

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

1^{er} septembre 2020

Faisant suite à l’examen du 30/06/2020, la CNEDiMTS a adopté un projet d’avis le 7 juillet 2020.

Ce projet d’avis a fait l’objet d’une phase contradictoire le 01/09/2020. La CNEDiMTS a adopté l’avis le 1^{er} septembre 2020.

CONCLUSIONS

TYRX, enveloppe antibactérienne résorbable

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

Fabricant : MEDTRONIC, INC. (Etats Unis d’Amérique)

Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. page 3)

Indications retenues :	Prévention du risque d’infection liée à l’implantation de prothèse rythmique cardiaque, chez les patients dans les situations à haut risque d’infection suivantes : <ul style="list-style-type: none"> - procédure de remplacement, révision ou upgrade de stimulateurs cardiaques ou défibrillateurs cardiaques simple, double ou triple chambre ; - primo-implantation de défibrillateur cardiaque triple chambre (CRT-D).
Service Attendu (SA) :	Suffisant
Comparateur retenu :	Autres mesures prophylactiques recommandées dans la prévention des infections liées aux prothèses rythmiques cardiaques
Amélioration du SA :	ASA de niveau III
Type d’inscription :	Nom de marque
Durée d’inscription :	5 ans

Données analysées :	<p><u>Données spécifiques :</u></p> <p>Une étude clinique (WRAP-IT) contrôlée, randomisée, prospective, multicentrique, internationale, simple aveugle, post-commercialisation a évalué l'intérêt de l'enveloppe TYRX chez certains patients à haut risque d'infection.</p> <p>Les patients inclus devaient avoir une intervention pour remplacement de boîtier ou upgrade chez les patients porteurs d'un stimulateur ou d'un défibrillateur, une primo-implantation d'un défibrillateur triple chambre ou une révision de la loge ou de la sonde.</p> <p>Au total, 6 983 patients avaient été randomisés entre le groupe avec une antibioprophylaxie prophylactique associée à l'enveloppe TYRX et le groupe contrôle avec antibioprophylaxie prophylactique seule.</p> <p>L'objectif principal de l'étude était de comparer dans ces 2 groupes le taux d'infection majeure lié aux prothèses rythmiques cardiaques implantables à 1 an post-implantation.</p>
---------------------	---

Éléments conditionnant le SA :	<ul style="list-style-type: none"> - Spécifications techniques : Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. - Modalités de prescription et d'utilisation : Celles définies pour les stimulateurs et défibrillateurs cardiaques implantables. L'utilisation de l'enveloppe antibactérienne résorbable TYRX ne modifie pas les modalités d'utilisation et de prescription des prothèses rythmiques cardiaques implantables. Une seule enveloppe TYRX est nécessaire par intervention.
Etudes complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	La population cible de TYRX est de l'ordre de 27 000 patients par an.

Avis 2 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

L'enveloppe antibactérienne est fournie stérile, dans un sachet aluminium, et disponible dans deux dimensions : une enveloppe moyenne et une grande enveloppe.

Les modèles et référence proposés par le demandeur sont les suivants :

Designation	Taille	Références
Enveloppe antibactérienne résorbable TYRX	6,3 cm x 6,9 cm	CMRM6122INT
	7,4 cm x 8,5 cm	CMRM6133INT

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire.

L'enveloppe antibactérienne est fournie stérile, dans un sachet aluminium.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

Prévention du risque d'infection liée à l'implantation de prothèse rythmique cardiaque, chez les patients à haut risque d'infection, définis selon les caractéristiques suivantes :

- Faisant l'objet d'une procédure de remplacement, révision ou upgrade de stimulateurs cardiaques ou défibrillateurs cardiaques simple, double ou triple chambre ;
- Faisant l'objet d'une primo-implantation de défibrillateur cardiaque triple chambre (CRT-D).

01.4. COMPARATEUR REVENDIQUE

L'enveloppe antibactérienne résorbable TYRX associée à l'administration d'une prophylaxie antibiotique pré-implantation est proposée en comparaison à l'antibioprophylaxie seule.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

02.1. RAPPEL DE L'HISTORIQUE DE REMBOURSEMENT DU DM EVALUE

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du DM TYRX.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

L'enveloppe antibactérienne résorbable TYRX est un dispositif médical implantable actif (DMIA). Le certificat de marquage CE a été délivré par l'organisme notifié BSI (n°2787), basé aux Pays-Bas.

03.2. DESCRIPTION

L'enveloppe antibactérienne résorbable TYRX est composée des éléments suivants :

- Substrat en treillis totalement résorbable

L'enveloppe antibactérienne résorbable TYRX est un treillis à larges pores tressé à partir de filaments absorbables, composés de glucolide, caprolactone et carbonate de triméthylène, et revêtus d'un polymère.

- Revêtement polymère résorbable

Le revêtement est un polymère biorésorbable et biocompatible à base de tyrosine (acide aminé), qui se décompose de façon linéaire avec le temps, principalement par hydrolyse. Le principal objectif de l'utilisation de ce polymère consiste à servir de support aux 2 agents antimicrobiens utilisés (minocycline et rifampicine).

- Antibiotiques

Les deux agents antibiotiques contenus dans l'enveloppe antibactérienne résorbable TYRX sont la minocycline et la rifampicine. La minocycline est un agent antimicrobien bactériostatique qui inhibe la synthèse des protéines et la rifampicine est un agent antimicrobien bactéricide qui interfère avec l'activité de l'ARN-polymérase ADN dépendante.

L'enveloppe est entièrement résorbée en environ 9 semaines.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

L'enveloppe antibactérienne résorbable TYRX libère localement au niveau de la loge des substances antibiotiques (rifampicine et minocycline) destinées à réduire le risque d'infection liée à l'implantation de la prothèse rythmique cardiaque implantable.

03.4. ACTES ASSOCIEES

L'implantation de l'enveloppe antibactérienne absorbable TYRX ne nécessite pas d'acte supplémentaire à celui relatif à l'implantation du défibrillateur cardiaque ou du stimulateur cardiaque inséré dans l'enveloppe.

TECHNIQUE D'INSERTION

La première étape est de préparer le stimulateur cardiaque ou le défibrillateur cardiaque conformément aux instructions du fabricant, en veillant à bien fixer les sondes. Le boîtier du stimulateur ou du défibrillateur cardiaque est ensuite glissé dans l'ouverture de l'enveloppe, en laissant les fils des sondes dépasser. **Il est important de s'assurer que la poche formée est suffisamment grande pour contenir le volume supplémentaire de l'enveloppe antibactérienne.**

La prothèse rythmique cardiaque est ensuite placée dans l'organisme du patient conformément au protocole de l'établissement. Des sutures monofilaments résorbables ou non peuvent être utilisées pour fixer l'ouverture de l'enveloppe afin de maintenir en place le stimulateur ou défibrillateur avant l'implantation.

Les actes associés à l'implantation de TYRX sont donc les mêmes que les actes associés à au remplacement, à la révision ou à l'upgrade d'un défibrillateur cardiaque ou d'un stimulateur cardiaque et à l'implantation de défibrillateur triple chambre (cf. Annexe I).

