

AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MÉDICAUXEMBLEM MRI S-ICD
(modèle 3501)

Sonde de défibrillation sous-cutanée

Renouvellement d'inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 31 janvier 2023

Faisant suite à l'examen du 24 janvier 2023, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 31 janvier 2023.

Demandeur : BOSTON SCIENTIFIC SAS (France)**Fabricant** : CARDIAC PACEMAKERS INCORPORATED (États-Unis)

Le modèle et référence est celui proposé par le demandeur : 3501.

L'essentiel

Indications retenues	À l'exclusion des patients avec bradycardie symptomatique et/ou Tachycardie Ventriculaire (TV) incessante ou TV fréquente spontanée pouvant être réduite efficacement par une stimulation antitachycardique : – Patients avec insuffisance cardiaque (IC) symptomatique, NYHA II ou III, Fraction d'éjection Ventriculaire Gauche (FEVG) $\leq 35\%$, malgré un traitement pharmacologique optimal ≥ 3 mois et avec une espérance de vie >1 an avec un bon statut fonctionnel, d'origine ischémique et > 40 jours après la phase aigüe d'un Infarctus du Myocarde (IDM) ou d'origine non ischémique. – Maladie génétique à haut risque de mort subite par TV / Fibrillation Ventriculaire (FV) sans aucun autre traitement efficace connu.
Service rendu (SR)	Suffisant
Comparateurs retenus	Sonde endocavitaire de défibrillation cardiaque : - Chez les patients éligibles au défibrillateur cardiaque implantable (DAI) avec une sonde endocavitaire ; - Chez les patients jeunes éligibles au DAI avec une sonde endocavitaire, avec une indication de DAI à long terme. Absence d'alternative : chez les patients contre-indiqués au DAI avec sonde endocavitaire en raison de l'absence d'accès veineux endocavitaire ou d'antécédent d'endocardite ou de septicémie.
Amélioration du Service rendu (ASR)	ASR de niveau V , chez les patients éligibles au défibrillateur cardiaque implantable (DAI) avec une sonde endocavitaire, par rapport à la sonde endocavitaire

	ASR de niveau III : - Chez les patients jeunes éligibles au DAI avec une sonde endocavitaire avec une indication de DAI à long terme, par rapport à la sonde endocavitaire - Chez les patients contre-indiqués au DAI avec sonde endocavitaire, en raison de l'absence d'accès veineux endocavitaire ou d'antécédent d'endocardite ou de septicémie, par rapport à l'absence d'alternative
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées

Par rapport à l'avis de la Commission du 05/12/2017, les données suivantes (non spécifiques) ont été analysées :

- L'étude de Knops *et al.* (2020), contrôlée randomisée multicentrique PRAETORIAN, étudiant la non-infériorité du système de défibrillation cardiaque sous-cutanée (S-ICD) par rapport aux systèmes de défibrillation cardiaque implantables conventionnels (DCI) à 4 ans, avec deux analyses secondaires portant sur les chocs appropriés et les complications liées au dispositif ;
- Deux méta-analyses comparant les résultats entre les deux types de dispositifs ;
- Le rapport final du registre EFFORTLESS (2020), avec un suivi à 5 ans des patients ;
- L'étude de Gold *et al.* (2021)¹, non comparative prospective multicentrique UNTOUCHED avec une période de suivi de 18 mois.
- L'étude de Burke *et al.* (2020)², prospective, multicentrique, post commercialisation.

Éléments conditionnant le Service rendu (SR)

- **Spécifications techniques**
- **Modalités de prescription et d'utilisation**

Garantie de 5 ans

Les modalités de prescription et d'utilisation du système EMBLEM MRI S-ICD sont identiques à celles d'un DAI avec sonde endocavitaire et conformes aux recommandations relatives à l'implantation et au suivi des DAI définies par la Société Française de Cardiologie.

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

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable EMBLEM MRI S-ICD est IRM compatible sous conditions, décrites au chapitre 5.2.

¹ Gold et al. Primary Results From the Understanding Outcomes With the S-ICD™ in Primary Prevention Patients With Low Ejection Fraction (UNTOUCHED) Trial. *Circulation* 2021; 143:7-17

² Burke MC et al. 1-Year Prospective Evaluation of Clinical Outcomes and Shocks: The Subcutaneous ICD Post Approval Study. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020 Nov;6(12):1537-1550

Études 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 susceptible de recevoir le système EMBLEM MRI S-ICD peut être estimée au maximum à 3 200 patients par an.

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	5
1.1 Qualification de la demande	5
1.2 Modèles et références	5
1.3 Conditionnement	5
1.4 Revendications du demandeur	5
2. Historique du remboursement	6
3. Caractéristiques du produit	6
3.1 Marquage CE	6
3.2 Description	6
3.3 Fonctions assurées	7
3.4 Actes associés	7
4. Service rendu (SR)	7
4.1 Intérêt du produit	7
4.2 Intérêt de santé publique	21
4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)	22
5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)	23
5.1 Spécifications techniques minimales	23
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	23
6. Amélioration du Service rendu (ASR)	24
6.1 Comparateurs retenus	24
6.2 Niveaux d'ASR	24
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	25
8. Durée d'inscription proposée	25
9. Population cible	25
Annexes	27

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – janvier 2023

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande de renouvellement 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).

1.2 Modèles et références

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

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

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

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande de renouvellement d'inscription concerne les indications suivantes :

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

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

1.4.2 ASR et Comparateurs revendiqués

Patients	Comparateurs	ASR
Patients éligibles au défibrillateur cardiaque implantable (DAI) avec sonde endocavitaire	Sonde endocavitaire	IV
Patients jeunes éligibles au DAI avec sonde endocavitaire, avec une indication de DAI à long terme		III
Patients contre-indiqués au DAI avec sonde endocavitaire en raison de l'absence d'accès veineux endocavitaire ou d'antécédent d'endocardite ou de septicémies.	Absence d'alternative	III

2. Historique du remboursement

Le dispositif EMBLEM MRI S-ICD (modèle A 219) est inscrit au titre Ier de la liste des produits de santé financés au titre des prestations d'hospitalisation prévue à l'article L. 165-11 du code de la sécurité sociale par arrêté du 1er décembre 2016 (référence DAI005).

La sonde EMBLEM MRI S-ICD (modèle 3501) a été évaluée pour la première fois par la Commission en 2017. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté³ du 06/03/2018 (Journal officiel du 06/03/2018).

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

DMIA, notification par British Standards Institution (n°2797), Pays-Bas.

3.2 Description

Le système de défibrillation cardiaque sous-cutanée S-ICD est composé du défibrillateur cardiaque implantable EMBLEM MRI S-ICD (modèle A219) associé à une sonde de défibrillation EMBLEM MRI S-ICD (modèle 3501).

Aucune sonde endocavitaire n'est nécessaire comme avec un DAI conventionnel. L'implantation de la sonde de défibrillation est sous-cutanée. La partie distale de la sonde est positionnée parallèlement et à gauche de la bordure du sternum. L'extrémité proximale de la sonde est connectée au défibrillateur EMBLEM MRI S-ICD (avec un connecteur de type SQ-1 spécifique du système S-ICD).

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

Les modifications apportées au modèle 3501 par rapport au modèle 3401 (précédente génération) sont les suivantes :

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

Un avis de radiation concernant le modèle 3401 a été émis par la HAS en novembre 2022⁴.

³ Arrêté du 06/03/2018 relatif à l'inscription de EMBLEM MRI S-ICD de la société BOSTON SCIENTIFIC SAS au chapitre 4 du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française 08/03/2018. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 28/10/2022]

⁴ Avis de la Commission du 22/11/2022 relatif à la radiation de la sonde de défibrillation sous-cutanée EMBLEM S-ICD (modèle 3401) – HAS - Novembre 2022 [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-7027_EMBLEM%20S-ICD%20\(mod%C3%A8le%203401\)_22%20novembre%202022_7027_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-7027_EMBLEM%20S-ICD%20(mod%C3%A8le%203401)_22%20novembre%202022_7027_avis.pdf)

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

3.3 Fonctions assurées

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

À la différence d'un défibrillateur cardiaque automatique implantable (DCI) conventionnel avec sonde endocavitaire, le système de défibrillation cardiaque implantable sous-cutanée EMBLEM MRI S-ICD ne peut pas délivrer de traitement par stimulation antitachycardique (SAT) pour réduire une tachycardie ou une fibrillation ventriculaire et ne dispose pas des fonctions de stimulation anti-bradycardique d'un stimulateur cardiaque. Néanmoins, le système de défibrillation cardiaque sous-cutanée EMBLEM MRI S-ICD est capable d'exercer une fonction optionnelle de stimulation post choc antitachycardique pendant une durée maximale de 30 secondes.

3.4 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 71, 01/01/2023), l'acte associé à la pose défibrillateur cardiaque implantable avec sonde sous-cutanée est référencé sous le chapitre « 4.2.3.3 Implantation de défibrillateur cardiaque » :

Code	Libellé de l'acte
DELF086	Implantation sous-cutanée d'un défibrillateur cardiaque avec pose d'une sonde sous-cutanée

L'acte associé à l'ablation du boîtier (non spécifique du système EMBLEM) est référencé sous le chapitre « 4.2.3.7 Implantation, ablation et changement de générateur de stimulation ou de défibrillation cardiaque, ablation de stimulateur cardiaque » :

Code	Libellé de l'acte
DEGA003	Ablation d'un générateur sous-cutané de stimulation ou de défibrillation cardiaque implantable

Les actes d'ablation ou de remplacement d'une sonde sous cutanée ne sont pas inscrits à la CCAM.

