

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MÉDICAUX****MICRA VR****Stimulateur cardiaque implantable simple chambre, implanté par voie transcathéter**

Renouvellement et modification des conditions d'inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 16 mai 2023

Faisant suite à l'examen du 14 mars 2023, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 4 avril 2023. Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 16 mai 2023. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 16 mai 2023.

Demandeur : MEDTRONIC France (France)**Fabricant** : MEDTRONIC INC (États-Unis)Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).**L'essentiel**

Indications retenues	Indications d'implantation chez l'adulte d'un stimulateur cardiaque implantable simple chambre de type VVIR : <ul style="list-style-type: none"> – Dysfonction sinusale lorsqu'une synchronisation auriculo-ventriculaire n'est pas nécessaire ; – Bloc atrio-ventriculaire (BAV) sans rythme sinusal ; – BAV en rythme sinusal avec un pourcentage de stimulation ventriculaire estimé faible (certains BAV paroxystiques) ; – BAV en rythme sinusal lorsqu'une synchronisation auriculo-ventriculaire n'est pas nécessaire.
Service rendu (SR) et Service attendu (SA)	Suffisant
Comparateurs retenus	<p>Stimulateur cardiaque simple chambre avec sonde épicaudique :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Chez les patients adultes contre-indiqués à un stimulateur cardiaque simple chambre avec sonde endocavitaire (sans accès veineux, antécédent d'endocardite ou de septicémie). <p>Stimulateur cardiaque simple chambre avec sonde endocavitaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Chez les patients adultes à haut risque de complications liées à la présence de la sonde et à la loge du stimulateur cardiaque simple chambre et pour lesquels le réseau veineux doit être préservé (patients avec antécédent de fracture de sonde, patients sous chimiothérapie avec chambre à cathéter, patients hémodialysés) ;

	<ul style="list-style-type: none"> Chez les patients adultes à haut risque de complications (dont complications infectieuses et mécaniques) liées à la présence de la sonde et à la loge du stimulateur cardiaque simple chambre (patients traités avec des immunosuppresseurs, patients avec une valvulopathie tricuspide, patients diabétiques, patients avec antécédent de cancer, patients avec une bronchopneumopathie chronique obstructive).
Amélioration du Service rendu (ASR) / Service attendu (ASA)	<p>ASR de niveau II : pour les patients adultes avec une indication de stimulateur cardiaque de type VVIR et contre-indiqués à l'implantation d'un stimulateur cardiaque simple chambre avec sonde endocavitaire (<i>absence d'accès veineux, antécédent d'endocardite ou de septicémie</i>), par rapport au stimulateur cardiaque simple chambre avec sonde épicaudique.</p> <p>ASR de niveau III : pour les patients adultes avec une indication de stimulateur cardiaque de type VVIR et à haut risque de complications liées à la sonde et pour lesquels le réseau veineux doit être préservé (<i>patients avec antécédents de fracture de sonde, patients sous chimiothérapie porteurs d'une chambre à cathéter et patients hémodialysés</i>), par rapport à l'implantation d'un stimulateur simple chambre avec sonde endocavitaire.</p> <p>Pour les patients adultes avec une indication de stimulateur cardiaque de type VVIR et à haut risque de complications (dont complications infectieuses et mécaniques) liées à la sonde ou de la loge du stimulateur, par rapport à l'implantation d'un stimulateur simple chambre avec sonde endocavitaire :</p> <p>ASA de niveau III : Patients traités avec des immunosuppresseurs, patients diabétiques</p> <p>ASA de niveau IV : Patients avec antécédent de cancer</p> <p>ASA de niveau V : Patients avec une valvulopathie tricuspide, patients avec une bronchopneumopathie chronique obstructive</p>
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans
Données analysées	<p>Par rapport à l'avis de la Commission du 18/10/2016, les données suivantes ont été analysées :</p> <p>Données non spécifiques :</p> <p>6 publications de sociétés savantes sur les indications d'implantation d'un stimulateur cardiaque sans sonde.</p> <p>Données spécifiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> 4 rapports et protocoles d'études cliniques ont été fournis : <ul style="list-style-type: none"> L'étude MICRA CAS (Continued Access Study), prospective, non randomisée, multicentrique, observationnelle sur 285 patients ; L'étude MICRA PAR, prospective, non randomisée, multicentrique, observationnelle, sur 2 167 patients suivis sur 6 ans ; L'étude MICRA MAP (Micra Acute Performance), prospective, non randomisée, multicentrique, observationnelle sur 928 patients ; L'étude MICRA CED sous-groupes (Coverage with Evidence Development), réalisée sur bases de données médico-administratives