TECHNIQUE DE RETRAIT

S'il est nécessaire de retirer le stimulateur ou le défibrillateur cardiaque avant l'absorption complète de l'enveloppe, il faut exposer d'abord chirurgicalement cette dernière. Les différentes étapes à suivre sont les suivantes :

- Pratiquer une incision du côté plat de l'enveloppe, d'environ la largeur du stimulateur cardiaque ou du défibrillateur cardiaque ;
- Déconnecter les sondes d'électrodes ;
- Retirer le stimulateur cardiaque/défibrillateur par l'ouverture latérale de l'enveloppe. Au besoin, insérer un drain ;
- Un nouveau stimulateur cardiaque/défibrillateur peut être inséré dans l'enveloppe par l'ouverture latérale ;
- Connecter les sondes électriques ;
- Suturer l'enveloppe pour la refermer ;
- Terminer la procédure selon les techniques chirurgicales standard établies.

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. DONNEES SPECIFIQUES

Deux études ont été fournies par le demandeur : une méta-analyse de Ali et al. publiée en 2017 et une étude randomisée de Tarkji et al. publiée en 2019.

La méta-analyse de Ali et al. de 2017 ayant incluse 5 études n'a pas été retenue en raison :

- du caractère rétrospectif de 4 des 5 études incluses (Mittal.al, Shariff et al., Koleck et al., Hassoun et al.),
- de la durée de suivi moyenne inférieure à 1 an dans 4 des 5 études incluses (Mittal et al., Sharif et al., Kolek et al. et Hassoun et al.),
- de l'utilisation d'un enveloppe de génération antérieure non résorbable dans 4 des 5 études (Mitta et al., Shariff et al., Henrikson et al. et al., Hassoun et al.)
- de l'implantation de population avec des niveaux de risque différents : à haut risque d'infection dans 2 études (en remplacement de défibrillateur pour Henrikson et al. et Kolek et al, et pour tout de prothèse et tout type de procédure dans les 3 autres études (Mittal et al., Shariff et al. et Hassoun et al.).

- **Etude WRAP-IT : Tarakji et al. (2019) et Mittal et al. (2020) et rapport d'étude clinique MEDTRONIC^{1,2,3}**

Méthodologie de l'étude

WRAP-IT est une étude clinique contrôlée, randomisée, prospective, multicentrique, internationale, simple aveugle, post-commercialisation, ayant inclus 6 983 patients. Ces patients implantés avec une prothèse rythmique cardiaque étaient randomisés dans le groupe avec enveloppe TYRX et antibioprofylaxie prophylactique ou dans le groupe contrôle avec antibioprofylaxie seule. La randomisation était stratifiée par centre et selon le type de prothèse implantée (stimulateur vs défibrillateur). Un nombre de sujet à inclure égale à 6 988 patients avait été calculé a priori sur la base des hypothèses suivantes : puissance de 90%, erreur de type I globale de 5%, taux d'infection majeure liée aux prothèses rythmiques cardiaques implantables de 2% à 1 an, réduction de 50% des infections majeures liées aux prothèses rythmiques implantables dans le groupe TYRX, taux d'attrition annuel de 15% et implantation de 75% de défibrillateur.

Les patients inclus étaient :

- **Remplacement du boîtier générateur ou upgrade** chez les patients porteurs d'un stimulateur cardiaque (simple, double, et triple chambre, les CRT-P) ou d'un défibrillateur cardiaque (simple, double, ou triple chambre, les CRT-D) ;
- **Primo-implantation d'un défibrillateur cardiaque triple chambre (CRT-D)** dans les indications approuvées ;
- **Révision de la loge ou de sonde** cardiaque chez les patients n'ayant pas eu de procédure sur la loge dans l'année avant la révision.

Les patients présentant les facteurs de risques suivants ont été exclus de l'étude WRAP-IT :

- Hémodialyse ou dialyse péritonéale ;
- Traitement par des agents immunosuppresseurs ;
- Antécédent d'infection de prothèse rythmique cardiaque ou autres événements liés au dispositif, ou d'infection endovasculaire incluant les endocardites dans les 12 derniers mois ;
- Signes ou symptômes physiques, cliniques ou biologiques relatifs à une infection active.

L'objectif principal de l'étude était de comparer à 1 an post-implantation le taux d'infection majeure lié aux prothèses rythmiques cardiaques implantables, correspondant :

- aux explantations de la prothèse rythmique cardiaque implantable,
- aux procédures invasives sans explantation de la prothèse rythmique cardiaque implantable,
- au traitement par antibiotique chez un patient non éligible à une explantation présentant une infection récurrente,
- aux infections profondes avec des signes de gravité ou
- au décès.

¹ Tarakji KG, Mittal S, Kennergren C, Corey R, Poole JE et al. Antibacterial envelope to prevent cardiac implantable device infection. N Engl J Med. 2019 May 16;380(20):1895-1905

² The World-wide Randomized Antibiotic Envelope Infection Prevention (WRAP-IT) Trial: Long-term Follow-Up. Mittal S, Wilkoff BL, Kennergren C, Poole JE, Corey R et al., Heart rhythm 2020 Feb 19; s1547-5271(20)30113-2

³ World-wide Randomized Antibiotic Envelope Infection Prevention (WRAP-IT) Study. Rapport d'étude clinique MEDTRONIC. Version 1.0. 14 février 2019

Les analyses statistiques étaient réalisées sur la population en intention de traiter, hormis pour le critère de jugement secondaire évaluant les complications liées aux prothèses rythmiques cardiaques implantables, avec une analyse de non-infériorité sur la population en per protocole (avec une marge de non-infériorité pour le Hazard Ratio de 1,33). Une analyse séquentielle des critères de jugement secondaires était prévue a priori au protocole, en se basant sur la méthode de Holm pour gérer la multiplicité des tests réalisés.

Caractéristiques des patients

Au total, 6 983 patients ont été randomisés, avec **3 495 dans le groupe TYRX et 3 488 dans le groupe contrôle.**

L'intervention planifiée était l'implantation d'un défibrillateur pour 2639 (76%) et 2622 (75%) patients du groupe TYRX et du groupe contrôle dont respectivement 1675 (48%) et 1713 (49%) avec défibrillateur triple chambre (CTR-D).

Au total, l'intervention planifiée n'avait pas été pratiquée pour 75 patients (44 dans le groupe TYRX sans intervention et 31 dans le groupe contrôle). Pour les autres, le motif d'implantation était un remplacement de boîtier (stimulateur ou défibrillateur) pour 2423 (70%) et 2389 (68%) patients respectivement du groupe TYRX et du groupe contrôle.

Tableau 1 : indication d'implantation de la prothèse cardiaque dans l'étude WRAP-IT

Indication	Stimulateur		Défibrillateur	
	TYRX (N=856)	Contrôle (N=866)	TYRX (N=2639)	Contrôle (N=2622)
Remplacement du boîtier sans changement de sonde	720 (84 %)	713 (82%)	1494 (57%)	1436 (55%)
Remplacement du boîtier avec changement de sonde	50 (5.8%)	71 (8.2%)	157 (6%)	169 (6%)
Upgrade de prothèse (avec ou sans changement de sonde)	47 (5.5%)	64 (7.4%)	363 (18%)	348 (13%)
Primo implantation d'un resynchronisateur	3 (0.4%)	1 (0.1%)	577 (22%)	627 (24%)
Révision de la poche ou de la sonde (sans changement du boîtier)	18 (2.1%)	8 (0.9%)	20 (1%)	20 (1%)

L'âge moyen des patients étaient de 70 ans, avec une majorité d'hommes (72%).

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables hormis le taux de patients sous corticoïdes à forte dose significativement plus faible dans le groupe TYRX (1,4%.vs 2,4%). Pour les patients ayant fait l'objet d'une intervention, une antibioprofylaxie pré-procédurale avait été administrée à respectivement 94% et 95% des patients du groupe TYRX et du groupe contrôle.