4. Service rendu (SR)

4.1 Intérêt du produit

4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

4.1.1.1 Rappel des avis précédemment émis par la commission

	Système S-ICD <i>Défibrillateur (modèle A209)</i> <i>Sonde (modèle 3401)</i>	EMBLEM MRI S-ICD (modèle A219) - Défibrillateur	EMBLEM MRI S-ICD (modèle 3501) - Sonde
1er avis CNEDIMTS	21/07/2015 (défibrillateur) ⁵ 22/09/2015 (sonde) ⁶	06/09/2016 ⁷	05/12/2017 ⁸
Indications retenues	À l'exclusion des patients avec bradycardie symptomatique et/ou Tachycardie Ventriculaire (TV) incessante ou TV fréquente spontanée pouvant être réduite efficacement par une stimulation antitachycardique : – Patients avec insuffisance cardiaque (IC) symptomatique, NYHA II ou III, Fraction d'éjection Ventriculaire Gauche (FEVG) ≤ 35%, malgré un traitement pharmacologique optimal ≥ 3 mois et avec une espérance de vie > 1 an avec un bon statut fonctionnel, d'origine ischémique et > 40 jours après la phase aigüe d'un Infarctus du Myocarde (IDM) ou d'origine non ischémique. – Maladie génétique à haut risque de mort subite par TV / Fibrillation Ventriculaire (FV) sans aucun autre traitement efficace connu		
ASA / Comparateurs	Défibrillateur : intra GHS (pas d'ASA) Sonde : - ASA V chez patients éligibles au DAI avec sonde endocavitaire - ASA IV chez patients jeunes patients éligibles au DAI avec sonde endocavitaire avec indication de DAI sur le long terme - ASA IV : Patients CI au DAI avec sonde endocavitaire (absente d'alternative)	Intra GHS (pas d'ASA)	- ASA V chez patients éligibles au DAI avec sonde endocavitaire - ASA IV chez patients jeunes patients éligibles au DAI avec sonde endocavitaire avec indication de DAI sur le long terme - ASA IV : Patients CI au DAI avec sonde endocavitaire (absente d'alternative)
Renouvellement / Radiation	Défibrillateur radié en octobre 2021 ⁹ Sonde radiée en novembre 2022	Avis de renouvellement le 01/03/2022 ¹⁰	

Dans ses avis du 21/07/2015¹¹ et du 22/09/2015¹², les études fournies pour l'inscription du système EMBLEM S-ICD étaient des données cliniques portant sur la 1ère génération du système de

⁵ Avis de la Commission du 21/07/2015 relatif à EMBLEM S-ICD (modèle A209), défibrillateur cardiaque implantable à sous-cutané, HAS ; 2015 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-09/emblem_s-icd_a209_21_juillet_2015_4900_intra_ghs.pdf

⁶ Avis de la Commission du 22/09/2015 relatif à EMBLEM S-ICD (modèle 3401), sonde de défibrillation cardiaque sous-cutanée, HAS ; 2015 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-09/emblem_s-icd_3401_22_septembre_2015_4535.pdf

⁷ Avis de la Commission du 06/09/2016 relatif à EMBLEM MRI S-ICD (modèle A219), défibrillateur cardiaque implantable à sonde sous-cutanée, HAS ; 2016 [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5140_EMBLEM%20S-ICD%20A219_6_septembre_2016_\(5140\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5140_EMBLEM%20S-ICD%20A219_6_septembre_2016_(5140)_avis.pdf)

⁸ Avis de la Commission du 05/12/2017 relatif à EMBLEM MRI S-ICD (modèle 3501), sonde de défibrillation cardiaque sous-cutanée, HAS ; 2017 https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5390_EMBLEM%20MRI%20S-ICD%205390_occultations%20valid%C3%A9es%20par%20HG%20le%2022%2012%202017.pdf

⁹ Avis de la Commission du 19/10/2021 relatif à la radiation de EMBLEM S-ICD (modèle A209), défibrillateur cardiaque implantable à sous-cutané, HAS ; 2021 [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6663_EMBLEM%20S-ICD_19_octobre_2021_\(6663\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6663_EMBLEM%20S-ICD_19_octobre_2021_(6663)_avis.pdf)

¹⁰ Avis de la Commission du 01/03/2022 relatif à EMBLEM MRI S-ICD (modèle A219), défibrillateur cardiaque implantable à sonde sous-cutanée, HAS ; 2022 https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6773_EMBLEM%20MRI%20S-ICD_1er%20mars%202022_6773_avis.pdf

¹¹ Avis de la Commission du 21/07/2015 relatif à EMBLEM S-ICD (modèle A209), défibrillateur cardiaque implantable à sous-cutané, HAS ; 2015 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-09/emblem_s-icd_a209_21_juillet_2015_4900_intra_ghs.pdf

¹² Avis de la Commission du 22/09/2015 relatif à EMBLEM S-ICD (modèle 3401), sonde de défibrillation cardiaque sous-cutanée, HAS ; 2015 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-09/emblem_s-icd_3401_22_septembre_2015_4535.pdf

défibrillation sous-cutanée S-ICD avec le défibrillateur cardiaque (SQ-RX), associé à une sonde sous-cutanée spécifique (Q-TRACK).

- Sur 6 études retenues et analysées, 3 étaient prospectives et multicentriques, dont une étude cas. Ces études ont analysé le taux de réduction des arythmies ventriculaires induites et spontanées, le taux de chocs inappropriés et les événements indésirables rapportés avec le système de défibrillation sous-cutanée S-ICD.
- Les évaluations et avis portant sur cette technologie, réalisées par la Food and Drug Administration (FDA) en 2012, le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) en 2013, et l’Australian Government Medical Services Advisory Committee (MSAC) en 2014 ont également été analysées.

La Commission avait accepté l’extrapolation de ces données au système EMBLEM S-ICD avec le défibrillateur de 2ème génération EMBLEM MRI S-ICD (modèle A 209) puis de 3ème génération EMBLEM MRI S-ICD (modèle A 219).

Dans son avis du 05/12/2017⁸ la Commission avait octroyé un avis suffisant à la sonde EMBLEM MRI S-ICD (modèle 3501), aucune étude spécifique à ce modèle de sonde n’a été fournie. Les données étaient issues de 4 études évaluant le système S-ICD avec la sonde EMBLEM S-ICD (modèle 3401) :

- Deux registres prospectifs multicentriques évaluant l’efficacité et la sécurité du système sur 994 et 1 637 patients ;
- Une étude rétrospective non randomisée bicentrique comparant l’efficacité et la sécurité du système S-ICD avec des DAI avec sonde endocavitaire, sur une période de 6 mois post-implantation, avec un total de 140 patients appariés par groupe de traitement ;
- Une étude comparant la qualité de vie avec le score SSF-12 de patients avec un S-ICD ou un DAI avec sonde endocavitaire.

La Commission avait subordonné le renouvellement d’inscription à la transmission des résultats finaux du registre EFFORTLESS et de l’étude randomisée contrôlée PRAETORIAN pour obtenir des données sur la sécurité et la longévité de la batterie à long terme, la mortalité globale ou la mortalité par arythmie, et une comparaison de haut niveau de preuve avec le système S-ICD EMBLEM versus les défibrillateurs cardiaques conventionnels.

Dans son avis du 01/03/2022¹³ portant sur le renouvellement d’inscription du défibrillateur EMBLEM MRI S-ICD (modèle A 219) sur la liste intra GHS, ont été analysées comme données spécifiques :

- 3 recommandations : Bennet et al. (2016), Adduci et al. (2019) et Probst et al. (2020) ;
- 2 revues systématiques : Chen et al. (2019) et Chue et al. (2017) ;
- 3 méta-analyses : Su et al. (2021), Leon et al. (2019) et Basu (2017) ;
- 4 études cliniques : Brouwer et al. (2018), Gold et al. (2021), Burke et al. (2020) et Migliore et al. (2019) ;

Les résultats du registre EFFORTLESS et l’étude randomisée PRAETORIAN subordonnées par la Commission lors de l’avis du 6 septembre 2016 ont été apportés.

Les études retenues n’étaient pas exclusivement spécifiques du modèle A 219. La Commission a accepté l’extrapolation des données du système de défibrillation cardiaque sous-cutanée de 2ème génération au système de défibrillation cardiaque sous-cutanée de 3ème génération.

¹³Avis de la Commission du 01/03/2022 relatif à EMBLEM MRI S-ICD (modèle A219), défibrillateur cardiaque implantable à sonde sous-cutanée, HAS ; 2022 https://has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6773_EMBLEM%20MRI%20S-ICD_1er%20mars%202022_6773_avis.pdf

4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

Les éléments de preuve reposent sur :

- L'étude de Knops *et al.* (2020)¹⁴, contrôlée randomisée multicentrique PRAETORIAN, étudiant la non-infériorité des S-ICD par rapport aux DCI.
- Deux analyses secondaires de l'étude PRAETORIAN, de Knops *et al.* (2022) :
 - La première¹⁵ qui évalue l'efficacité et la sécurité des chocs appropriés et de la stimulation antitachycardique des S-ICD et des DCI.
 - La deuxième¹⁶ étudiant les complications liées au dispositif chez les patients implantés avec soit un S-ICD, soit un DCI.
- La méta-analyse de Nso *et al.* (2021)¹⁷ qui compare les résultats du remplacement des systèmes de défibrillation cardiaque implantables conventionnels (DCI) par un système de défibrillation cardiaque avec sonde sous-cutanée (S-ICD).
- La méta-analyse de Rordorf *et al.* (2021)¹⁸ dont l'objectif de comparer le S-ICD par rapport aux DCI.
- La méta-analyse de Araujo *et al.* (2022)¹⁹ qui compare l'efficacité et les complications avec les deux types de systèmes de défibrillation cardiaque (DCI et S-ICD) des études observationnelles. Seulement 5 études ont été incluses, dont 3 sont également incluses dans la méta-analyse de Nso. Parmi les 5 études retenues, deux n'étudiaient pas l'efficacité ni les complications des DCI et S-ICD.
- Le rapport final du registre EFFORTLESS (2020) a été fourni par le demandeur.
- L'étude de Gold *et al.* (2021)²⁰, non comparative prospective multicentrique UNTOUCHED avec une période de suivi de 18 mois.
- L'étude de Burke *et al.* (2020)²¹, prospective, multicentrique, post commercialisation.

Les études sont spécifiques du dispositif de défibrillation sous-cutanée EMBLEM (comprenant les boîtiers A2019 ou A219 ainsi que les sondes 3401 ou 3501). Cependant, en l'absence de différenciation des résultats selon le modèle de sonde dans les études, les résultats spécifiques à la sonde EMBLEM MRI S-ICD modèle 3501 ne peuvent être estimés.

¹⁴ Knops RE *et al.* Subcutaneous or Transvenous Defibrillator Therapy. *N Eng J Med.* 2020 Aug 6; 383(6): 526-536

¹⁵ Knops RE, van der Stuijt W, Delnoy PPHM, *et al.* Efficacy and Safety of Appropriate Shocks and Antitachycardia Pacing in Transvenous and Subcutaneous Implantable Defibrillators: Analysis of All Appropriate Therapy in the PRAETORIAN Trial. *Circulation.* 2022;145(5):321-329.

¹⁶ Knops RE, Peppinkhuizen S, Delnoy PPHM, *et al.* Device-related complications in subcutaneous versus transvenous ICD: a secondary analysis of the PRAETORIAN trial. *Eur Heart J.* Published online August 28, 2022:ehac496.

¹⁷ Nso N, Nassar M, Lakhdar S, *et al.* Comparative Assessment of Transvenous versus Subcutaneous Implantable Cardioverterdefibrillator Therapy Outcomes: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2022;349:62-78.

¹⁸ Rordorf R, Casula M, Pezza L, *et al.* Subcutaneous versus transvenous implantable defibrillator: An updated meta-analysis. *Heart Rhythm.* 2021;18(3):382-391.

¹⁹ Araújo CS, Silva CLB, da Silva Menezes Júnior A, *et al.* Efficacy and Complications of Subcutaneous versus Conventional Cardioverter Defibrillators: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Cardiol Rev.* 2022;18(3):e081221198647.