Medicare. Ce rapport étudie plusieurs sous-populations de patients à haut risque de complications.

- Le protocole et les résultats intermédiaires (non publiés) de l'étude post-inscription demandée par la Commission en 2016, portant sur les résultats de patients issus du SNDS (Système National des Données de Santé).
- 6 publications :
 - La publication de Duray *et al.* (2017) sur les résultats à 12 mois de l'étude MICRA TPS (Transcatheter Pacing Study), prospective, non randomisée, multicentrique, observationnelle sur 726 patients ;
 - La publication d'El-Chami *et al.* (2018) regroupant les résultats des patients hémodialysés des études MICRA précédemment citées ;
 - La publication d'El-Chami *et al.* (2019), sous-analyse de l'étude MICRA PAR, portant sur les patients avec des antécédents d'infections liées à un dispositif cardiaque implantable électronique (CIED) ;
 - La publication de Clementy *et al.* (2021), sous-analyse de l'étude MICRA PAR, portant sur les patients à haut risque (admis en unité de soins intensifs (USI)) requérant une stimulation permanente) ;
 - La publication d'El-Chami *et al.* (2021) portant sur une comparaison des résultats à 2 ans de l'étude MICRA CED (sur bases de données médico-administratives) avec une cohorte de patients implantés avec un stimulateur conventionnel simple chambre avec sonde endocavitaire ;
 - La publication de Bodin *et al.* (2022), portant sur une comparaison des stimulateurs VVI sans sonde aux stimulateurs VVI conventionnels. Les résultats des patients sont issus du PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information).

Éléments conditionnant le Service rendu (SR)

– Spécifications techniques

Garantie : 7 ans

Le fabricant s'engage en cas de dysfonctionnement avéré dans des conditions d'utilisations conformes, à remplacer le stimulateur ou à le rembourser à sa valeur d'achat, à l'établissement qui en fait la demande, selon les termes de la garantie, sans préjudice de tout recours qui pourrait intervenir. Il existe une présomption d'utilisation conforme du dispositif en faveur de l'établissement qui en demande le remboursement ou le remplacement.

Incinération :

Le fabricant atteste que la crémation des patients décédés porteurs de MICRA VR est possible et ne génère pas de perturbations acoustiques, ni de dégâts aux installations.

– Modalités de prescription et d'utilisation

Celles mentionnées au [chapitre 5.2](#).

La Commission recommande la mise en œuvre de l'article L.1151-1 du code de la santé publique pour l'encadrement de l'acte associé par renouvellement de l'arrêté du 25/10/2018² (Journal Officiel du 30/10/2018).

	<p>IRM compatibilité</p> <p>Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable MICRA VR est IRM compatible sous conditions. Les conditions de sécurité émises par le fabricant sont détaillées en annexe I.</p>
<p>Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription</p>	<p>Aucune nouvelle 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, notamment les résultats finaux de l'étude post-inscription demandée par la commission en 2016.</p>
<p>Population cible</p>	<p>La population cible ne peut être estimée en raison de l'absence de données épidémiologiques spécifiques à l'indication retenue pour les sous-groupes de patients concernés. La population susceptible de recevoir le stimulateur cardiaque implantable simple chambre MICRA VR est de 6 348 patients par an, maximum.</p>