L'enveloppe TYRX avait été implantée avec succès pour 99,7% des interventions, avec une durée moyenne de procédure d'implantation de la prothèse non différente entre les deux groupe (56 ± 46 min dans le groupe TYRX vs 55 ± 48 min dans le groupe contrôle).

Concernant les cross-over à 12 mois de suivi, 133 (3,8%) patients du groupe TYRX avaient été implantés initialement ou lors d'une intervention suivante avec une prothèse sans enveloppe TYRX et 45 (1,3%) patients dans le groupe contrôle avaient été implantés initialement ou lors d'une intervention suivante avec une prothèse et l'enveloppe TYRX.

Critère de jugement principal : taux d'infection majeure liée aux prothèses rythmiques cardiaques implantables à 1 an

Trente infections majeures liées aux prothèses rythmiques cardiaques implantables (chez 25 patients) dans le groupe TYRX et 45 infections majeures (chez 42 patients) dans le groupe contrôle avaient été rapportés dans les 12 mois de l'implantation. **Le taux d'infection majeure liée aux prothèses rythmiques cardiaques implantables à 12 mois estimé par la méthode de Kaplan-Meier était respectivement de 0,7% et de 1,2% dans le groupe TYRX et le groupe contrôle, avec un Hazard Ratio de 0,60 (IC_{95%} = [0,36 ; 0,98]) et une valeur p de 0,041. Le seuil de significativité pour le critère de jugement principal était atteint**, la valeur p étant inférieure à la valeur référence de 0,049 (selon l'analyse en intention de traiter prévue au protocole, avec une valeur du p ajustée par la méthode de Holm, pour tenir compte de l'analyse multiple des 3 critères secondaires).

Tableau 2 : résultat sur le critère de jugement principal de l'étude WRAP-IT

	Groupe TYRX (N=3495)	Groupe contrôle (N=3488)	Hazard Ratio (95%IC)
	Nb de patients (%)	Nb de patients (%)	
Critère principal de jugement : taux d'infection majeure lié aux prothèses à 1 an	25 (0,7)	42 (1,2)	0,60 (0,36-0,98) p=0,04
	Type d'infection		
• Infection de loge	14 (0,4)	36 (1,0)	0,39 (0,21-0,72)
• Bactériémie /endocardite	11 (0,3)	6 (0,2)	1,57 (0,61-4,05)

La Commission a estimé à partir de la différence de taux mesurés dans les groupes contrôle et TYRX (respectivement de 1,2% versus 0,7%), que l'enveloppe TYRX permettait une réduction de 0,5% en valeur absolue du taux d'infection majeure liée aux prothèses à 1 an par rapport au groupe contrôle. Cette différence correspond à un nombre de patients à implanter avec une enveloppe TYRX égale à 200 pour éviter une infection majeure liée aux prothèses à 1 an.

Les bactéries responsables avaient pu être identifiées pour 11 (44%) infections dans le groupe TYRX et 25 (59%) dans le groupe contrôle. Les Staphylocoques dorés étaient le germe le plus fréquemment retrouvé, responsable de 7 infections dans le groupe TYRX et de 6 infections dans le groupe contrôle (dont aucun Staphylocoques dorés résistants à la méticilline (SARM) dans les 2 groupes).

Seul un patient sous immunosuppresseur avait développé une infection majeure 1 an.

- Critère de jugement secondaire n°1 : taux de complications liées au système ou à la procédure à 12 mois

Des complications liées au système ou à la procédure dans les 12 mois suivant l'implantation d'une prothèse rythmique cardiaque sont survenues chez 201 patients du groupe TYRX et 236 patients du groupe contrôle. **Les taux de complications calculés par la méthode de Kaplan-Meier était respectivement de 6,0% et 6,9%, avec un Hazard Ratio de 0,87 (IC_{95%} = [0,72 ; 1,06] et une valeur p de non-infériorité <0,0001)**. La valeur p ajustée par la procédure d'Holm est <0,0001, **le critère de jugement secondaire relatif à la non-**

infériorité du taux de complications liées au système ou à la procédure avec TYRX avait été atteint.

- Critère de jugement secondaire n°2 : taux d'infection majeure liée aux prothèses rythmiques cardiaques implantables à 36 mois

Après 36 mois de suivi, des infections majeures liées aux prothèses rythmiques cardiaques implantables étaient survenues chez 32 patients du groupe TYRX et 51 patients du groupe contrôle. Les taux estimés à 36 mois étaient respectivement de 1,3% et de 1,9% avec un Hazard Ratio de 0,64 (IC_{95%} = [0,41 ; 0,99] ; p=0.046). **La valeur p ajustée par la méthode de Holm est de 0,0543. Le critère de jugement secondaire relatif au taux d'infection majeure lié aux prothèses rythmiques cardiaques au cours du suivi de 36 mois n'avait pas été atteint.**

- Critère de jugement secondaire n°3 : taux d'infection majeure ou mineure liée aux prothèses rythmiques cardiaques implantables à 12 mois

Des infections majeures ou mineures liées aux prothèses rythmiques cardiaques implantables dans les 12 mois de l'implantation étaient survenues chez 50 patients du groupe TYRX et 75 du groupe contrôle. Les taux estimés à 12 mois étaient respectivement de 1,5% et 2,2% avec un Hazard Ratio de 0,67 (IC_{95%} = [0,47 ; 0,96] ; p=NS). La valeur p ajustée par la procédure de Holm était de 0,0543, **le critère de jugement secondaire relatif à l'ensemble des infections, majeures ou mineures, survenues à 12 mois post-implantation d'une prothèse rythmique cardiaque n'avait pas été atteint.**

- Limites de l'étude

Cette étude présentait plusieurs limites à prendre en compte.

Les inclusions étaient non consécutives dans cette étude post-commercialisation, engendrant un possible biais de sélection. Seule l'implantation d'une prothèse rythmique de la marque MEDTRONIC était autorisée par le protocole. Le taux d'inclusion de patients avec un stimulateur cardiaque était limité à 25% du total des patients. Les patients implantés avec un défibrillateur triple chambre représentaient près de la moitié des patients inclus contre moins de 25% pour les stimulateurs.

Il est à noter également que **les données ne peuvent être considérées comme transposables aux patients exclus de l'étude**, c'est à dire aux hémodialysés et patients en dialyse péritonéale, aux patients avec une infection de prothèse ou une endocardite dans l'année précédente et aux patients avec une infection active.

La stratégie de prévention des infections en péri et post-procédure n'était pas contrôlée dans le protocole et laissée à la discrétion de chaque centre. Le manque de données sur la sensibilité des bactéries impliquées dans ces infections n'avait pas permis d'évaluer l'impact de l'enveloppe TYRX sur le développement potentiel de résistance aux antibiotiques.

Le taux d'infection majeure retrouvé de 1,2% à 1 an dans le groupe contrôle était plus faible que celui prévu de 2% dans les hypothèses de l'étude. Ce faible taux pourrait être expliqué par l'exclusion des patients à plus haut risque (sous immunosuppresseur et hémodialysés) et par une bonne observance des mesures préventives en particulier du respect de l'antibioprophylaxie préopératoire dans les conditions particulières d'une étude clinique prospective.

04.1.1.2. EFFETS INDESIRABLES

4.1.1.2.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

- Analyses post-hoc de l'étude WRAP-IT : taux de complications liées au système ou à la procédure à 36 mois

Selon une analyse per-protocole sur 6 800 patients, le nombre de complications liées au système ou à la procédure à 36 mois était de 235 dans le groupe TYRX versus 252 dans le groupe patients (estimation de Kaplan Meyer de 8.0% vs 8.2% ; HR 0,95 ; IC95 : 0,76 - 1,13 ; $p < 0,01$ pour la non-infériorité).