²⁰ Gold *et al.* Primary Results From the Understanding Outcomes With the S-ICD™ in Primary Prevention Patients With Low Ejection Fraction (UNTOUCHED) Trial. *Circulation* 2021; 143:7-17

²¹ Burke MC *et al.* 1-Year Prospective Evaluation of Clinical Outcomes and Shocks: The Subcutaneous ICD Post Approval Study. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020 Nov;6(12):1537-1550

Publications relatives à l'étude PRAETORIAN

Publication de Knops et al. (2020)¹⁴

Cette étude contrôlée randomisée multicentrique avait pour objectif principal de montrer la non-infériorité à 4 ans du S-ICD par rapport au défibrillateur cardiaque conventionnel avec sonde endocavitaire (DCI) sur les chocs inappropriés et les événements indésirables liés au dispositif implanté.

Méthode

Les patients étaient inclus s'ils étaient âgés de plus de 18 ans et avaient une indication de prévention primaire ou secondaire pour l'implantation d'un défibrillateur. Les critères d'exclusion étaient un antécédent de défibrillateur cardiaque, une contre-indication au défibrillateur cardiaque implantable avec sonde sous-cutanée, ou les patients qui nécessitent une stimulation pour bradycardie symptomatique et/ou tachycardie ventriculaire incessante ou fréquente spontanée. La randomisation 1 :1 a été réalisée avec une stratification par centre. L'analyse a été réalisée en intention de traiter modifiée.

Le critère de jugement principal composite était l'évaluation des complications et des chocs inappropriés. Les critères de jugement secondaires incluaient la mortalité toutes causes, les chocs appropriés, les événements indésirables cardiaques, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et le changement de dispositif.

Le seuil de non-infériorité pour la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% a été fixé à 1,45, pour le rapport de risque (HR) relatif. Les détails de la méthodologie sont disponibles en annexe.

Le modèle de sonde implanté était le 3401.

Résultats

Au total, 876 patients ont été randomisés entre mars 2011 et janvier 2017 dans 39 centres, avec 849 patients ont été inclus dans l'analyse du critère de jugement primaire (intention de traiter modifiée mITT), dont 426 patients dans le groupe S-ICD et 423 dans le groupe DCI. Les deux groupes étaient comparables (détails en annexe I). La durée de suivi moyenne était de 49,1 mois, 37 patients ont été perdus de vue.

– Critère de jugement principal

	S-ICD (N = 426)	DCI (N = 423)	HR [IC95%]	p
Critère de jugement principal (complications et chocs inappropriés)	68 (15,1%)	68 (15,7%)	0,99 [0,71 – 1,39]	0,01
Complications liées au dispositif	31 (5,9%)	44 (9,8%)		
Chocs inappropriés	41 (9,7%)	29 (7,3%)		

La non-infériorité a été démontrée car la borne supérieure de l'intervalle de confiance du rapport du hazard ratio (HR) étant inférieure à la marge de non-infériorité fixée, confirmée en per protocole (HR = 0.98, IC95% [0.70-1.37]).

L'estimation de l'incidence cumulée de la première occurrence du critère principal d'évaluation composite par la méthode de Kaplan Meier à 48 mois est de : 15,1 % pour le groupe S-ICD et de 15,7 % pour le groupe DCI conventionnel (n= 68 dans les deux groupes).

Les critères de jugements secondaires sont disponibles en annexe.

La marge de non-infériorité a été fixée a priori et justifiée par des études randomisées contrôlées. Cependant, la fixation de cette marge a été réalisée à partir d'études n'étudiant pas le critère de jugement composite de l'étude PRAETORIAN en tant que tel. Cette étude présente d'autres limites disponibles en annexe.

Cette étude conclut à la non-infériorité des systèmes de défibrillation sous-cutanée par rapport aux défibrillateurs conventionnels en termes de complications et de chocs inappropriés, en acceptant une différence entre les deux types de dispositifs allant jusqu'à 45 % sur ce critère.

Publication de Knops et al. (2022) relative aux délivrances appropriées de la thérapie de l'étude PRAETORIAN¹⁵

Cette analyse secondaire étudie les délivrances appropriées de la thérapie. Les critères de jugement sont toutes les délivrances appropriées²² et les patients avec une thérapie appropriée et l'efficacité du premier choc délivré.

- Thérapie appropriée
- Sur 426 patients implantés avec un S-ICD, 86 ont eu une délivrance appropriée de la thérapie par rapport à 78 patients avec un DCI sur 421 (incidence cumulative à 48 mois de 19,4% et 17,5 % respectivement, **HR = 1,12, IC95% [0,83-1,53], p = 0,45, pas de différence significative entre les deux groupes**), sur une durée médiane de 52 mois.

	S-ICD (N = 86)	DCI (N = 78)
Nombre de délivrance de thérapie approprié	256	348
Épisode discret	167	182
Épisode rythmique	89	166
Chocs	254	228
Stimulation antitachycardique	18	328
Efficacité du 1er choc délivré	93,8%	91,6%
Ayant causé une accélération de la tachycardie	1,7%	1,6%
Efficacité de la 1ère stimulation antitachycardique	NR	46,2%
Ayant causé une accélération de la tachycardie	NR	9,4%

La durée médiane entre le début de l'arythmie et le 1er choc était de 17,8 secondes dans le groupe S-ICD et de 13,8 secondes dans le groupe DCI.

– Chocs appropriés

Dans le groupe S-ICD, 83 patients ont été traités avec au moins un choc versus 57 patients dans le groupe DCI (**incidence cumulative à 48 mois de 19,2% et 11,5% respectivement, HR = 1,52, IC95% [1,08-2,12], p = 0,02**). L'efficacité du 1er choc délivré est de 93.8% et de 91.6% dans les groupes S-ICD et DCI respectivement (p = 0.40).

Les événements et électrocardiogrammes ont été évalués par un comité indépendant. Les électrocardiogrammes n'étaient pas disponibles pour 30,5% (106/348) des thérapies appropriées dans le groupe DCI par rapport à 2 électrocardiogrammes manquants sur 256 (0,8%) dans le groupe S-ICD. L'étude ne rapporte pas de différence significative concernant la délivrance d'une thérapie appropriée entre les S-ICD et les DCI.

²² Thérapie appropriée : stimulation antitachycardique ou choc pour une tachycardie ventriculaire ou fibrillation ventriculaire

Publication de Knops et al. (2022) relative aux complications liées au dispositif de l'étude PRAETORIAN¹⁶

Trente-six (36) et 49 patients dans les groupes S-ICD et DCI respectivement ont présenté ces complications liées au dispositif. Les résultats concernant les incidences cumulatives estimées sur 48 mois (Kaplan Meier) sont présentés ci-dessous.

	S-ICD (N = 36)	DCI (N = 49)	HR [IC95%]	p*
Complications liées au DM	5,9%	9,8%	0,69 [0,44 – 1,09]	NS
Interventions invasives suite à une complication liée au DM	4,3%	8,3%	0,59 [0,35 – 0,99]	0,047
Complications liées à la sonde	1,4%	6,6%	0,24 [0,10 – 0,54]	< 0,001
Infections systémiques	0	1,2%	NR	0,03
Complications aiguës (dans les 30 jours post-implantation)	3,8 %	4,7 %	0,79 [0,41 – 1,53]	NS

* p non ajusté pour de comparaisons multiples

Cette analyse secondaire comparant les complications liées au dispositif entre les deux types de dispositifs rapporte une différence statistique significative en faveur d'un moindre risque de complications liées à la sonde et d'interventions invasives post-complication liées au DM avec le S-ICD par rapport au DCI. Néanmoins, des données concernant la procédure (localisation de l'implant, accès veineux) ne sont pas disponibles.

Méta-analyse de Rordorf et al. (2021)¹⁸

L'objectif de cette méta-analyse est de comparer le S-ICD par rapport aux DCI.

Trois bases de données ont été consultées, de janvier 2010 à juin 2021, suivant les recommandations PRISMA. Les critères d'inclusion des études étaient la comparaison des DCI par rapport aux S-ICD sur plusieurs critères. Les études ne comparant pas les deux systèmes, les articles d'opinion, recommandations, articles de revue, présentations de congrès et résumés n'étaient pas inclus. Deux auteurs indépendants ont collecté les données. Le risque de biais a été évalué selon l'outil ROB et l'échelle d'évaluation de la qualité de Newcastle-Ottawa.

Les critères de jugement étaient les suivants : complications et chocs inappropriés (critère composite), complications de sonde, infections liées au DM, complications de poche, complications majeures procédurales (pneumo/hémothorax, perforation cardiaque, tamponnade), échec du test de défibrillation, nécessité d'ablation du dispositif, chocs appropriés et inappropriés, décès.

Au total, 13 études ont été incluses dans l'analyse (1 ECR, 8 études observationnelles avec des comparaisons appariées et 4 sans comparaison appariée), soit un total de 9 073 patients. Soixante-treize pourcent (73%) des patients avaient un défibrillateur cardiaque en prévention primaire, la FEVG moyenne était de 40 %, 9% avaient une canalopathie.

Les résultats (S-ICD par rapport à DCI) sont disponibles dans le tableau ci-dessous.

	OR [IC95%]	p	I ²
Complications et chocs inappropriés	0,8 [0.53-1.19]	NS	62%
Complications liées à la sonde	0,14 [0,06-0,29]	< 0,0001	0%
Complications majeures liées à la procédure	0.18 [0.06-0,57]	0.003	0%

Complications de poche	2.18 [1.30-3.66]	0.003	0%
Infections liées au DM	1,11 [0,63-1,95]	NS	1%
Chocs appropriés	0.91 [0.57-1.44]	NS	45%
Chocs inappropriés	1,09 [0.73-1.64]	NS	18%
Chocs inappropriés dus à une tachycardie supraventriculaire	0,25 [0.15-0,43]	< 0,0001	0%
Chocs inappropriés dus à une sur détection	4,60 [1,56-13,53]	0,008	53%

Des analyses additionnelles ont été effectuées selon l'âge de la population d'un S-ICD par rapport à un DCI sur les chocs inappropriés et ceux dus à une sur détection.

		OR [IC95%]	p	I ²
Chocs inappropriés	Adultes	1,28 [0,91-1,79]	NS	0%
	Enfants adultes / jeunes	2.18 [1.30-3.66]	0.003	0%
Chocs inappropriés dus à une sur détection	Adultes	9.85 [4,31-22,50]	< 0,0001	53%
	Enfants adultes / jeunes	0,58 [0,16-2,09]	NS	0%

Méta-analyse de Nso et al. (2021)¹⁷

Cette méta-analyse avait pour but d'évaluer la sécurité du remplacement d'un DCI avec un S-ICD.

Plusieurs bases de données ont été consultées, de janvier 2010 à juin 2021, suivant les recommandations PRISMA. Les critères d'inclusion des études étaient la comparaison des DCI par rapport aux S-ICD sur plusieurs critères. Les études ne comparant pas les deux systèmes, les articles d'opinion, recommandations, articles de revue, présentations de congrès et résumés n'étaient pas inclus. Deux auteurs indépendants ont collecté les données. Le risque de biais a été évalué selon l'outil ROB.

Deux méthodes statistiques ont été utilisées pour l'évaluation des résultats : la méthode de Mantel-Haenszel (effet aléatoire) et la méthode de Peto (effet fixe). Seuls les résultats rapportés selon la méthode de Mantel-Haenszel sont rapportés ici.