Avis 2 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	6
1.1 Qualification de la demande	6
1.2 Modèles et références	6
1.3 Conditionnement	6
1.4 Revendications du demandeur	6
2. Historique du remboursement	8
3. Caractéristiques du produit	8
3.1 Marquage CE	8
3.2 Description	9
3.3 Fonctions assurées	9
3.4 Actes associés	10
4. Service rendu (SR) et Service Attendu (SA)	10
4.1 Intérêt du produit	10
4.2 Intérêt de santé publique	36
4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR) et le Service Attendu (SA)	37
5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR) et le Service Attendu (SA)	38
5.1 Spécifications techniques minimales	38
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	38
6. Amélioration du Service rendu (ASR) / Service attendu (ASA)	38
6.1 Comparateurs retenus	38
6.2 Niveaux d'ASR/ASA	39
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	40
8. Durée d'inscription proposée	40
9. Population cible	40
Annexes	43

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 – mai 2023

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande de renouvellement et modification des conditions 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).

La demande de modification des conditions d'inscription porte sur une extension des indications aux populations suivantes :

- Chez les patients à haut risque de complications liées à la présence de la sonde ou de la loge d'implantation du stimulateur (patients atteints de pathologie valvulaire tricuspide, patients immunodéprimés)
- Chez les patients à risque intermédiaire de complications liées à la présence de la sonde ou de la loge d'implantation du stimulateur et présentant une des comorbidités suivantes : diabète, BPCO ou antécédent de cancer.

1.2 Modèles et références

Référence	Descriptif des produits	Modèles
BNGLMICRALPPR1	Stimulateur cardiaque implantable simple chambre MICRA	MC1VR01
	Introducteur MICRA	MI2355A

1.3 Conditionnement

Les conditionnements du stimulateur MICRA VR et de l'introducteur MICRA sont unitaires et stériles.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande de renouvellement d'inscription et de modification des conditions d'inscription concerne les indications suivantes :

- Dysfonction sinusale lorsqu'une synchronisation auriculo-ventriculaire n'est pas nécessaire ;
- BAV sans rythme sinusal ;
- BAV en rythme sinusal avec un pourcentage de stimulation ventriculaire estimé faible (certains BAV paroxystiques) ;
- BAV en rythme sinusal lorsqu'une synchronisation auriculo-ventriculaire n'est pas nécessaire.

Indications de la notice marquée CE :

L'utilisation du MICRA Modèle MC1VR01 est indiquée chez les patients présentant une ou plusieurs des conditions suivantes :

- Bloc AV de degré élevé paroxystique ou permanent en présence d'une FA
- Bloc AV de degré élevé paroxystique ou permanent en l'absence de FA, en tant qu'alternative à la stimulation double chambre, lorsqu'un système de stimulation endocavitaire double chambre est

considéré comme difficile, présentant un risque élevé ou n'est pas jugé nécessaire pour une thérapie efficace

- Syndrome de bradycardie-tachycardie ou dysfonction sinusale symptomatique (bradycardie sinusale ou pauses sinusales), en tant qu'alternative à la stimulation atriale ou double chambre, lorsqu'un système de stimulation endocavitaire double chambre est considéré comme difficile, présentant un risque élevé ou n'est pas jugé nécessaire pour une thérapie efficace
- La stimulation asservie est indiquée pour fournir une augmentation de la fréquence cardiaque appropriée à des niveaux d'activité croissants. Le dispositif est conçu pour être utilisé uniquement dans le ventricule droit.

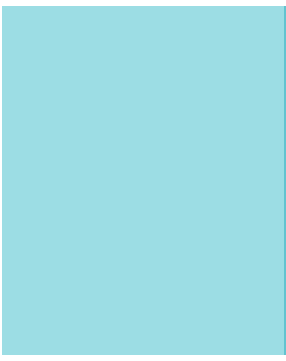
Contre-indications du marquage CE :

L'utilisation du MICRA Modèle MC1VR01 est contre-indiquée dans les situations suivantes :