Le taux de complications non infectieuses était de 7,1% dans les 2 groupes. En dehors des infections, les complications les plus fréquentes dans les 2 groupes étaient les suivantes : 91 (1,1%) déplacements de sonde, 37 (0,5%) détériorations de sonde et 31 (0,4%) hématomes au site d'implantation.

Aucune réaction allergique aux composants de l'enveloppe n'avait été rapportée durant le suivi.

4.1.1.2.2. MATERIOVIGILANCE

Les données de matériovigilance rapportées par le fabricant sont détaillées par zone géographique dans les tableaux suivants.

• FRANCE

TYRX France	2015	2016	2017	2018	2019
Données de matériovigilance					
Nombre total d'évènements rapportés	0	0	0	0	0

• EUROPE

TYRX Europe	2015	2016	2017	2018	2019
Données de matériovigilance					
Nombre total d'évènements rapportés	0	1	1	0	0
Type d'évènements rapportés					
Infection	NA	1	1	NA	NA

• MONDE (HORS EUROPE)

TYRX Monde (hors Europe)	2015	2016	2017	2018	2019
Données de matériovigilance					
Nombre total d'évènements rapportés	30	52	97	126	162
Type d'évènements rapportés					
Infection	20	41	78	94	110
Réaction allergique ou hypersensibilité	0	4	9	17	5
Hématome	9	10	25	18	0
Expiration du produit	2	0	4	11	10

Inflammation	1	3	9	10	14
Douleur	1	4	9	5	0
Décès	1	4	5	2	0
Problème lié à l'emballage ou étiquetage	3	0	2	6	0
Vertiges	0	1	3	2	0
Œdèmes	0	0	0	2	0
Impédance anormale	0	0	0	1	0
Pression artérielle élevée ou basse	0	0	1	1	0
Produit endommagé	1	4	4	0	3
Surchauffe	0	0	0	1	0
Autre (non spécifié)	0	0	0	2	11
Difficulté d'insertion de l'enveloppe	0	0	0	0	1
Dysfonctionnement de la prothèse	0	0	0	0	2
Autre événement lié à l'enveloppe (non spécifié)	0	0	0	0	6

L'étude contrôlée randomisée WRAP-IT a montré que l'utilisation de l'enveloppe antibactérienne résorbable TYRX permettait de réduire significativement le risque d'infection majeure liée aux prothèses rythmiques implantables à 1 an, pour certaines catégories de patients à haut risque. Néanmoins, la quantité d'effet dans cette population de patients (remplacement et upgrade de boîtiers, implantation de défibrillateurs triple chambre) était limitée, avec la nécessité d'implanter 200 patients pour éviter une infection majeure liée aux prothèses rythmiques implantables. Les données de sécurité à 36 mois sur la population en per protocole ne semblaient pas montrer de surrisque de complications liées à l'usage de l'enveloppe antibactérienne résorbable TYRX. Néanmoins certaines limites doivent être prise en compte comme le recrutement non consécutif des patients engendrant un risque potentiel de biais de sélection et le fait que ces résultats ne peuvent être considérés comme transposables aux patients exclus de l'étude.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les infections liées aux prothèses rythmiques cardiaques sont des complications potentiellement graves. De nombreux facteurs en lien avec le patient, la procédure et le type de dispositif implanté sont impliqués dans ce risque d'infection et imposent des mesures de prévention multifactorielles.

Comme recommandé dans le consensus de l'association européenne de rythmologie de 2020, cette stratégie doit en particulier chercher à minimiser les facteurs de risque modifiables et se traduit par la mise en œuvre de mesures préventives pré, péri et post-procédurales.^{4,5} Elle repose en particulier sur l'administration d'une prophylaxie antibiotique IV à visée anti-staphylococcique (Cefazoline, ou Vancomycine en cas d'allergie au céphalosporine) 1 heure avant l'incision (niveau de preuve : étude randomisée).

⁴ Blomström-Lundqvist C, Traykov V, Erba PA, Burri H, Nielsen JC, Bongiorno MG et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) international consensus document on how to prevent, diagnose, and treat cardiac implantable electronic device infections-endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRs), the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS), International Society for Cardiovascular Infectious Diseases (ISCVID) and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Europace*. 2020 Apr 1;22(4):515-549.

Selon ce consensus, l'utilisation d'une enveloppe antibactérienne résorbable TYRX est recommandée dans les situations à haut risque. Conformément aux critères d'inclusion de l'étude WRAP-IT, cette population inclut les patients avec changement de générateur/ou de sonde, upgrade de matériel ou implantation initiale d'un défibrillateur triple chambre (niveau de preuve : étude randomisée). Il est précisé que le choix d'implanter cette enveloppe doit être fait de manière individuelle, en prenant en compte la présence de facteurs de risque du patient et l'incidence locale des infections de prothèse cardiaque implantable.

En revanche, l'instillation d'antibiotique à usage local dans la poche et la prise d'antibiotique en post-opératoire ne sont pas recommandées (niveau de preuve : étude randomisée).

Les autres mesures de prévention concernent en particulier le strict respect de mesures d'aseptise avec un environnement stérile de type bloc opératoire, la gestion de l'hémostase pour éviter notamment le risque d'hématome et l'intervention d'opérateurs formés et expérimentés.

De nouveaux types de prothèses rythmiques implantables sans sonde endocavitaire sont également disponibles en alternative aux prothèses conventionnelles dans certaines indications pour les patients notamment à haut risque de complications.^{6,7}

Au vu des données disponibles, la Commission estime que l'enveloppe antibactérienne résorbable TYRX a un intérêt dans la stratégie thérapeutique de prévention des infections liées aux prothèses rythmiques implantables en complément des autres mesures prophylactiques recommandées, dans les situations à haut risque correspondant aux procédures de remplacement, révision ou upgrade de stimulateurs cardiaques ou défibrillateurs cardiaques (simple, double ou triple chambre) et aux primo-implantations de défibrillateur cardiaque triple chambre (CRT-D).

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Les données fournies montrent l'intérêt thérapeutique de l'enveloppe antibactérienne résorbable TYRX pour la prévention des infections liées aux prothèses rythmiques implantables, en complément des autres mesures prophylactiques recommandées dans les situations à haut risque correspondant aux procédures de remplacement, révision ou upgrade de stimulateurs cardiaques ou défibrillateurs cardiaques (simple, double ou triple chambre) et aux primo-implantations de défibrillateur cardiaque triple chambre (CRT-D).

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Les infections après implantation d'une prothèse rythmique cardiaque sont des complications potentiellement graves. Elles se localisent le plus fréquemment au niveau de la loge du boîtier (jusqu'à 69% des cas) et sont principalement dues à des Staphylocoques.^{8,9,10} Ce type de complication peut également atteindre le segment extravasculaire sous-cutané de la sonde et son segment endovasculaire, notamment intracardiaque (à l'extrémité la plus distale de la

⁶ Avis sur le dispositif MICRA du 18 octobre 2016. HAS.

⁷ Avis sur le dispositif EMBLEM du 22 septembre 2015. HAS

⁸ Le KY, Sohail MR, Friedman PA, Uslan DZ, Cha SS, Hayes DL et al. Clinical features and outcomes of cardiovascular implantable electronic device infections due to staphylococcal species. Am J Cardiol. 2012 Oct 15;110(8):1143-9.