Dix-neuf critères ont été évalués, 26 études ont été incluses (dont 1 ECR), soit un total de 12 942 patients dont 58,3% étaient implantés avec un S-ICD et 41,7% avec un DCI.

Les résultats sur les 19 critères (S-ICD par rapport à DCI) sont disponibles dans le tableau ci-dessous.

	OR [IC95%]	p	I ²
Toutes complications	1,1 [0.73-1.66]	NS	67%
Mortalité toute cause	0.62 [0.31-1.23]	NS	53%
Chocs appropriés	0.91 [0.59-1.41]	NS	57%
Chocs inappropriés	0.95 [0.64-1.40]	NS	33%
Mortalité cardiovasculaire	1.07 [0.73-1.57]	NS	0%
Échec de la sonde de défibrillation	0.12 [0.01-0.98]	0.05	0%
Défaillance du DM	1.19 [0.35-3.97]	NS	33%
Échec du test du seuil de défibrillation	0.79 [0.07-8.67]	NS	22%
Complication liée à l'implant	0.92 [0.13-6.75]	NS	43%
Détection inappropriée	3.53 [0.97-12.86]	NS	63%

Déplacement de la sonde ou fracture	0.25 [0.12-0.86]	<0.01	0%
Érosion de la sonde	0.09 [0.00-23.82]	NS	94%
Complications majeures liées à la procédure	0.66 [0.26-1.68]	NS	27%
Tamponnade péricardique	0.24 [0.03-2.04]	NS	0%
Pneumothorax et/ou hémithorax	0.12 [0.01-2.03]	NS	NR
Complications de poche	2.13 [1.23-3.69]	0.007	0%
Infections de poche	0.99 [0.58-1.69]	NS	3%
Complications du générateur	0.51 [0.09-2.99]	NS	0%

Ces deux méta-analyses rapportent un risque de complications liées à la sonde et liées à la procédure plus faible pour le système sous-cutané, mais un risque plus important de complications de poche. Chez les enfants ou jeunes adultes (méta-analyse de Rordorf), il apparaît que le risque de survenue de chocs inappropriés dus à une sur détection est moins important avec le S-ICD. Cependant, seulement deux études de méthodologie peu robuste (une observationnelle rétrospective et une monocentrique rétrospective comparative) portant sur environ 100 patients évaluaient ce critère, avec un âge moyen de 15 et 19 ans chez les patients avec un S-ICD et de 11 et 17 ans pour les patients avec un DCI.

Registre EFFORTLESS

Cette étude observationnelle prospective multicentrique (dont 3 centres en France), post commercialisation, avait pour objectif d'évaluer les facteurs d'efficacité et d'efficience des défibrillateurs cardiaques implantables avec sonde sous-cutanée (S-ICD, modèle A209) à court (30 jours), moyen (360 jours) et long terme (5 ans). Les complications à 30 jours et 360 jours post implantation et le taux de chocs inappropriés ont été évalués.

Les critères d'inclusion étaient les patients éligibles à l'implantation de S-ICD ou qui avaient déjà un S-ICD. Les critères d'exclusion étaient la participation à une autre étude, une tachycardie ventriculaire incessante et/ou spontanée ou une tachycardie pouvant être réduite efficacement par une stimulation antitachycardique et les patients avec un pacemaker unipolaire.

Au total, 994 patients ont été inclus à partir de février 2011, dont 449 prospectivement et 495 rétrospectivement, 703 ont été suivis jusqu'à 5 ans et 272 ont été perdus de vue, pour un total de 984 patients implantés.

La moyenne d'âge était de 48 ans, 72.1% des patients étaient de sexe masculin. Les autres caractéristiques des patients ainsi que des données de procédure ont été détaillées précédemment dans l'avis du 05/12/2017.

Les taux d'absence de complications sont répertoriés ci-dessous :

	30 jours	1 an	5 ans
Absence de complications	99,9% [IC95% 99,4-100]	98,5% [IC95% 97,7-99,3]	94,5% [IC95% 92,8-96,2]

Au total, 91 patients sont décédés pendant l'étude (12,9%), dont deux pour cause d'arythmie, aucun décès n'a été imputé comme lié au S-ICD ou à la procédure.

Le taux de chocs inappropriés était de 2,9% à 5 ans. Concernant les événements indésirables, 37% des événements totaux décrits sont liés au S-ICD (595), avec principalement des chocs inappropriés de détection cardiaque chez 11% des patients.

Sur 209 boîtiers mis hors service, les principales causes étaient les suivantes : décès (33.5%), infection (13%), problème de batterie (12.6%). Deux cent huit (208) sondes ont été mises hors service pour cause de décès (43.3%), infection (15.9%), chocs inappropriés (6.7%).

Dans ce registre à collecte rétrospective et prospective des données, le pourcentage de perdus de vue est de 27,6%. Les boîtiers S-ICD modèles 1010 et A209 et les sondes modèle 3401(3010), d'ancienne génération, ont été implantés dans le cadre de cette étude.

Publication de Gold et al. (2021)²⁰ – Étude UNTOUCHED NCT02433379

Cette étude non comparative prospective multicentrique avait pour objectif d'évaluer l'efficacité en termes de chocs inappropriés des S-ICD dans la prévention cardiaque primaire des patients à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) réduite ($\leq 35\%$).

Les critères d'inclusion étaient les patients avec un FEVG $\leq 35\%$ éligibles à un traitement en prévention primaire par S-ICD *de novo*. Les critères d'exclusion étaient une nécessité de stimulation pour bradycardie ou resynchronisation cardiaque, un antécédent de tachycardie ou de fibrillation ventriculaire, une insuffisance cardiaque de classe NYHA IV et une survie estimée à moins de 18 mois. Après inclusion, les patients étaient implantés avec un S-ICD EMBLEM de seconde (A209) ou de 3ème génération (A219).

Le critère de jugement principal était l'absence de chocs inappropriés à 18 mois (540 jours) comparé à un objectif de performance de 91,6% ainsi que les facteurs prédictifs de chocs inappropriés.

Les critères de jugement secondaires étaient l'absence de chocs toute cause à 18 mois comparé à l'objectif de performance de 85,8%, ainsi que l'absence de complications liées à la procédure ou au dispositif à 30 jours. Les objectifs de performance ont été calculés à partir des résultats de l'étude MADIT-RIT.

Résultats

Au total, 1 116 patients ont été inclus entre juin 2015 et février 2018, 1 111 patients ont été implantés, et 67 ont été perdus de vue (6%). La durée de suivi était de $17,3 \pm 4,3$ mois. Les analyses ont été réalisées en intention de traiter (ITT).

– Critère de jugement principal

A 18 mois, l'absence de choc inapproprié était de 95,9% (supérieure à l'objectif, $p < 0,0001$). Les facteurs prédictifs cliniques de chocs inappropriés étaient un antécédent de fibrillation auriculaire, une étiologie non ischémique d'insuffisance cardiaque et un FEVG faible ($p = 0,0003$, $p = 0,019$ et $p = 0,042$, respectivement). Les facteurs prédictifs de protection contre les chocs inappropriés lors de la procédure étaient une technique à 3 incisions et un S-ICD de 3ème génération ($p = 0,011$ et $p = 0,031$, respectivement).

– Critères de jugements secondaires

A 18 mois, l'absence de choc tout cause était de 90,6% (supérieure à l'objectif, $p < 0,0001$). Les facteurs prédictifs de l'absence totale de choc étaient un antécédent de fibrillation auriculaire et un FEVG faible ($p = 0,009$ et $p = 0,008$, respectivement).

A 18 mois, l'absence de complication était de 92,7%. Le facteur prédictif de complications hors infection était le temps de procédure allongé ($p = 0,04$). La survie était de 94,9% à 18 mois.

D'un point de vue méthodologique, cette étude est non comparative, menée sur une durée de suivi de 18 mois et sur une population non représentative de la population cible (patients éligibles à un traitement en prévention primaire inclus uniquement dans l'étude). L'absence de taux de chocs inappropriés à court terme est supérieure à l'objectif de performance fixé. Les S-ICD implantés étaient les modèles A209 (ancienne génération) et A219 et les sondes modèles 3401 et 3501 étaient implantées.

Étude de Burke et al. (2019)²¹ – NCT01736618

Il s'agit d'une étude post-market américaine observationnelle prospective multicentrique (110 centres). Elle avait pour objectif d'évaluer les complications et l'efficacité post-implantation des défibrillateurs cardiaques implantables avec sonde sous-cutanée.

Les événements liés aux chocs (inappropriés, résolution spontanée ou non après détection et charge des dispositifs) et les complications ont été évalués à 1 an.

Au total, 1 637 patients ont reçu un S-ICD *de novo* entre août 2013 et mai 2016, et ont été suivi 365 jours durant lesquels, 215 patients sont sortis de l'étude (13,1%, dont 89 (5,4%) pour cause de décès).

Les patients étaient âgés d'en moyenne 53 ans, 68,5% étaient des hommes. La FEVG moyenne était de 32,0%. Le dispositif était implanté en prévention primaire pour 76,6% des patients et pour 23,4% en prévention secondaire.

A 1 an, l'absence de complication était de 92,5%. Les complications majeures étaient les infections (2,7%, 44/1637). Au total, 78 patients ont eu 395 épisodes d'arythmie, dont 131 (33,2%) se sont résolus spontanément. A 1 an, 5,4% de décès sont survenus (89/1637) dont 11 sont de cause arythmique mais non imputées à une dysfonction ou une complication du système.

L'efficacité du premier et du dernier (maximum 5) choc était respectivement de 91,3% et 100% avec un taux de chocs appropriés de 5,3% à 1 an (méthode de Kaplan Meier). Sur les 207 chocs inappropriés expérimenté par 107 patients, 141 étaient dus à une sur détection cardiaque (79,2%), dont 57 sur les ondes T (40,4%). Le taux de chocs inappropriés a été estimé à 6,8% à 1 an.

Cette étude non comparative est menée sur une durée de suivi courte (1 an) sans hiérarchisation des critères de jugement. Les sondes implantées étaient les modèles 3401 et 3501.

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

Les études sont spécifiques du dispositif de défibrillation sous-cutanée EMBLEM (comprenant les boîtiers A2019 ou A219 ainsi que les sondes 3401 ou 3501). Cependant, en l'absence de différenciation des résultats selon le modèle de sonde dans les études, les résultats spécifiques à la sonde EMBLEM MRI S-ICD modèle 3501 ne peuvent être estimés.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Étude PRAETORIAN (Knops et al. (2020)¹⁴)

Les événements indésirables de l'étude PRAETORIAN sont les suivants :

	S-ICD (N = 426)	DCI (N = 423)
Décès toute cause	83 (16,4%)	68 (13,1%)
Mort subite	18 (dont 13 non expliquées)	18 (dont 12 non expliquée)
Événements cardiaques majeurs	64 (13,3%)	80 (16,4%)
Thérapie		
Appropriée	6 (0,6%)	54 (12,9%)
Inappropriée	1 (0,3%)	30 (7,2%)
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	79 (7,4%)	74 (16,1%)

Analyse secondaire de l'étude PRAETORIAN Knops et al (2022)¹⁶

Toutes les complications liées au dispositif des patients de l'étude PRAETORIAN analysés secondairement sont présentés ci-dessous.