- Si un filtre implanté dans la veine cave inférieure est présent
- Si une valve tricuspide mécanique est présente
- Si un autre dispositif cardiaque implanté délivrant une thérapie cardiaque active est susceptible d'interférer avec les performances de détection du dispositif Micra
- Si un autre dispositif implanté interférerait avec l'implantation du dispositif Micra selon le jugement du médecin implanteur
- Si l'anatomie veineuse fémorale est incapable d'accueillir une gaine d'introducteur de 7,8 mm (23 Fr) ou un implant du côté droit du cœur (en raison d'obstructions ou d'une grave tortuosité, par exemple)
- Si une obésité morbide empêche le dispositif implanté d'établir une communication par télémétrie adéquate à une portée de 12,5 cm
- S'il existe une intolérance connue à l'héparine ou aux matériaux en contact avec les tissus dans le dispositif
- Si une sensibilité aux produits de contraste ne peut pas être adéquatement prémédiquée
- Si la dose de stéroïdes provenant de ce dispositif ne peut pas être tolérée.

1.4.2 Comparateurs revendiqués et ASA/ASR revendiquées

Indications	Comparateurs	ASA/ASR	Patients avec indication de stimulateur cardiaque simple chambre de type VVIR
Dysfonction sinusale lorsqu'une synchronisation auriculo-ventriculaire n'est pas nécessaire ; BAV sans rythme sinusal ; BAV en rythme sinusal avec un pourcentage de stimulation ventriculaire estimé faible (certains BAV paroxystiques) ; BAV en rythme sinusal lorsqu'une synchronisation auriculo-ventriculaire n'est pas nécessaire.	Stimulateur cardiaque simple chambre avec sonde épiscopardique	ASR II	Patients adultes contre-indiqués à l'implantation d'une sonde endocavitaire : - Patients sans accès veineux - Patients avec des antécédents de septicémie ou d'endocardite
	Stimulateur cardiaque simple chambre avec sonde endocavitaire	ASR III	Patients adultes à haut risque de complications liées à la présence de la sonde ou de la loge d'implantation du stimulateur et pour lesquels le réseau veineux doit être préservé : - Antécédents de fracture de sonde, - Patients sous chimiothérapie porteurs d'une chambre à cathéter, - Patients hémodialysés
	Stimulateur cardiaque simple chambre avec sonde endocavitaire	ASA III	Patients adultes à haut risque de complications (dont infections) liées à la présence de la sonde ou de la loge d'implantation du stimulateur : - Patients traités avec <i>des immunosuppresseurs</i> -Patients avec <i>pathologie valvulaire tricuspide</i>



Stimulateur cardiaque simple chambre avec **sonde endocavitaire**

ASA III

Patients adultes à **risque intermédiaire de complications** (dont infections) liées à la présence de la sonde ou de la loge d'implantation du stimulateur, présentant au moins l'une des comorbidités suivantes :

- Patients *diabétiques* ;
- Patients avec *antécédent de cancer traités avec ou sans chimiothérapie* ;
- Patients avec *bronchopneumopathie chronique obstructive*.

2. Historique du remboursement

Le système cardiaque implantable MICRA VR a été évalué pour la première fois par la Commission en 2016. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté¹ du 21/02/2019 (Journal officiel du 28/02/2019).

Les indications inscrites à la LPPR sont celles prévues dans l'arrêté du 25/10/2018² limitant la pratique de l'acte d'implantation intraventriculaire droit d'un stimulateur cardiaque définitif simple chambre (de type VVIR), par voie veineuse transcathéter, sans pose de sonde, à savoir :

- Dysfonction sinusale lorsqu'une synchronisation auriculo-ventriculaire n'est pas nécessaire ;
- BAV sans rythme sinusal ;
- BAV en rythme sinusal avec un pourcentage de stimulation ventriculaire estimé faible (certains BAV paroxystiques) ;
- BAV en rythme sinusal lorsqu'une synchronisation auriculo-ventriculaire n'est pas nécessaire,

chez des patients à haut risque de complications liées à la sonde et pour lesquels le réseau veineux doit être préservé, ou pour lesquels une sonde endocavitaire est contre-indiquée.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

- Stimulateur MICRA (MC1VR01) : DMIA, notification par TUV SUD Product Service GmbH (n°0123), Allemagne.
- Introducteur MICRA (MI2355A) : Classe III, notification par BSI (n°2757), Pays-Bas.