⁹ Chua JD, Wilkoff BL, Lee I, Juratli N, Longworth DL, Gordon SM. Diagnosis and management of infections involving implantable electrophysiologic cardiac devices. Ann Intern Med. 2000 Oct 17;133(8):604-8.

¹⁰ Greenspon AJ, Patel JD, Lau E, Ochoa JA, Frisch DR, Ho RT et al. 16-year trends in the infection burden for pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators in the United States 1993 to 2008. 6-year trends in the infection burden for pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators in the United States 1993 to 2008. J Am Coll Cardiol. 2011 Aug 30;58(10):1001-6.

sonde) avec le risque de développer une endocardite ou un sepsis. Les mécanismes impliqués correspondent à une propagation microbienne le long de la sonde jusque dans sa partie intracardiaque ou à une contamination par voie hématogène à partir d'un foyer à distance ou inconnu.¹¹

Le traitement de l'infection nécessite invariablement le retrait de la totalité du dispositif infecté (boîtier et sonde(s)). Un traitement antibiotique doit également être associé avec une durée et un spectre adapté au type d'infection. La réimplantation d'une nouvelle prothèse, si elle est faisable, devra également être décalée jusqu'à ce qu'à la disparition de tous les signes et symptômes (locaux et systémiques) d'infection ou jusqu'à la négativation des hémocultures pendant au moins 72 heures.⁴

Parmi les complications potentielles des prothèses rythmiques implantables, les infections sont celles qui présentent l'impact le plus important en termes de morbidité et de mortalité.¹² Le taux de mortalité globale à 30 jours est de l'ordre de 5 à 8% avec un surrisque constaté notamment pour les patients avec des comorbidités significatives, une endocardite ou un retrait incomplet du matériel.^{13,14,15,16} La mortalité à long terme des patients après infection liée aux prothèses cardiaques rythmiques, reste jusqu'à 1,5 à 2,4 fois supérieure par rapport aux patients non infectés.^{14,17}

Les infections liées aux prothèses rythmiques cardiaques entraînent également une augmentation de la morbidité, avec notamment des séjours d'hospitalisation significativement plus longs que chez les patients ne présentant pas d'infection.^{15,18}

Les infections liées aux prothèses rythmiques implantables sont des complications potentiellement graves par l'impact qu'elles peuvent avoir à court terme sur la morbi-mortalité.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Le nombre de porteur de stimulateurs, de défibrillateurs cardiaques implantables est en constante augmentation en France et dans le monde, en raison du vieillissement de la population et de l'extension des indications dans la resynchronisation et la prévention de la mort subite.

Les implantations de stimulateurs, défibrillateurs et de resynchronisateurs (avec ou sans fonction de défibrillation) cardiaques implantables avaient ainsi atteint en 2016 des taux annuels de respectivement 1033, 122 et 160 implantations par millions d'habitants en France.¹⁹

¹¹ Biffi M. J. The never-ending story of CIED infection prevention: Shall we WRAP-IT and go? *Cardiovasc Electrophysiol.* 2019 Aug;30(8):1191-1196.

¹² Tarakji KG, Chan EJ, Cantillon DJ, Doonan AL, Hu T, Schmitt S et al. Cardiac implantable electronic device infections: presentation, management, and patient outcomes. *Heart Rhythm.* 2010 Aug;7(8):1043-7.

¹³ Boersma L, Burke MC, Neuzil P, Lambiase P, Friehling T, Theuns DA et al. Study I. Infection and mortality after implantation of a subcutaneous ICD after transvenous ICD extraction. *Heart Rhythm* 2016;13:157-164.

¹⁴ Rizwan Sohail M, Henrikson CA, Jo Braid-Forbes M, Forbes KF, Lerner DJ. Increased long-term mortality in patients with cardiovascular implantable electronic device infections. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015;38:231-239.

¹⁵ Sohail MR, Henrikson CA, Braid-Forbes MJ, Forbes KF, Lerner DJ. Mortality and cost associated with cardiovascular implantable electronic device infections. *Arch Intern Med* 2011;171:1821-1828.

¹⁶ Viganego F, O'Donoghue S, Eldadah Z, Shah MH, Rastogi M, Mazel JA, Platia EV. Effect of early diagnosis and treatment with percutaneous lead extraction on survival in patients with cardiac device infections. *Am J Cardiol* 2012;109:1466-1471.

¹⁷ Maytin M, Jones SO, Epstein LM. Long-term mortality after transvenous lead extraction. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:252-257.

¹⁸ Clémenty N, Carion PL, Léotoing L, Lamarsalle L, Wilquin-Bequet F, Brown B, et al. Infections and associated costs following cardiovascular implantable electronic device implantations: a nationwide cohort study. *Europace.* 2018 Dec 1;20(12):1974-1980

¹⁹ Raatikainen MJP, Amar DO, Merkely B, Nielsen JC, Hindricks G, Heidebuchel H et al. A Decade of Information on the Use of Cardiac Implantable Electronic Devices and Interventional Electrophysiological Procedures in the European Society of Cardiology Countries: 2017 Report from the European Heart Rhythm Association. *Europace.* 2017 Aug 1;19(suppl_2):ii1-ii90.

Selon le type d'étude analysé, le taux d'infection à 1 an lié aux prothèses rythmiques implantables était compris entre 0,6% et 1,3% dans des études randomisées récentes contre 2,3% à 3,4% d'infections dans des études rétrospectives^{1, 18, 20,21}

Concernant les données françaises disponibles, le taux d'infection à 1 an lié aux prothèses rythmiques implantables était compris entre 0,6% et 1,3% dans des études randomisées récentes contre 2,3% à 3,4% d'infections dans des études rétrospectives en cas de remplacement de boîtier.¹⁸

04.2.3. IMPACT

L'application de mesures préventives a montré son intérêt clinique sur la réduction du risque d'infection. Néanmoins, le taux d'infections liées aux prothèses rythmiques cardiaques implantables constaté en vie réelle montre que **le besoin en termes de prévention reste insuffisamment couvert.**

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Au total, l'enveloppe résorbable antibactérienne TYRX présente un intérêt pour la santé publique, compte tenu :

- de l'effet de TYRX sur la réduction des infections graves liées aux prothèses rythmiques implantables,
- de la fréquence et de la gravité potentielle de ce type de complication,
- du besoin en termes de prévention insuffisamment couvert,

dans les situations de remplacement, révision ou upgrade de stimulateurs cardiaques ou défibrillateurs cardiaques (simple, double ou triple chambre) et aux primo-implantations de défibrillateur cardiaque triple chambre (CRT-D).

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est suffisant pour l'inscription de TYRX sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale. La Commission retient les indications suivantes :

Prévention du risque d'infection liée à l'implantation de prothèse rythmique cardiaque, chez les patients dans les situations à haut risque d'infection suivantes :

- **procédure de remplacement, révision ou upgrade de stimulateurs cardiaques ou défibrillateurs cardiaques simple, double ou triple chambre ;**
- **primo-implantation de défibrillateur cardiaque triple chambre (CRT-D).**

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

²⁰ Krahn AD, Longtin Y, Philippon F, Birnie DH, Manlucu J, Angaran P et al. Prevention of arrhythmia device infection trial: the PADIT trial. J Am Coll Cardiol 2018;72:3098–3109

²¹ Ludwig S, Theis C, Brown B, Witthohn A, Lux W, Goette A. Incidence and costs of cardiac device infections: retrospective analysis using German health claims data. J Comp Eff Res 2018;7:483–492

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Celles définies pour les stimulateurs et défibrillateurs cardiaques implantables.