	S-ICD (N = 36)	DCI (N = 49)
Infection	4 (11,1%)	8 (16,3%)
De la poche/générateur	3	3
De la sonde	1	5
Saignement	8 (22,2%)	2 (4,1%)
Événement thrombotique	1 (2,8%)	2 (4,1%)
Pneumothorax	0	4 (8,2%)
Perforation de la sonde	0	2 (4,1%)
Tamponnade	0	2 (4,1%)
Repositionnement de la sonde	2 (5,6%)	7 (14,3%)
Autres complications de la sonde ou du DM	21 (58,3%)	22 (44,9%)
Remplacement de la sonde	3 (8,3%)	9 (18,4%)
Défaillance du DM	4 (11,1%)	6 (12,2%)
Problèmes de détection	4 (11,1%)	0
Indication de stimulation	5 (13,9%)	1 (2,0%)
Échec d'implantation	0	3 (6,1%)
Échec de défibrillation avec action ultérieure	3 (8,3%)	3 (6,1%)
Douleur ou inconfort	2 (5,6%)	3 (6,1%)

Registre EFFORTLESS

Les événements indésirables survenus dans le registre EFFORTLESS sont répertoriés ci-dessous :

Type de complication	Nombre d'évènements	Patients
Type I : Causé par le système S-ICD	254	180 (18.3%)
Type III : Non causé par le système S-ICD, mais n'aurait pas eu lieu en l'absence du système S-ICD implanté.	341	246 (25.0%)
Type IV : Causé par un changement dans l'état du patient	997	403 (41%)

Parmi les événements indésirables de type I, les plus fréquemment retrouvés étaient les chocs inappropriés (n = 196) et l'inconfort (n = 31). Sept épuisements prématurés de la batterie ont été rapportés. Les événements de type III les plus fréquemment retrouvés étaient l'inconfort (n = 56), les infections du système (n = 35), les hématomes (n = 35).

Étude UNTOUCHED

Un total de 83 complications a été rapporté dans l'étude dont 12 infections ayant mené à l'extraction du dispositif. Cinquante-sept (57) patients sont décédés durant l'étude, 28 de cause cardiaque dont 4 arythmies.

Matériorigilance

Les données issues de la matériorigilance transmises par le demandeur rapportent sur la sonde EMBLEM MRI S-ICD, modèle 3501, en France :

France *Extraction des données : 15/09/2022	2017	2018	2019	2020	2021	2022*	Total
Nombre d'évènements rapportés au nombre d'unités vendues (%)	0,00%	0,79%	1,02%	1,59%	2,89%	5,50%	2,38%

Les évènements les plus fréquemment rapportés en France sur 5 ans sont la sur détection (80), le choc inapproprié (74), le choc électrique (64), le bruit du signal (54), le traitement inadéquat/inapproprié ou exposition diagnostique.

Depuis 2017, 4 notifications d'information de sécurité ont été transmises à l'Agence nationale de sécurité (ANSM) par le demandeur :

- En août 2019, la première notification concernait les défibrillateurs EMBLEM MRI S-ICD (modèles A209 et A219) avec une probabilité de remplacement précoce. Cette notification a été étendue jusqu'en décembre 2020.
- En décembre 2020, une nouvelle notification informait du risque de surcharge électrique pendant l'administration d'une thérapie haute tension. Le demandeur a confirmé 6 cas, et aucune conséquence grave ;
- En décembre 2020, une troisième notification informait du risque de fracture du corps de l'électrode (modèle 3501) au niveau distal de l'anneau de détection proximal, avec 27 signalement reçus par le demandeur. Un décès associé à ce risque a été notifié.

Pour ces 3 avis, le demandeur s'est adressé aux médecins des patients porteurs de ces dispositifs afin de réaliser un suivi particulier de ces patients et de considérer un remplacement prophylactique du dispositif selon le risque associé pour le patient.

- En décembre 2022, une notification a été émise pour le rappel de produit concernant une erreur au niveau de la date/heure de fabrication du logiciel entraînant un affichage erronée de la capacité de la batterie. Aucune incidence sur le patient n'a été rapportée à ce jour.

En juillet 2021, l'ANSM a été informée de la mise en œuvre d'un retrait de produits effectué par la firme pour remplacer les électrodes concernées par la notification de décembre 2020 par une version améliorée de l'électrode modèle 3501 approuvée par l'organisme notifié.

4.1.1.5 Bilan des données

Les systèmes S-ICD comportaient le modèle de sonde 3401 ou le modèle 3501. Néanmoins, dans son avis du 05/12/2017, la Commission avait accepté l'extrapolation des données du système de défibrillation cardiaque sous-cutané de génération précédente au système de défibrillation cardiaque sous-cutanée utilisant la sonde EMBLEM MRI S-ICD (modèle 3501) de dernière génération.

Au total, par rapport à la précédente évaluation de la sonde, les résultats finaux du registre EFFORTLESS et de l'étude randomisée contrôlée PRAETORIAN ont été fournis (tel que demandé par la Commission dans son précédent avis) et 5 publications supplémentaires ont été analysées.

- L'étude PRAETORIAN rapporte la non-infériorité du système de défibrillation cardiaque sous-cutané par rapport au défibrillateur conventionnel en termes de chocs inappropriés et de complications à 4 ans. Les analyses secondaires de cette étude montrent une différence

significative en termes de complications liées à la sonde et d'interventions invasives post complications en faveur de l'utilisation du système sous cutané. Concernant l'administration d'une thérapie appropriée, il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les deux types de dispositifs.

La méthodologie de l'étude PRAETORIAN ne permet pas de démontrer la supériorité du système S-ICD par rapport au DCI conventionnel.

- Les méta-analyses de Rordorf et Nso rapportent une diminution du risque de complications liées à la sonde (échec de la sonde, de déplacement de la sonde), avec un système sous-cutané. Cependant, l'utilisation d'un S-ICD serait associée à un risque plus élevé de complications de poche.
- La mortalité globale avec un S-ICD est de 16,4% dont 18 cas de décès par arythmie dans l'étude PRAETORIAN et de 12,9% à 5 ans dans le registre EFFORTLESS avec 2 cas de décès par arythmie.

Concernant la matériovigilance, le demandeur a effectué des actions de sécurité en réponse aux problèmes rencontrés.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Il n'existe pas d'alternative à l'implantation d'un défibrillateur cardiaque dans la prévention de la mortalité cardiaque par trouble du rythme ventriculaire dans les indications revendiquées pour ce type de dispositif.

Les défibrillateurs cardiaques implantables (DCI) conventionnels avec sonde endocavitaire ont démontré leur intérêt avec un bénéfice sur la mortalité toutes causes dans cette population de patient et constituent le traitement de référence. L'expérience acquise avec ce type de dispositif a permis également de caractériser les risques encourus sur le long terme liés notamment aux problématiques de dysfonctionnement et d'infection de sonde endocavitaire.

En l'absence d'accès veineux endocavitaire et en cas d'antécédent d'endocardite ou de septicémie, le système de défibrillation cardiaque sous-cutanée EMBLEM MRI S-ICD constitue un choix de 1ère intention dans ces situations contre-indiquant l'implantation d'un DCI conventionnel avec sonde endocavitaire^{23,24}. Les recommandations de la Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society de 2016 indiquent également que le système S-ICD peut être envisagé chez les patients présentant l'une des comorbidités suivantes : cardiopathie congénitale sans accès aux ventricules, cardiopathie congénitale avec un shunt droit/gauche entraînant un risque accru de complications thromboemboliques avec un défibrillateur conventionnel ou une absence de loge en raison d'un antécédent d'infection liée au dispositif²⁵. Les recommandations italiennes de 2019 indiquent que les patients privilégiés pour l'implantation du système S-ICD sont les patients jeunes (<50 ans), les patients hémodialysés, ceux présentant une anomalie cardiaque congénitale ou porteurs d'un stimulateur cardiaque²⁶.

²³ Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(14):e91–220.

²⁴ Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Evaluation des défibrillateurs cardiaques implantables avec sonde sous-cutanée. Rapport rédigé par Caroline Collette, Québec, Qc : INESSS; 56 p.

²⁵ Bennett M, Parkash R, Nery P, Sénéchal M, Mondesert B, Birnie D, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society 2016 Implantable Cardioverter-Defibrillator Guidelines. *Can J Cardiol*. 2017;33(2):174–88.

²⁶ Adduci C, Ali H, Francia P, Mantovani R, Palano F, Lupo P, et al. The subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator: Current trends in clinical practice between guidelines and technology progress. *Eur J Intern Med*. 2019;65(April):6–11.

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

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

Conclusion sur l'intérêt du produit

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

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la mort subite correspond au décès inattendu d'une personne en bonne santé apparente, dans l'heure suivant l'apparition des premiers symptômes et la mort subite cardiaque (MSC) est définie comme résultant de causes cardiaques. Près de 75 % des causes de mort subite sont liées à une tachyarythmie ventriculaire responsable d'une instabilité hémodynamique avec perte de conscience sans récupération spontanée et nécessitant la mise en œuvre d'une réanimation. La réanimation cardio-pulmonaire immédiate triple la survie des morts subites en fibrillation ventriculaire, alors qu'en son absence la survie baisse de 10 % chaque minute²⁷.

L'insuffisance cardiaque (IC) n'est pas un diagnostic pathologique unique mais un syndrome composé de symptômes cardinaux (e.g. dyspnée, fatigue, gonflement des chevilles) pouvant s'accompagner de signes cliniques (e.g. œdème périphérique, augmentation de la pression veineuse jugulaire, crépitements au niveau des poumons). L'IC est due à une anomalie structurelle et/ou fonctionnelle du cœur avec comme conséquences des pressions intracardiaques élevées et/ou un débit cardiaque insuffisant au repos et/ou pendant l'exercice. Le plus souvent, l'IC est liée à une dysfonction myocardique : systolique, diastolique ou les deux. Cependant les valvulopathies, les anomalies du rythme cardiaque, les troubles de la conduction et les pathologies touchant l'endocarde ou le péricarde peuvent être à l'origine de l'insuffisance cardiaque ou y contribuer.

Les pathologies concernées sont des affections graves engageant le pronostic vital.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

Les maladies cardiovasculaires représentent la deuxième cause de mortalité en France à l'origine de 140 000 décès par an. Jusqu'à 50 000 personnes font un arrêt cardiaque soudain chaque année, dont environ 5% survivent²⁸.

²⁷ Waalewijn RA, de Vos R, Tijssen JG, Koster RW. Survival models for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation from the perspectives of the bystander, the first responder, and the paramedic. *Resuscitation* 2001;51(2):113-22.