¹ Arrêté du 21/02/2019 relatif à l'inscription du stimulateur cardiaque implantable simple chambre implanté par voie transcathéter MICRA de la société Medtronic France 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 le 28/02/2019. <http://www.legifrance.gouv.fr/>

² Arrêté du 25/10/2018 limitant la pratique de l'acte d'« implantation intraventriculaire droit d'un stimulateur cardiaque définitif simple chambre, par voie veineuse transcathéter, sans pose de sonde » à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de santé publique

3.2 Description

Le dispositif MICRA VR programmable se compose d'une capsule en titane contenant des électrodes à élution de stéroïdes assurant une détection et stimulation bipolaire. Un capteur d'asservissement intracardiaque permet d'adapter la fréquence de stimulation en fonction de l'effort exercé par le patient.

Le mécanisme de fixation du MICRA VR est assuré par 4 ancras souples en nitinol, électriquement inactives, conçues pour le fixer dans le tissu cardiaque, au niveau du site d'implantation.

Le dispositif est de longueur de 25,9mm, un diamètre externe de 6,7mm pour un volume total de 1cm³ et un poids de 1,75g.

Le système d'implantation spécifique du MICRA VR est composé d'une poignée de commande et d'un cathéter de mise en place, muni d'une extrémité distale rigide contenant une cupule destinée au dispositif, ainsi qu'un cône de recapture du dispositif. Compatible avec un introducteur de 7,8 mm (23 Fr) de diamètre et 56 cm de long (tel que l'introducteur MICRA MI2355A), il est conçu pour amener et positionner le dispositif par voie transcathéter dans le ventricule droit via un accès par la veine fémorale.

Le repositionnement du dispositif est possible en cas de mesures électriques non satisfaisantes, lors de l'implantation à l'aide du cathéter de mise en place. En phase aigüe (dans les 3 semaines post-implantation), l'utilisation d'un lasso et d'une gaine permettent de capturer et retirer le dispositif MICRA VR. En phase chronique, cette même procédure d'extraction n'est possible que si le dispositif n'est pas totalement endothélialisé.

Les capacités mémoires du MICRA VR sont limitées à l'enregistrement des données de mesure de pile et du dispositif, d'évolution des performances et d'histogramme de fréquence et ne permettent pas notamment de sauvegarde des données d'épisodes d'arythmie comme avec les stimulateurs conventionnels.

Le programmeur MEDTRONIC CARELINK (modèle 2090) ou le programmeur ENCORE (modèle 29901) associé à une tête de programmation filaire (modèles 2067 ou 2067L ou 26901) permettent la programmation du dispositif pendant le test d'implantation et lors des sessions de contrôle du dispositif, lors du suivi du patient. Les programmeurs d'autres fabricants ne sont pas compatibles avec les dispositifs de Medtronic.

Le dispositif MICRA VR est compatible avec le système de télésurveillance MYCARELINK, ne faisant pas l'objet de la présente demande.

La longévité théorique du stimulateur est de 7,9 ans selon les conditions de la nomenclature définie par l'avis du 14 octobre 2008³, modifié le 17 février 2009. Une garantie de 7 ans est prévue par le fabricant dans les conditions normales d'utilisation. Le stimulateur peut être mis à l'arrêt avec la désactivation de la détection et la stimulation antibradycardique notamment en fin de vie du dispositif avec pour objectif d'éviter les risques d'interférence avec un nouveau système de stimulation.

3.3 Fonctions assurées

Le stimulateur MICRA VR est conçu pour surveiller et réguler la fréquence cardiaque du patient en délivrant une stimulation antibradycardique asservie du VD. Il assure les mêmes types de fonctions antibradycardiques qu'un stimulateur cardiaque conventionnel simple chambre mais ne nécessite pas de sonde endocavitaire, ni de loge sous cutanée pour le boîtier.

³ Conditions pour calculer la longévité théorique d'un stimulateur cardiaque simple chambre (SSIR) : 2,5 V – 0,5 ms – 70 min⁻¹ – 100% stimulation SSIR – 500 Ω ± 1% (jusqu'à l'indication de remplacement).