L'utilisation de l'enveloppe antibactérienne résorbable TYRX ne modifie pas les modalités d'utilisation et de prescription des prothèses rythmiques cardiaques implantables.

Le dispositif est inséré dans l'enveloppe par le médecin implanteur, puis l'ensemble prothèse rythmique cardiaque et enveloppe est implanté en suivant les modalités d'utilisation retenues par la Commission :

- Pour les stimulateurs cardiaques implantables simple et double chambre ²²;
- Pour les stimulateurs cardiaques implantables triple chambre ²³ ;
- Pour les défibrillateurs cardiaques implantables ²⁴

L'enveloppe antibactérienne résorbable TYRX est utilisée par les médecins implanteurs de défibrillateurs cardiaques et stimulateurs cardiaques, sans modification du protocole habituel d'administration préopératoire d'antibioprophylaxie par voie systémique.

Les indications d'implantation de stimulateurs et défibrillateurs cardiaques restent inchangées.

Les implantations de stimulateurs et défibrillateurs cardiaques doivent suivre les recommandations en vigueur, à savoir les recommandations de la Société Française de Cardiologie en 2006 ²⁵ et de la Haute Autorité de Santé (avis du 14 octobre 2008 modifié le 17 février 2009 pour les stimulateurs cardiaques simple et double chambre, avis du 14 octobre 2008 pour les stimulateurs cardiaques triple chambre, avis du 16 juin 2015 pour les défibrillateurs cardiaques simple, double et triple chambre).

Une seule enveloppe TYRX est nécessaire par intervention.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARETEUR RETENU

La prévention des infections liées aux prothèses rythmiques cardiaques nécessite la mise en œuvre de mesures péri, per et post-procédurales, incluant notamment une antibioprophylaxie par voie systémique. Cette stratégie de prévention est décrite dans le consensus de l'association européenne de rythmologie de 2020.⁴ L'implantation du dispositif TYRX est une mesure de prévention pour des patients dans des situations à haut risque d'infection, complémentaire aux autres mesures prophylactiques recommandées.

Le comparateur retenu correspond aux autres mesures prophylactiques recommandées pour réduire le risque d'infection liée aux prothèses rythmiques implantables.

²² Haute autorité de santé. Avis de la CEPP sur les stimulateurs cardiaques implantables simple et double chambre. Saint-Denis-la-plaine 17 février 2009

²³ Haute autorité de santé. Avis de la CEPP sur les stimulateurs cardiaques implantables avec stimulation atrio-biventriculaire pour resynchronisation, dits 'triple chambre. Saint-Denis-la-plaine. 14 octobre 2008

²⁴ Haute autorité de santé. Avis de la CNEDiMTS sur les défibrillateurs cardiaques implantables conventionnels avec sondes endocavitaires (simple, double et triple chambre). Saint-Denis-la-plaine 16 juin 2015

²⁵ M. Chauvin *et al.*, "Recommandations de la Société française de cardiologie concernant les conditions de compétence, d'activité et d'environnement requises pour l'implantation et la surveillance des stimulateurs cardiaques," *Arch. Mal. Coeur Vaiss.*, vol. 99, pp. 1–4, 2006

06.2. NIVEAU D'ASA

L'implantation de l'enveloppe résorbable TYRX constitue une mesure de prévention supplémentaire aux mesures prophylactiques recommandées comme l'antibioprophylaxie pré-procédurale.

L'étude WRAP-IT a montré que l'enveloppe TYRX permettait de réduire significativement les infections majeures liées aux prothèses rythmiques à 1an dans la population.

La Commission s'est prononcée pour une pour une Amélioration modérée du Service Attendu (ASA de niveau III) de TYRX associées aux mesures prophylactiques recommandées par rapport à la prise en charge prophylactique selon les recommandations en vigueur (sans TYRX), dans les indications retenues.

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

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

09 POPULATION CIBLE

D'après les données d'hospitalisation du PMSI (extraits de la base DIAMANT le 29 juin 2020), un total de 29 577 actes relatifs à une intervention de remplacement de stimulateur ou défibrillateur, d'implantation de défibrillateur triple chambre ou de révision/upgrade de système avaient été réalisés en 2019.

Les codes analysés étaient les suivants : DELF014, DELF020, DEEA001, DEEF001, DEEF002, DELF017, DELF018, DELF019, DEKA001 et DEKA002. Pour certaines procédures en particulier les révisions, repositionnements et upgrade, plusieurs actes parmi ceux listés pouvaient avoir été codés pendant le même séjour.

Au total, 27 130 patients avaient fait l'objet de 27 613 séjours intégrant un acte d'intervention de remplacement de stimulateur ou défibrillateur, d'implantation de défibrillateur triple chambre ou de révision/upgrade de système, selon les données PMSI pour l'année 2019.

La population cible de TYRX est de l'ordre de 27 000 patients par an.

ANNEXE I : liste des actes associés au remplacement, à la révision ou à l'upgrade d'un défibrillateur cardiaque ou d'un stimulateur cardiaque et à l'implantation de défibrillateur triple chambre (CCAM – version 60, applicable au 18/10/2019)

Code Acte	Libellé
DEKA001	Changement d'un générateur de stimulation cardiaque implantable
DEKA002	Changement d'un générateur de défibrillation cardiaque implantable
DELF014	Implantation d'un défibrillateur cardiaque automatique, avec pose d'une sonde intraatriale et d'une sonde intraventriculaire droites, et d'une sonde dans une veine cardiaque gauche par voie veineuse transcutanée
DELF020	Implantation d'un défibrillateur cardiaque automatique, avec pose d'une sonde intraventriculaire droite et d'une sonde dans une veine cardiaque gauche par voie veineuse transcutanée
DEEA001	Repositionnement d'un générateur implantable de stimulation ou de défibrillation cardiaque
DEEF001	Repositionnement de sonde définitive intracavitaire de stimulation cardiaque, par voie veineuse transcutanée
DEEF002	Repositionnement de sonde définitive intracavitaire de défibrillation cardiaque, par voie veineuse transcutanée
DELF017	Pose d'une sonde supplémentaire de stimulation cardiaque, par voie veineuse transcutanée
DELF018	Pose d'une sonde supplémentaire de défibrillation cardiaque, par voie veineuse transcutanée
DELF019	Pose de plusieurs sondes supplémentaires de stimulation cardiaque, par voie veineuse transcutanée