²⁸ Maladies cardiovasculaires - Ministère des Solidarités et de la Santé (solidarites-sante.gouv.fr)

La mort subite touche environ 40 000 personnes par an en France, avec une incidence de 13,9 cas pour 100 000 habitants en 2020²⁹ et 50% de la mortalité cardiovasculaire. Plus de 70 % des victimes de mort subite n'ont pas d'antécédent cardiologique connu et 25 % des patients sont asymptomatiques avant le début de l'arrêt cardiaque³⁰. La cause du décès est dans 80 % des cas d'origine coronarienne, dans 10 % en rapport avec une cardiomyopathie et dans 5 % valvulaire. Les maladies génétiques restent une étiologie rare. L'incidence de la mort subite augmente avec l'âge et en parallèle avec l'augmentation de l'incidence des coronaropathies.

L'incidence de l'IC en Europe est d'environ 3/1 000 personnes/année tous âges confondus ou d'environ 5/1 000 personnes/année pour les adultes. La prévalence de l'IC est comprise entre 1 et 2 % chez les adultes. La prévalence augmente avec l'âge : environ 1 % pour les personnes âgées de moins de 55 ans jusqu'à plus de 10 % pour les personnes âgées de 70 ans et plus. Après le diagnostic initial, les patients avec IC sont hospitalisés une fois par an en moyenne, sans pour autant que l'hospitalisation ne soit liée à une cause cardiovasculaire. En raison de la croissance démographique, du vieillissement de la population et de la prévalence croissante des comorbidités, le nombre absolu d'hospitalisations pour IC devrait augmenter considérablement dans le futur³¹.

4.2.3 Impact

Le système de défibrillation cardiaque sous-cutané EMBLEM MRI S-ICD répond à un besoin thérapeutique partiellement non couvert dans les indications revendiquées chez les patients contre-indiqués au DCI conventionnel en raison de l'absence d'accès veineux endocavitaire ou d'antécédents d'endocardite ou de septicémie.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la gravité de la mort subite et de l'insuffisance cardiaque dans la population française et de l'amélioration clinique apportée par les défibrillateurs cardiaques, le système de défibrillation cardiaque sous-cutané utilisant la sonde sous cutanée EMBLEM MRI S-ICD (modèle 3501) a un intérêt de santé publique.

4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)

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

La Commission recommande le maintien d'une inscription sous nom de marque et des indications suivantes :

²⁹ Pechmajou L, Marijon E, Perrot D, Jouven X, Karam N. Arrêt cardiaque extrahospitalier et pandémie de la COVID-19 [Out-of-hospital sudden cardiac arrest and COVID-19 pandemic]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2020;69(6):365-369. doi:10.1016/j.ancard.2020.10.003

³⁰ Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015 Jan 27;131(4):e29-322.

³¹ European Society of Cardiology, McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42(36):3599-726.

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

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

5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)

5.1 Spécifications techniques minimales

Le système de défibrillation sous cutané EMBLEM MRI S-ICD est garanti 5 ans à compter de la date d'implantation.

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

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

Les modalités de prescription et d'utilisation du système EMBLEM MRI S-ICD sont identiques à celles d'un DCI conventionnel avec sonde endocavitaire et conformes aux recommandations relatives à l'implantation et au suivi des DCI définies par la Société Française de Cardiologie.

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

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, le système EMBLEM MRI S-ICD est IRM compatible sous conditions. Les conditions de sécurité émises par le fabricant sont les suivantes :

- Le système S-ICD est compatible avec les scanners de 1,5 T uniquement ;
- Le champ de radiofréquence doit être d'environ 64 MHz ;
- Le gradient spatial doit être de maximum 30 T/m (3000 G/cm) ;
- L'équipement doit être horizontal, 1 H proton et utilisation de scanners fermés uniquement ;
- Les limites de fréquence d'absorption spécifique pour l'intégralité de la session d'examen actif doivent être :
 - ≤ 2.0 W/kg en moyenne pour le corps entier ;
 - ≤ 3.2 W/kg pour la tête ;
- La fréquence de balayage du gradient spécifié maximum doit être ≤ 200 T/m/s par axe ;
- Le patient doit être en décubitus dorsal ou ventral uniquement.

L'utilisation d'une bobine réception seule n'est pas limitée. Une bobine locale transmission seule ou transmission/réception peut être utilisée, mais ne doit pas être placée directement sur le système S-ICD ImageReady.

En préparation d'un examen par IRM, le défibrillateur est programmé en mode Protection IRM à l'aide du programmeur. Le patient doit être sous surveillance par oxymétrie pulsée et électrocardiographie (ECG) pendant toute la durée où le défibrillateur est en Mode Protection IRM. S'assurer qu'un traitement relais est disponible (réanimation).

La Commission recommande la mise en conformité des informations données au patient selon la réglementation en vigueur pour les dispositifs médicaux implantables (règlement européen 2017/745, articles R.1112-1-2, R.5212-38 et R.5212-40 du code de la santé publique)³².

6. Amélioration du Service rendu (ASR)

6.1 Comparateurs retenus

Les comparateurs retenus sont les suivants :

- La **sonde endocavitaire de défibrillation cardiaque** :
 - Chez les patients éligibles au défibrillateur cardiaque implantable (DAI) avec sonde endocavitaire,
 - Chez les patients jeunes éligibles au DAI avec sonde endocavitaire, avec une indication de DAI à long terme.
- **L'absence d'alternative**, chez les patients contre-indiqués au DAI avec sonde endocavitaire, en raison de l'absence d'accès veineux endocavitaire ou d'antécédent d'endocardite ou de septicémies.

6.2 Niveaux d'ASR

Les données fournies apportent du recul quant à l'utilisation du système de défibrillation cardiaque sous-cutanée, avec une longévité acceptable et un moindre risque de complications liées à la sonde qu'un défibrillateur conventionnel.

Cependant, le risque de survenue de complications de poche est plus important avec le système EMBLEM MRI S-ICD. En termes de chocs inappropriés/appropriés les deux types de dispositifs sont similaires et les études ne démontrent pas la supériorité du système EMBLEM MRI S-ICD par rapport aux systèmes conventionnels, dans les indications retenues.

Néanmoins, dans certaines situations, l'utilisation d'un système de défibrillation cardiaque sous-cutanée est préférable, malgré l'absence de données prospectives.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service rendu (ASR V) chez les patients éligibles au DAI avec sonde endocavitaire, par rapport à la sonde endocavitaire.

La Commission a octroyé une amélioration modérée du Service rendu (ASR III) :

³² Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDiMTS. HAS. 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264825/fr/evaluation-de-la-compatibilite-irm-des-dispositifs-medicaux-implantables-par-la-cneditmts

- Chez les patients jeunes éligibles au DAI avec sonde endocavitaire, avec une indication de DAI sur le long terme, par rapport à la sonde endocavitaire.
- Chez les patients contre-indiqués au DAI avec sonde endocavitaire en raison de l'absence d'accès veineux ou d'antécédents d'endocardite ou septicémie, par rapport à l'absence d'alternative.

7. Études 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.

8. Durée d'inscription proposée

5 ans

9. Population cible

La population cible représente le nombre de patients susceptibles de bénéficier du système de défibrillation cardiaque sous cutané EMBLEM MRI S-ICD (sonde et boîtier), c'est-à-dire qui n'ont pas besoin de stimulation antitachycardique ou antibradycardique (1), et qui sont contre-indiqués aux défibrillateurs à sonde endocavitaire (2).

(1) Dans son rapport d'évaluation des défibrillateurs cardiaques automatiques implantables avec sonde endocavitaire de 2015, la HAS avait estimé la population cible des DCI entre 12 400 et 17 900 patients par an dont 1/3 de DCI simple chambre (les patients qui ne nécessitent pas de stimulation ont préférentiellement des DCI simple chambre), soit entre 4 130 et 6 000 patients, cohérents avec les données disponibles dans le rapport actualisé de 2022.

Parmi ces patients, selon avis d'expert, environ 50% des patients ne nécessiteraient pas de stimulation antibradycardique ou de stimulation antitachycardique et seraient potentiellement éligibles au système de défibrillation cardiaque sous-cutanée EMBLEM MRI S-ICD, en alternative au DCI avec sonde endocavitaire, soit entre 2 060 et 3 000 patients.

(2) Entre 1% et 3% des patients avec une indication d'implantation de DCI conventionnel avec sonde endocavitaire seraient finalement contre-indiqués en raison de l'absence d'accès veineux ou d'antécédents d'infection systémique. Entre 40 et 180 patients par an avec une contre-indication à l'implantation d'un DCI avec sonde endocavitaire seraient donc éligibles au système de défibrillation cardiaque sous-cutanée EMBLEM MRI S-ICD.

La population cible composée des deux sous-populations ci-dessus est estimée au maximum à 3 200 patients.

À titre informatif, les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) renseignent sur le nombre de séjours avec au moins un acte médical d'implantation d'un défibrillateur cardiaque sous cutané entre 2017 et 2021.

Acte	Libellé	2017	2018	2019	2020	2021
DELF086	Implantation sous-cutanée d'un défibrillateur cardiaque avec pose d'une sonde sous-cutanée	-	600	1053	1 167	1 190

De même, le nombre de sondes sous-cutanées (modèles 3401 et 3501) remboursées dans les établissements privés et publics entre 2017 et 2021 est disponible ci-dessous.

Code LPPR	2017	2018	2019	2020	2021
Sonde sous-cutanée modèle 3401 3488775	0	510	238	195	195
Sonde sous-cutanée modèle 3501 3429318	0	297	921	984	1 088
TOTAL	0	807	1 159	1 179	1 283

Au total, la population cible susceptible de recevoir le système EMBLEM MRI S-ICD peut être estimée au maximum à 3 200 patients par an.