Selon la codification internationale, MICRA VR est un stimulateur multi programmable de type VVIR (stimulation ventriculaire, détection ventriculaire, mode inhibé sur détection ventriculaire et asservissement de la fréquence).

3.4 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 71, 01/01/2023), l'acte associé à l'implantation d'un stimulateur cardiaque définitif dans le ventricule droit par voie veineuse transcutanée est référencé sous le chapitre « Implantation d'un stimulateur cardiaque ».

Code	Libellé
DELF223	Implantation d'un stimulateur cardiaque définitif dans le ventricule droit par voie veineuse transcutanée

L'acte d'ablation du dispositif MICRA VR (possible si le dispositif est non endothélialisé) est le code DEGF207 « Ablation d'un stimulateur cardiaque définitif implanté dans le ventricule droit par voie veineuse transcutanée ».

4. Service rendu (SR) et Service Attendu (SA)

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 de l'avis précédemment émis par la commission

Dans l'avis du 18/10/2016⁴, la Commission a rendu un service attendu suffisant dans les indications d'implantation chez l'adulte d'un stimulateur cardiaque simple chambre ventriculaire (de type VVIR) :

- Dysfonction sinusale lorsqu'une synchronisation auriculo-ventriculaire n'est pas nécessaire ;
- BAV sans rythme sinusal ;
- BAV en rythme sinusal avec un pourcentage de stimulation ventriculaire estimé faible (certains BAV paroxystiques) ;
- BAV en rythme sinusal lorsqu'une synchronisation auriculo-ventriculaire n'est pas nécessaire.

La Commission avait octroyé les ASA suivantes :

- **Absence d'ASA (niveau V)** : pour les patients adultes avec une indication de stimulateur cardiaque simple chambre de type VVIR, par rapport à l'implantation d'un stimulateur cardiaque simple chambre avec *sonde endocavitaire* ;
- **ASA modérée (niveau III)** : pour les patients adultes avec une indication de stimulateur cardiaque simple chambre de type VVIR et à **haut risque de complications liées à la sonde et pour lesquels le réseau veineux doit être préservé** (patients avec antécédents de fracture de sonde, patients sous chimiothérapie porteurs d'une chambre à cathéter et patients hémodialysés), par rapport à l'implantation d'un stimulateur simple chambre ventriculaire avec *sonde endocavitaire*.

⁴ Avis de la Commission du 18/10/2016 relatif à MICRA, stimulateur cardiaque implantable simple chambre, implanté par voie transcatéter, HAS ; 2016 https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5077_MICRA_avis_du_18_octobre_2016_%205077_occulte.pdf

- **ASA importante (niveau II)** : pour les patients adultes avec une indication de stimulateur cardiaque simple chambre de type VVIR et pour lesquels une **sonde endocavitaire est contre-indiquée** (absence d'accès veineux, antécédent d'endocardite ou de septicémie), par rapport à l'implantation d'un stimulateur cardiaque simple chambre avec *sonde épiscopale*.

Les éléments de preuve portaient sur les résultats intermédiaires de l'étude prospective non comparative multicentrique internationale spécifique MICRA Transcatheter Pacing Study (TPS) qui évaluait les performances et la sécurité du MICRA VR chez 300 patients suivis à 6 mois.

La Commission a subordonné le renouvellement d'inscription à la réalisation et à la transmission des résultats d'une étude de suivi des implantations de MICRA réalisées dans les établissements de santé autorisés. Les objectifs étaient de connaître en conditions normales d'utilisation les caractéristiques de patients implantés et les indications de pose, les performances électriques et la longévité du DM, le taux de complications liées à l'intervention ou au dispositif, le taux de révision du DM.

4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

Six publications de sociétés savantes mentionnant les stimulateurs sans sonde sont disponibles, dont une française.