ANNEXE II Résumé tabulé - Etude Contrôlée randomisée

Référence	<p>Etude WRAP-IT</p> <p>Antibacterial envelope to prevent cardiac implantable device infection. Tarakji KG, Mittal S, Kennergren C, Corey R, Poole JE al. N Engl J Med. 2019 May 16;380(20):1895-1905</p> <p>The World-wide Randomized Antibiotic Envelope Infection Prevention (WRAP-IT) Trial: Long-term Follow-Up. Mittal S, Wilkoff BL, Kennergren C, Poole JE, Corey et al., Heart rhythm 2020 feb 19;s1547-5271(20)30113-2.</p> <p>World-wide Randomized Antibiotic Envelope Infection Prevention (WRAP-IT) Study. Rapport d'étude clinique MEDTRONIC. Version 1.0. 14 février 2019</p>
Type de l'étude	Etude clinique contrôlée, randomisée, prospective, multicentrique, simple aveugle, post-commercialisation,
Date et durée de l'étude	Période : janvier 2015 - septembre 2018
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité et la sécurité de l'utilisation de l'enveloppe antibactérienne résorbable TYRX dans la prévention du risque d'infection liée aux implantations de prothèses rythmiques cardiaques.
METHODE	
Critères de sélection	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients âgés d'au moins 18 ans ; - Implantation programmée d'une prothèse rythmique cardiaque implantable dans les situations suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • Remplacement du boîtier générateur ou upgrade chez les patients porteurs d'un stimulateur cardiaque (simple, double, et triple chambre (CRT-P)) ou d'un défibrillateur cardiaque (simple, double, ou triple chambre (CRT-D)) ; • Primo-implantation d'un défibrillateur cardiaque triple chambre (CRT-D) dans les indications approuvées ; • Révision de la loge ou de sonde cardiaque chez les patients n'ayant pas eu de procédure sur la loge dans l'année avant la révision. <p>Critères de non-inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Allergie connue à la minocycline, à la rifampicine ou toute autre contre-indication à l'implantation d'un TYRX ; - Patient traité avec des agents immunosuppresseurs ou avec ≥ 20 mg/j de prednisone ou équivalent ; - Hémodialyse ou dialyse péritonéale ; - Patient transplanté cardiaque ou implanté avec un DACM ; - Antécédent d'infection de prothèse rythmique cardiaque, ou d'autres événements liés au dispositif, ou d'infection endovasculaire incluant les endocardites dans les 12 derniers mois ; - Signes ou symptômes physiques, cliniques ou biologiques relatifs à une infection active (incluant sans y être limité les infections pulmonaires, urinaires, cellulites ou bactériémies) ; - Lupus érythémateux systémique (minocycline peut aggraver l'état des patients) ; - Femme enceinte ou en âge de procréer sans contraception effective.
Cadre et lieu de l'étude	181 centres dont 5 en France.
Produits étudiés	Enveloppe antibactérienne résorbable TYRX (de marque MEDTRONIC)

Critère de jugement principal	Taux d'infection majeure liée aux prothèses rythmiques cardiaques implantables survenues au cours des 12 mois suivant l'implantation de la prothèse rythmique cardiaque. Sont définies comme des infections majeures celles entraînant : <ul style="list-style-type: none"> - Une explantation, avec ou sans réimplantation du dispositif ; - Une procédure invasive sans explantation du dispositif ; - Un traitement par antibiotique chez un patient non éligible à une explantation présentant une infection récurrente ou présentant une infection profonde avec signes de gravité ; - Décès. 						
Critère(s) de jugement secondaire(s)	<ul style="list-style-type: none"> - Taux de complications liées au dispositif ou à la procédure dans les 12 mois suivant l'implantation ; - Taux d'infection majeure lié à l'implantation de la prothèse rythmique cardiaque durant la période de suivi ; - Taux d'infections majeures et mineures lié à l'implantation de la prothèse rythmique cardiaque dans les 12 mois suivant l'implantation. 						
Taille de l'échantillon	6 988 patients à randomiser sur la base des hypothèses suivantes : <ul style="list-style-type: none"> - Taux d'infection majeur à 12 mois de 2% dans le groupe contrôle (2,4% avec un DAI ou un CRT-D et 0,6% avec un stimulateur ou un CRT-P) - 75% des patients inclus avec un DAI ou un CRT-D - Réduction de 50% des infections majeures liées à la prothèse dans le groupe TYRX - Taux d'attrition annuel de 15% - Puissance statistique de 90% (calculé à l'aide d'une régression de Cox) - Analyse intermédiaire dès que 3819 patients auront été randomisés et suivis 6 mois pour succès ou futilité avec maintien d'un risque α global=5% 						
Méthode de randomisation	Randomisation 1:1 avec stratification en fonction : <ul style="list-style-type: none"> - du site d'implantation et - du type de dispositif implanté : « high power » (comprenant les défibrillateurs) ou « low power » (comprenant les stimulateurs). 						
Méthode d'analyse des résultats	<ul style="list-style-type: none"> - Critère de jugement primaire évalué à l'aide d'une régression de Cox (modèle à risques proportionnels) stratifié par type de dispositif (« high » et « low »), avec une représentation des résultats selon la méthode de Kaplan-Meier. - Même modèle à risques proportionnels utilisé pour le critère de jugement secondaire. - Analyse du taux de complications liées au système comparé en utilisant une marge de non-infériorité de 1,33 - Evaluation sur la population en intention de traiter (ITT), à l'exception du critère d'évaluation secondaire du taux de complications relié aux prothèses rythmiques cardiaques, également été évalué sur la population traitée (PP) - Le niveau alpha global pour le test des critères d'évaluation principaux et secondaires des critères d'évaluation était de 5% (avec gestion de la multiplicité des tests par la méthode de Holm) 						
RESULTATS							
Nombre de sujets analysés	7 075 patients non consécutifs inclus dans 181 centres (25 pays). 6 983 patients randomisés, avec 3 495 dans le groupe TYRX et 3 488 dans le groupe contrôle.						
Durée du suivi	Suivi moyen = 21±9 mois 89% (6 241) des sujets ont complété au moins 12 mois de suivi.						
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Caractéristiques</th> <th>Groupe TYRX (N = 3 495)</th> <th>Groupe contrôle (N = 3 488)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age moyen, ans</td> <td>70.0 ± 12.6</td> <td>70.1 ± 12.4</td> </tr> </tbody> </table>	Caractéristiques	Groupe TYRX (N = 3 495)	Groupe contrôle (N = 3 488)	Age moyen, ans	70.0 ± 12.6	70.1 ± 12.4
Caractéristiques	Groupe TYRX (N = 3 495)	Groupe contrôle (N = 3 488)					
Age moyen, ans	70.0 ± 12.6	70.1 ± 12.4					

Femme, n (%)	997 (28.6)	976 (28.0)
IMC moyen	29.1 ± 6.1	29.2 ± 6.3
<i>Antécédents médicaux, n/total n (%)</i>		
Cardiomyopathie	2364/3489 (67.8)	2374/3483 (68.2)
Maladie de l'artère coronaire	1449/3489 (41.5)	1478/3483 (42.4)
Infarctus du myocarde	982/3489 (28.1)	934/3483 (26.8)
BPCO	455/3489 (13.0)	418/3483 (12.0)
Diabète	1080/3489 (31.0)	1085/3483 (31.2)
Dysfonctionnement rénal	585/3489 (16.8)	554/3483 (15.9)
<i>Antécédents de chirurgie cardiovasculaire, n/total n (%)</i>		
Pontage coronarien	731/3489 (21.0)	760/3483 (21.8)
Chirurgie de valve cardiaque	323/3489 (9.3)	303/3483 (8.7)
Nombre moyen de prothèses rythmiques cardiaques antérieures	1.2±0.9	1.2±1.0
Temps moyen depuis la première implantation de prothèse rythmique cardiaque, ans	9.0 ± 4.9	9.1 ± 5.1
Précédente infection liée à une prothèse rythmique cardiaque, n (%)	45/3489 (1.3)	53/3483 (1.5)
<i>Traitements médicamenteux à l'inclusion, n/total n (%)</i>		
Antiplaquettaires	2007/3490 (57.5)	1972/3485 (56.6)
Anticoagulants	1377/3490 (39.5)	1390/3485 (39.9)
Antibiotiques	36/3490 (1.0)	37/3485 (1.1)
Immunosuppresseur	48/3490 (1.4)	85/3485 (2.4)
Insuline	348/3490 (10.0)	375/3485 (10.8)
Antidiabétiques oraux	615/3490 (17.6)	620/3485 (17.8)
<i>Stratégie de gestion de l'infection, n/total n (%)</i>		
Antibiotiques péri-procédure	3402/3450 (98.6)	3413/3457 (98.7)
Antibiotiques pré-procédure	3250/3450 (94.2)	3291/3457 (95.2)
Antibiotiques durant la procédure	690/3450 (20.0)	685/3457 (19.8)
Antibiotiques post-procédure	987/3450 (28.6)	1058/3457 (30.6)
Lavage de la loge	2539/3450 (73.6)	2610/3457 (75.5)
<i>Type de prothèse rythmique cardiaque prévue à la randomisation, n (%)</i>		
Stimulateurs simple et double chambre	723 (20.7)	709 (20.3)
Stimulateurs triple chambre (CRT-P)	133 (3.8)	157 (4.5)
Défibrillateurs simple et double chambre	964 (27.6)	909 (26.1)
Défibrillateurs triple chambre (CRT-D)	1675 (47.9)	1713 (49.1)

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes de patients, à l'exception du traitement par immunosuppresseurs, avec un taux significativement supérieur dans le groupe contrôle (p=0.001).