Annexes

Annexe 1. Données cliniques

Référence	Subcutaneous or Transvenous Defibrillator Therapy Knops RE, et al., 2020 ; N Engl J Med. 2020;383(6):526–36.
Type de l'étude	Étude contrôlée randomisée prospective multicentrique
Date et durée de l'étude	De mars 2011 à janvier 2017
Objectif de l'étude	Évaluation de la non-infériorité du S-ICD par rapport au DCI conventionnel au regard des effets indésirables à court et long termes.
Méthode	
Critères de sélection	Les patients étaient éligibles s'ils avaient plus de 18 ans et une indication de classe I ou IIa pour une thérapie par défibrillateur automatique implantable (DCI) selon les guidelines de l'American College of Cardiology (ACC).
Cadre et lieu de l'étude	39 centres aux Etats-Unis et en Europe
Produits étudiés	Système S-ICD DCI conventionnels
Critère de jugement principal	Composite : complications liées aux dispositifs et chocs inappropriés. Les complications incluent les infections liées aux dispositifs ayant nécessité une extraction de la sonde ou du boîtier, les hématomes de la loge, les événements thrombotiques, les pneumo- ou hémithorax ayant entraîné une intervention ou une prolongation d'hospitalisation, les perforations cardiaques, les remplacements ou repositionnements de sonde et toute autre complication imputable à la sonde ou au boîtier ayant conduit à une intervention médicale ou chirurgicale. Le choc est considéré inapproprié s'il est délivré pour un trouble du rythme autre qu'une fibrillation ventriculaire ou une tachycardie ventriculaire.
Critères de jugement secondaires	Composants individuels recueillis pour le critère d'évaluation principal : le décès quelle que soit la cause, la délivrance d'une thérapie appropriée (incluant la stimulation antitachycardique), les événements indésirables cardiaques majeurs, toute hospitalisation pour insuffisance cardiaque et tout remplacement d'un dispositif au profit d'un autre.
Taille de l'échantillon	– Survenue d'un événement lié au critère principal dans le groupe DCI conventionnel estimée à 17,2 % à 48 mois. – En supposant que 5 % des patients abandonneraient l'essai, il a été calculé que l'inclusion de 425 patients dans chaque groupe permettrait d'obtenir une puissance de 85 % pour démontrer la non-infériorité du défibrillateur S-ICD, avec un risque alpha unilatéral de 0,025.
Méthode de randomisation	Ratio 1 :1. Stratification selon le centre. Blocs de 2 à 8 pour allouer les traitements
Méthode d'analyse des résultats	– Le seuil de non-infériorité pour la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% a été fixé à 1,45, pour le risque relatif. Le calcul de la marge est basé sur l'hypothèse d'un taux d'événements de 17,2% dans le bras DCI et une différence moyenne par an de 2%. Le taux d'événements maximal admissible pour le groupe S-ICD serait d'environ 25 %, soit en termes de rapport de risque la limite de cette différence est de 1,45 – Analyse de supériorité pré-spécifiée si non-infériorité établie. – Analyse en intention de traitée modifiée (incluait les patients selon le groupe auquel ils avaient été assignés au hasard, indépendamment du dispositif implanté. Les patients pour lesquels aucun dispositif n'a été implanté après la randomisation ou qui ont été randomisés par erreur ont été exclus des analyses) – Analyse de sensibilité dans la population traitée (incluant les patients selon le premier traitement qu'ils ont reçu) – Méthode de Kaplan-Meier pour les courbes d'incidence cumulative – Modèles d'analyse à risque proportionnels de Cox – Données censurées pour patients avec un suivi incomplet jusqu'au dernier jour connu sans événement

Résultats

Nombre de sujets analysés	876 patients inclus. 27 exclus de l'analyse primaire (18 n'ont pas été implanté d'un DCI et 9 ont été randomisés par erreur). Au total, 849 patients randomisés : - Groupe S-ICD : 426 - Groupe DCI : 423			
Durée du suivi	Durée médiane de suivi : 49,1 mois (groupe S-ICD : 48 mois, groupe DCI conventionnel : 50,6 mois). Suivi complet avec analyse du CJP : 339 patients dans le groupe S-ICD et 346 dans le groupe DCI			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes		S-ICD (N = 426)	DCI (N = 423)	
	Age médian	63 ans (54-69)	64 (56-70)	
	Femmes	89 (20,9%)	78 (18,4%)	
	Diagnostic			
	Cardiopathie ischémique	289 (67,8%)	298 (70,4%)	
	Cardiopathie non ischémique	99 (23,2%)	98 (23,2%)	
	Syndrome d'arythmie génétique	20 (4,7%)	18 (4,3%)	
	Cardiomyopathie hypertrophique	15 (6,3%)	7 (1,7%)	
	Fibrillation ventriculaire idiopathique	11 (2,6%)	5 (1,2%)	
	Maladie congénitale cardiaque	3 (0,7%)	3 (0,7%)	
	Autre	4 (0,9%)	1 (0,2%)	
	Prévention secondaire	80 (18,8%)	84 (19,9%)	
	FEVG médiane	30% (25-35)	30% (25-35)	
	Durée médiane du QRS	105±19 msec	105±20 msec	
	Classe NYHA			
	I	144/423	134/421	
	II	201/423	223/421	
	III ou IV	74/423	64/421	
	IMC	27,0 (24,5-30,5)	27,9 (25,2-31,7)	
	Hypertension ou médicaments antihypertenseurs	227/424	240/419	
	Hypercholestérolémie ou médicaments anticholestérolémiants	161/419	175/418	
	Tabac actuel ou récent	119/406	139/401	
	Diabète	112/426	126/421	
Antécédent de pontage aorto-carotidien	86/425	85/421		
Historique de fibrillation atriale	115/426	93/420		
Historique de tachycardie ventriculaire	46/423	44/417		
Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les 2 groupes.				
Résultats inhérents au critère de jugement principal		S-ICD (N = 426)	DCI (N = 423)	HR (IC95%)
	Critère de jugement principal (complications et chocs inappropriés)	68 (15,1%)	68 (15,7%)	0,99 (0,71 – 1,39)
	Complications liées au dispositif	31 (5,9%)	44 (9,8%)	
	Chocs inappropriés	41 (9,7%)	29 (7,3%)	
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires		S-ICD (N = 426)	DCI (N = 423)	
	Décès toute cause	83 (16,4%)	68 (13,1%)	
	Évènements cardiaques majeurs	64 (13,3%)	80 (16,4%)	
	Stimulation antitachycardique Appropriée	6 (0,6%)	54 (12,9%)	

	<table><tr><td>Inappropriée</td><td>1 (0,3%)</td><td>30 (7,2%)</td></tr><tr><td>Hospitalisation pour insuffisance cardiaque</td><td>79 (7,4%)</td><td>74 (16,1%)</td></tr><tr><td>Chocs appropriés</td><td>83 (19,2%)</td><td>57 (11,5%)</td></tr><tr><td>Changement vers un autre DM de l'étude</td><td>18 (4,3%)</td><td>11 (2,7%)</td></tr><tr><td>Upgrade vers un CRT-D*</td><td>16 (3,5%)</td><td>21 (4,2%)</td></tr></table> * CRT-D : dispositif de resynchronisation cardiaque avec fonction de resynchronisation cardiaque	Inappropriée	1 (0,3%)	30 (7,2%)	Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	79 (7,4%)	74 (16,1%)	Chocs appropriés	83 (19,2%)	57 (11,5%)	Changement vers un autre DM de l'étude	18 (4,3%)	11 (2,7%)	Upgrade vers un CRT-D*	16 (3,5%)	21 (4,2%)
Inappropriée	1 (0,3%)	30 (7,2%)														
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	79 (7,4%)	74 (16,1%)														
Chocs appropriés	83 (19,2%)	57 (11,5%)														
Changement vers un autre DM de l'étude	18 (4,3%)	11 (2,7%)														
Upgrade vers un CRT-D*	16 (3,5%)	21 (4,2%)														
Effets indésirables	Décrits ci-dessus															
Commentaires	- Marge de non-infériorité fixée à priori et justifiée par des études randomisées contrôlées. Aucun des critères évalués dans ces études ne correspondait au critère composé évalué dans l'étude PRAETORIAN - Analyse de supériorité prévue au protocole sur non-infériorité du CJP non réalisée - Analyse effectuée sur une population en intention de traiter modifiée et non correspondante à la randomisation - Absence d'aveugle des membres du comité indépendant de revue des événements - Évolution continue du dispositif au cours de l'étude non prise en compte.															

Référence	Efficacy and Safety of Appropriate Shocks and Antitachycardia Pacing in Transvenous and Subcutaneous Implantable Defibrillators: Analysis of All Appropriate Therapy in the PRAETORIAN Trial. Knops RE, van der Stuijt W, Delnoy PPHM, et al. Circulation. 2022;145(5):321-329.
Type de l'étude	Analyse secondaire de l'étude contrôlée randomisée prospective multicentrique PRAETORIAN
Date et durée de l'étude	De mars 2011 à janvier 2017
Objectif de l'étude	Évaluer l'efficacité de la stimulation antitachycardique
Méthode	
Critères de sélection	Les patients étaient éligibles s'ils avaient plus de 18 ans et une indication de classe I ou IIa pour une thérapie par défibrillateur automatique implantable (DCI) selon les guidelines de l'American College of Cardiology (ACC).
Cadre et lieu de l'étude	39 centres aux Etats-Unis et en Europe
Produits étudiés	Système S-ICD DCI conventionnels
Critères de jugement principaux	Délivrances appropriées et les patients avec une thérapie appropriée Efficacité du premier choc délivré (définie comme le pourcentage de chocs réussis par rapport au nombre de chocs délivrés)
Critères de jugement secondaires	Stimulation antitachycardique Orages rythmiques (définis comme ≥ 3 épisodes de tachycardie/fibrillation ventriculaire dans les 24h)
Taille de l'échantillon	– Survenue d'un événement lié au critère principal dans le groupe DCI conventionnel estimée à 17,2 % à 48 mois. – En supposant que 5 % des patients abandonneraient l'essai, il a été calculé que l'inclusion de 425 patients dans chaque groupe permettrait d'obtenir une puissance de 85 % pour démontrer la non-infériorité du défibrillateur S-ICD, avec un risque alpha unilatéral de 0,025.
Méthode de randomisation	Ratio 1 :1. Stratification selon le centre. Blocs de 2 à 8 pour allouer les traitements
Méthode d'analyse des résultats	– Analyse en intention de traitée modifiée (incluait les patients selon le groupe auquel ils avaient été assignés au hasard, indépendamment du dispositif implanté. Les patients pour lesquels aucun dispositif n'a été implanté après la randomisation ou qui ont été randomisés par erreur ont été exclus des analyses) – Analyse de sensibilité dans la population traitée (incluant les patients selon le premier traitement qu'ils ont reçu) – Méthode de Kaplan-Meier pour les courbes d'incidence cumulative. – Modèles d'analyse à risque proportionnels de Cox pour calcul des rapports de risque (HR) et IC95% associés – Méthode de Wald pour le calcul des risques relatifs (RR) et IC95% associés – Données censurées pour patients avec un suivi incomplet jusqu'au dernier jour connu sans événement
Résultats	
Nombre de sujets analysés	876 patients inclus. 27 exclus de l'analyse primaire (18 n'ont pas été implanté d'un DCI et 9 ont été randomisés par erreur). Au total, 849 patients randomisés : – Groupe S-ICD : 426 – Groupe DCI : 423
Durée du suivi	Durée médiane de suivi : 49,1 mois (groupe S-ICD : 48 mois, groupe DCI conventionnel : 50,6 mois).

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes

Caractéristiques des patients ayant reçu une thérapie appropriées (N = 164)

	S-ICD (n = 86)	DCI (n = 78)
Age médian	63 ans (55-68)	63 (54-98)
Femmes	11 (12,8%)	17 (21,8%)
Diagnostic		
Cardiopathie ischémique	58 (67,4%)	54 (69,2%)
Cardiopathie non ischémique	21 (24,4%)	18 (23,1%)
Syndrome d'arythmie génétique	4 (4,7%)	4 (5,1%)
Fibrillation ventriculaire idiopathique	1 (1,2%)	2 (2,6%)
Maladie congénitale cardiaque	1 (1,2%)	0 (0%)
Autre	1 (1,2%)	0 (0%)
Prévention secondaire	22 (15,6%)	24 (30,8%)
FEVG médiane	38% (20-35)	29% (22-35)
Durée médiane du QRS	107±19 msec	108±19 msec
Classe NYHA		
I	32/86	34/77
II	38/86	37/77
III ou IV	16/86	6/77
IMC	27,2 (24,4-30,1)	27,4 (25,0-30,5)
Médicaments à la sortie		
Bétabloquants	68 (79,1%)	67 (85,9%)
Amiodarone	6 (7,0%)	4 (5,1%)

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les 2 groupes.

