Dans 20 à 40 % des cas, l'étiologie de l'AVC est inconnue^{26,27,28}. Parmi ces AVC sans cause retrouvée, on estime que 30 % sont dus à une FA.

04.2.3. IMPACT

Dans ce contexte, le dispositif BIOMONITOR 2-AF 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 inexpliquées et des accidents ischémiques cérébraux, le dispositif BIOMONITOR 2-AF 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 BIOMONITOR 2-AF 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.

²³ 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 ministre 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 20/06/2019)

²⁴ 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

²⁵ Béjot Y *et al.* Les apports du registre dijonnais des accidents vasculaires cérébraux en 20 ans d'activité. Rev Neurol 2008 ; 164(2) :138-47

²⁶ 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

²⁷ 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

²⁸ 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

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes :

1. 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 structurale 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 récurrence 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 (échodoppler, angioscanner ou angioIRM des troncs supraaortiques) ;

- bilan cardiaque : ECG 12 dérivations, monitoring ECG à la phase aiguë 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 BIOMONITOR 2-AF 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 BIOMONITOR 2-AF doit être réalisée sous anesthésie locale en salle de cathétérisme ou au bloc opératoire. La prise en charge ne peut concerner qu'un seul dispositif BIOMONITOR 2-AF 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 du moniteur BIOMONITOR 2-AF doit être réalisée par une équipe multidisciplinaire *ad hoc* impliquant un neurologue neuro-vasculaire et un rythmologue.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Aucune étude comparant les performances diagnostiques de BIOMONITOR 2-AF associé au système de télésurveillance HOME MONITORING par rapport à un suivi sans télésurveillance dans les syncopes inexpliquées récidivantes et les accidents ischémiques cérébraux n'est fournie. Le comparateur retenu est donc les autres moniteurs cardiaques implantables sans télésurveillance déjà pris en charge dans les indications retenues au regard des indications superposables entre ces dispositifs médicaux et BIOMONITOR 2-AF.

Comparateur : autres moniteurs cardiaques implantables sans télésurveillance déjà pris en charge dans les indications retenues.

06.2. NIVEAU D'ASA

L'intérêt de la télésurveillance dans les indications retenues n'a pas été démontré et les données disponibles ne permettent pas de comparer le moniteur cardiaque implantable BIOMONITOR 2-AF associé au système de télésurveillance HOME MONITORING par rapport aux autres moniteurs cardiaques implantables sans télésurveillance déjà pris en charge.

La Commission s'est donc prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport aux autres moniteurs cardiaques implantables sans télésurveillance déjà pris en charge dans les indications retenues.

07 ETUDES COMPLEMENTAIRES DEVANT ETRE PRESENTEES A L'OCCASION DU RENOUELEMENT DE L'INSCRIPTION

La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats d'une étude de suivi spécifique exhaustive de tous les patients implantés avec un moniteur cardiaque BIOMONITOR 2-AF pour le diagnostic étiologique des accidents ischémiques cérébraux. Les objectifs devront être l'évaluation des modifications thérapeutiques et de la survenue d'accidents vasculaires cérébraux/accidents ischémiques transitoires 3 ans après l'implantation du moniteur cardiaque. Lors du renouvellement d'inscription, la commission attend au minimum les résultats de tous les patients à 1 an de suivi.

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

09 POPULATION CIBLE

Diagnostic étiologique des syncopes

La population cible est celle des patients atteints de syncopes inexpliquées 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.*²⁹, 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 2010²⁹, soit environ 212 000 admissions pour syncope par an.

²⁹ Drees, Le panorama des établissements de santé. Édition 2012. <http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/etabsante2012.pdf>

De plus, en population générale, 37% des syncopes n'ont aucun diagnostic étiologique³⁰. Enfin, chez des patients suivis après hospitalisation, la syncope inexpliquée récidive à 18 mois dans 15% des cas³¹.

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 inexpliquées x 15% de récurrences ≈ 3 120

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

La population cible de BIOMONITOR 2-AF 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/an²⁵, ce qui représente 90 000 nouveaux cas chaque année.

Dans 20 à 40% des cas, l'étiologie de l'AVC est inconnue^{26,27,28}. 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 BIOMONITOR 2-AF est comprise entre 5 400 et 10 800 patients par an.

³⁰ Soteriades ES *et al.* Incidence and prognosis of syncope. N Engl J Med. 2002;347:878-85

³¹ Sarasin FP *et al.* Prospective evaluation of patients with syncope: a population-based study. Am J Med. 2001;111:177-84