Motifs d'implantation	Stimulateur		Défibrillateur	
	TYRX (N=856)	Contrôle (N=866)	TYRX (N=2639)	Contrôle (N=2622)
Remplacement du boîtier sans changement de sonde	720 (84 %)	713 (82%)	1494 (7%)	1436 (55%)
Remplacement du boîtier avec changement de sonde	50 (5.8%)	71 (8.2%)	157 (6%)	169 (6%)
Upgrade de la prothèse (avec ou sans changement de sonde)	47 (5.5%)	64 (7.4%)	363 (18%)	348 (13%)
Primo implantation d'un resynchronisateur	3 (0.4%)	1 (0.1%)	577 (22%)	627 (24%)

Revision de la poche ou de la sonde (sans changement du boitier)	18 (2.1%)	8 (0.9%)	20 (1%)	20 (1%)
--	-----------	----------	---------	---------

	Groupe TYRX (N=3495)	Groupe contrôle (N=3488)	Hazard Ratio (95%IC)
	Nb de patients (%)		
Critère principal de jugement : taux d'infections majeures liées aux prothèses rythmiques cardiaques à 1 an	25 (0,7)	42 (1,2)	0,60 (0,36-0,98) p=0,04
Type d'infection			
• Infection de loge	14 (0,4)	36 (1,0)	0,39 (0,21-0,72)
• Bactériémie /endocardite	11 (0,3)	6 (0,2)	1,57 (0,61-4,05)

25 patients du groupe TYRX et 42 patients du groupe contrôle ont présenté une infection majeure dans les 12 mois suivant l'implantation d'une prothèse rythmique cardiaque.

Le critère de jugement primaire est atteint, la valeur p étant inférieure à la valeur référence de 0,0488.

Une réduction de 61% des infections de la loge d'implantation était observée chez les patients du groupe TYRX par rapport aux patients du groupe contrôle, à 1 an de suivi. Cet effet de l'enveloppe TYRX persiste au cours de l'ensemble du suivi (36 mois).

Résultats inhérents au critère de jugement principal

Bilan des infections observées dans les deux groupes de patients.

Type d'infection	Groupe TYRX (N = 3 495)	Groupe contrôle (N = 3 488)	Total (N = 6 983)
Toute infection (n patients, %)	65 (57, 1.6%)	91 (84, 2.4%)	156 (141, 2.0%)
Infections majeures (n patients, %)	38 (32, 0.9%)	56 (51, 1.5%)	94 (83, 1.2%)
Infections majeures survenues à 12 mois de suivi (n patients, %)	30 (25, 0.7%)	45 (42, 1.2%)	75 (67, 1.0%)
Explantation de la prothèse rythmique cardiaque	24 (22, 0.6%)	37 (35, 1.0%)	61 (57, 0.8%)
Procédure invasive sans explantation du dispositif	3 (3, 0.1%)	5 (5, 0.1%)	8 (8, 0.1%)
Traitement par antibiotique chez un patient non éligible à une explantation présentant une infection récurrente ou présentant une infection profonde avec signes de gravité	3 (3, 0.1%)	4 (4, 0.1%)	7 (7, 0.1%)

Décès	3 (3, 0.1%)	35 (35, 1.0%)	62 (62, 0.9%)
Infections mineures	27 (27, 0.8%)	35 (35, 1.0%)	62 (62, 0.9%)

Bactéries responsables des infections.

	Groupe contrôle (n = 42)		Groupe TYRX™ (n = 25)	
	Infection de la loge d'implantation (n = 36)	Bactériémie / Endocardite (n = 6)	Infection de la loge d'implantation (n = 14)	Bactériémie / Endocardite (n = 11)
Echantillons non obtenus (n)	2	0	0	1
Bactérie non identifiée	13	2	11	2
Bactérie identifiée	21	4	3	8
Bactéries staphylocoques				
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	1	0	6
<i>Staphylococcus aureus MRSA</i>	0	0	0	0
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1	0	0	0
<i>Staphylococcus epidermis</i>	5	0	0	0
<i>Staphylococcus coagulase-négatifs</i>	3	0	1	0
Autres				
<i>Escherichia coli</i>	1	0	0	0
Espèces <i>Corynebacterium</i>	0	0	1	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	0	0	1
<i>Klebsiella pneumonia</i>	1	0	1	0
<i>Propionibacterium acnes</i>	1	0	0	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	1	0	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	2	0	0
<i>Candida albicans</i>	0	0	1	0
Espèces <i>Pseudomonas</i>	1	0	0	0
Espèces <i>Serratia</i>	1	0	0	0

NB: Les organismes cités dans le tableau ci-dessus ne sont pas mutuellement exclusifs.

Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)

Critère de jugement secondaire #1

Des complications liées à la prothèse ou à la procédure dans les 12 mois suivant l'implantation d'une prothèse rythmique cardiaque étaient survenues chez 201 patients ayant reçus TYRX et 236 patients du groupe contrôle. Les taux calculés par la méthode de Kaplan-Meier étaient respectivement de 6,0% et 6,9%, avec un hazard ratio de 0,87 (IC_{95%} = [0,72 ; 1,06]) et une valeur p < 0,0001 pour la non-infériorité.

La valeur p ajustée par la procédure d'Holm est <0,0001, donc l'objectif avait été atteint.

	<p><u>Critère de jugement secondaire #2</u></p> <p>Au cours de l'ensemble du suivi de 36 mois, des infections majeures liées aux prothèses rythmiques cardiaques étaient survenues chez 32 patients du groupe TYRX et 51 patients du groupe contrôle. Les taux estimés à 36 mois étaient respectivement de 1,3% et de 1,9% avec un hazard ratio de 0,63 (IC_{95%} = [0,40 ; 0,9]; p=0.0402).</p> <p>La valeur p ajustée par la procédure d'Holm est de 0,0543, donc l'objectif n'avait pas été atteint.</p> <p><u>Critère de jugement secondaire #3</u></p> <p>Des infections majeures ou mineures liées aux prothèses rythmiques cardiaques dans les 12 mois étaient survenues chez 50 patients du groupe TYRX et 75 du groupe contrôle. Les taux estimés à 12 mois étaient respectivement de 1,5% et 2,2% avec un Hazard Ratio de 0,67 (IC_{95%} = [0,47 ; 0,96]; p=0,0271).</p> <p>La valeur p ajustée par la procédure d'Holm est de 0,0543, donc l'objectif n'avait pas été atteint.</p>
Effets indésirables	Cf. critères secondaires