Résultats inhérents au critères de jugement principaux

— Thérapie appropriée

Dans le groupe S-ICD, 86 patients ont présenté un total de 256 épisodes avec une thérapie appropriée, versus 78 patients dans le groupe DCI pour un total de 348 épisodes, sur une durée médiane de suivi de 52 mois (IQR, 41,4–68,5 mois).

Les deux groupes étaient statistiquement comparables sur le nombre de patients avec une thérapie appropriée (incidence cumulée estimée de Kaplan-Meier sur 48 mois, 19,4 % et 17,5 %, respectivement ; RR, 1,12 [IC 95%, 0,83–1,53] ; p = 0,45)

— Chocs appropriés

Dans le groupe S-ICD, 83 patients ont été traités avec au moins 1 choc, versus 57 patients dans le groupe DCI (incidence cumulée estimée par Kaplan-Meier à 48 mois, 19,2 % et 11,5 %, respectivement ; HR, 1,52 [95 % IC, 1,08–2,12] ; p = 0,02).

Au total, 254 chocs sont délivrés au cours des 242 épisodes survenus dans le groupe S-ICD, et 228 chocs lors des 193 épisodes du groupe DCI (0,60 versus 0,54 choc par patient ; rapport des taux, 1,11 ; p = 0,68).

L'efficacité du premier et du dernier choc était de 93,8 % et 97,9 % dans le groupe S-ICD, et de 91,6 % et 98,4 % dans le groupe DCI (p = 0,40 et 0,70 respectivement).

Les arythmies non traitées se sont toutes spontanément résolues après le choc final et aucun décès résultant d'un choc inefficace n'a été observé dans la cohorte totale

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires

— Stimulation antitachycardique (SAT)

— Groupe S-ICD : 18 tentatives de SAT chez 5 patients. 3/86 traités par ATP seul

Groupe DCI : 328 tentatives de SAT chez 56 patients dont 259 étaient une 1ère tentative. 21/78 traités par ATP seul.

— Orages rythmiques

— Groupe S-ICD : 10/86 patients, avec 13 orages rythmiques avec 89 épisodes dans lesquels 91 chocs ont été administrés par de DM

— Groupe DCI : 18/78 patients, avec 19 orages rythmiques avec 166 épisodes dans lesquels 149 chocs et 148 tentatives de SAT ont été délivrés

Effets indésirables

Décrits ci-dessus

Commentaires

— Événements et électrocardiogrammes évalués par un comité indépendant.

— Électrocardiogrammes non disponibles pour 30,5% (106/348) des thérapies appropriées dans le groupe DCI par rapport aux 2 électrocardiogrammes manquants sur 256 (0,8%) dans le groupe S-ICD.

— Pas de différence significative concernant la délivrance d'une thérapie appropriée entre les S-ICD et les DCI.

Référence	Device-related complications in subcutaneous versus transvenous ICD: a secondary analysis of the PRAETORIAN trial. Knops RE, Peppinkhuizen S, Delnoy PPHM, et al. Eur Heart J. Published online August 28, 2022:ehac496.
Type de l'étude	Analyse secondaire de l'étude contrôlée randomisée prospective multicentrique PRAETORIAN
Date et durée de l'étude	De mars 2011 à janvier 2017
Objectif de l'étude	Étudier toutes les complications survenus dans les deux groupes (S-ICD et DCI) de l'étude PRAETORIAN
Méthode	
Critères de sélection	Les patients étaient éligibles s'ils avaient plus de 18 ans et une indication de classe I ou IIa pour une thérapie par défibrillateur automatique implantable (DCI) selon les guidelines de l'American College of Cardiology (ACC).
Cadre et lieu de l'étude	39 centres aux Etats-Unis et en Europe
Produits étudiés	Système S-ICD DCI conventionnels
Critères de jugement	Complications liées au DM : infections ayant entraîné l'extraction de la sonde ou du générateur ; hématomes de la loge ayant nécessité l'insertion d'un drain, une transfusion sanguine ou une hospitalisation prolongée ; événements thrombotiques ; les pneumo ou hémithorax nécessitant une intervention ou une prolongation d'hospitalisation ; perforations de sonde ; tamponnades ; repositionnements de la sonde et les autres complications liées à la sonde ou au générateur, ayant conduit à une intervention médicale ou chirurgicale
Critères de jugement secondaires	NA
Taille de l'échantillon	– Survenue d'un événement lié au critère principal dans le groupe DCI conventionnel estimée à 17,2 % à 48 mois. – En supposant que 5 % des patients abandonneraient l'essai, il a été calculé que l'inclusion de 425 patients dans chaque groupe permettrait d'obtenir une puissance de 85 % pour démontrer la non-infériorité du défibrillateur S-ICD, avec un risque alpha unilatéral de 0,025.
Méthode de randomisation	Ratio 1 :1. Stratification selon le centre. Blocs de 2 à 8 pour allouer les traitements
Méthode d'analyse des résultats	– Analyse en intention de traitée – Analyse en « traitement reçu » pour les complications liées à la sonde – Méthode de Kaplan-Meier pour les courbes d'incidence cumulative. – Modèles d'analyse à risque proportionnels de Cox pour le rapport de risque (HR) et IC95% associé – Patients sans événement sont censurés à la dernière date connue sans événement
Résultats	
Nombre de sujets analysés	876 patients inclus. 27 exclus de l'analyse primaire (18 n'ont pas été implanté d'un DCI et 9 ont été randomisés par erreur). Au total, 849 patients randomisés : – Groupe S-ICD : 426 – Groupe DCI : 423
Durée du suivi	Durée médiane de suivi : 49,1 mois (groupe S-ICD : 48 mois, groupe DCI conventionnel : 50,6 mois)

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes

Caractéristiques des patients ayant eu une complications liées au DM (N = 75)		
	S-ICD (N = 31)	DCI (N = 44)
Age médian	65 ans (58-69)	62 (56-70)
Femmes	6 (19.4%)	11 (25.0%)
Diagnostic		
Cardiopathie ischémique	22 (71%)	35 (79.5%)
Cardiopathie non ischémique	7 (22.6%)	7 (15.9%)
Maladie cardiaque héréditaire	2 (6.5%)	1 (2.3%)
Prévention secondaire	3 (9.7%)	4 (9.1%)
FEVG médiane	28% (23-32)	29% (20-30)
Classe NYHA		
I	14 (45.2%)	12 (27.3%)
II	12 (38.7%)	27 (61.4%)
III ou IV	5 (16.1%)	5 (11.4%)
IMC	27,4 (25.0-31)	27,1 (23.9-30.8)
Diabète	11 (35.5%)	15 (34.1%)
Historique de fibrillation atriale	13 (41.9%)	3 (6.8%)

Résultats inhérents aux critères de jugement

Incidence cumulative estimée sur 48 mois par Kaplan Meier :

	S-ICD	DCI	HR (IC95%)
Complications liées au DM	5,9%	9,8%	0,69 (0,44 – 1,09)
Interventions invasives suite à une complication liée au DM	4,3%	8,3%	0,59 (0,35 – 0,99)
Complications liées à la sonde	1,4%	6,6%	0,24 (0,10 – 0,54)
Infections systémiques	0	1,2%	NR
Complications aiguës (dans les 30 jours post implantation)	3,8 %	4,7 %	0,79 (0,41 – 1,53)

Type de complications liées au DM :

	S-ICD N = 36	DCI N = 49
Infection	4 (11,1%)	8 (16,3%)
De la poche/générateur	3	3
De la sonde	1	5
Saignement	8 (22,2%)	2 (4,1%)
Événement thrombotique	1 (2,8%)	2 (4,1%)
Pneumothorax	0	4 (8,2%)
Perforation de la sonde	0	2 (4,1%)
Tamponnade	0	2 (4,1%)
Repositionnement de la sonde	2 (5,6%)	7 (14,3%)
Autres complications de la sonde ou du DM	21 (58,3%)	22 (44,9%)
Remplacement de la sonde	3 (8,3%)	9 (18,4%)
Défaillance du DM	4 (11,1%)	6 (12,2%)
Problèmes de détection	4 (11,1%)	0
Indication de stimulation	5 (13,9%)	1 (2,0%)
Échec d'implantation	0	3 (6,1%)

Échec de défibrillation avec action ultérieure	3 (8,3%)	3 (6,1%)
Douleur ou inconfort	2 (5,6%)	3 (6,1%)

Survenue des complications après le dernier DM implanté :

	S-ICD		DCI	
	30 jours	> 30 jours	30 jours	> 30 jours
Total	18 (50%)	18 (50%)	21 (42.9%)	28 (57.1%)
Infection	1	3	1	7
Saignement de la poche	7	1	NA	NA
Saignement	NA	NA	2	0
Evènement thrombotique	1	0	0	2
Repositionnement de la sonde	2	0	6	1
Remplacement de la sonde	2	1	1	8
Dysfonction du DM	1	3	0	6
Problème de détection	1	3	NA	NA
Echec du test de défibrillation	3	0	NA	NA
Douleur ou inconfort	0	2	0	3
Indication de stimulation	0	5	0	1
Perforation	NA	NA	2	0
Pneumothorax	NA	NA	4	0
Tamponnade	NA	NA	2	0
Échec d'implantation	NA	NA	3	0

Interventions après une complication liée au DM :

	S-ICD	DCI
Interventions invasives	25 (69.4%)	42 (85.7%)
Remplacement du générateur	4 (11.1%)	4 (8.2%)
Remplacement de sonde	3 (8.3%)	9 (18.4%)
Ablation et remplacement du système	2 (5.6%)	4 (8.2%)
Cross-over	11 (30.6%)	6 (12.2%)
Repositionnement de la sonde	2 (5.6%)	8 (16.3%)
Repositionnement du générateur	1 (2.8%)	3 (6.1%)
Repositionnement du système	1 (2.8%)	1 (2.0%)
Exploration de la poche	1 (2.8%)	1 (2.0%)
Insertion d'un drain	0	4 (8.2%)
Interventions non invasives	11 (30.6%)	7 (14.3%)
Ajout d'un test de défibrillation	2 (5.6%)	0
Reprogrammation	0	1 (2.0%)
Transfusion de sang	3 (8.3%)	0
Thrombolyse	1 (2.8%)	0
Changement de traitement médicamenteux	1 (2.8%)	2 (4.1%)
Conservative	4 (11.1%)	4 (8.2%)

Hospitalisations pour complication liée au DM :

	S-ICD (n = 33)	DCI (n = 49)
Nouvelle hospitalisation	24	24
Prolongation de l'hospitalisation	11	13
Pas de jour supplémentaire d'hospitalisation	1	1

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	NA
Effets indésirables	Décrits ci-dessus
Commentaires	– Pas d'ajustement de valeurs de p

- Données concernant la procédure (localisation de l'implant, accès veineux) non disponibles.