Recommandations du groupe de rythmologie et de stimulation cardiaque de la Société Française de Cardiologie (SFC) concernant l'implantation des stimulateurs sans sonde (P. Defaye et al ; 2018)⁵

En 2018, la SFC a publié des recommandations sur l'implantation des stimulateurs sans sonde, incluant le dispositif MICRA VR. Ce groupe avait pour intention de décrire l'évaluation clinique obligatoire requise avant la commercialisation des dispositifs actuels et après l'introduction des dispositifs actuels sur le marché, créer un document cadre destiné aux fabricants, aux soignants, aux établissements de santé et aux organismes officiellement chargés de superviser la mise à disposition de cette technique et de définir la pratique optimale permettant son développement dans les conditions les plus sûres.

Sélection des patients

- Les indications se limitent à la stimulation VVIR.
- La décision de traitement doit prendre en compte l'espérance de vie du patient et du dispositif, notamment si celle du patient est supérieure à la longévité du dispositif.
- Les cas particuliers en faveur d'un stimulateur sans sonde incluent la difficulté de l'accès veineux, le risque accru d'infection (comme les hémodialysés par exemple), des considérations esthétiques, la préférence du patient et, peut-être, certaines raisons professionnelles ou sportives.
- Les risques liés à la procédure doivent être pris en compte.

Centres implanteurs

La stimulation sans sonde doit être réalisée par des centres médicaux avec l'autorisation préalable d'implanter des dispositifs avec sondes intracardiaques et un haut niveau d'expertise, avec :

- La présence d'un système de fluoroscopie de type angiographie fixe de haute qualité.
- Le personnel paramédical doit maîtriser parfaitement les techniques d'électrophysiologie interventionnelle et de réanimation.

⁵ Defaye P, Klug D, Anselme F, et al. Recommendations for the implantation of leadless pacemakers from the French Working Group on Cardiac Pacing and Electrophysiology of the French Society of Cardiology. Arch Cardiovasc Dis. 2018;111(1):53-58

- Le personnel médical doit être capable d'obtenir un échocardiogramme et d'effectuer une péricardiocentèse en situation d'urgence.

Tous les patients susceptibles de bénéficier d'un dispositif MICRA doivent être éclairés sur les avantages et inconvénients par rapport aux stimulateurs conventionnels avec sonde endocavitaire et le consentement est recueilli.

Nombre d'implantations minimal par centre et formation des opérateurs

Dans chaque centre, deux opérateurs formés doivent participer à toutes les procédures. Il est préconisé un nombre minimal d'implantations requis de 20 par centre médical pour acquérir de l'expérience et anticiper la courbe d'apprentissage. Ensuite, le seuil de 2 implantations par mois et par centre doit être atteint, au moins 10 implantations par an pour chaque opérateur supplémentaire, pour un total de plus de 200 stimulateurs cardiaques conventionnels par an et par centre, au long cours.

Surveillance des patients

Les implantations d'un stimulateur sans sonde doivent être systématiquement enregistrées dans un registre centralisé et exhaustif.

Recommandations de 2021 de l'European Society of Cardiology (ESC) sur la stimulation cardiaque et la thérapie de resynchronisation cardiaque⁶

L'ESC recommande les stimulateurs cardiaques sans sonde :

- Comme alternative aux stimulateurs avec sonde endocavitaire lorsqu'il n'existe pas d'accès veineux du membre supérieur ou lorsque le risque d'infection de la poche est particulièrement élevé (infection antérieure, patients hémodialysés) (classe IIa, niveau de preuve B),
- Comme alternative à la stimulation cardiaque simple chambre avec une seule sonde en tenant compte de l'espérance de vie et sur prise de décision partagée (classe IIb, niveau de preuve C).

Les quatre autres publications de sociétés savantes sont détaillées dans le tableau ci-dessous.

⁶ Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy [published correction appears in Eur Heart J. 2022 May 1;43(17):1651]. Eur Heart J. 2021;42(35):3427-3520.

		Société Autrichienne de Cardiologie 2019 ⁷	Polish Cardiac Surgery 2021 ⁸	British Heart Rhythm Society 2022 ⁹	EHRA/HRS/LAHRs/APHRs 2022 ¹⁰
Type de publication		Consensus d'experts	Comité d'experts nommé par le consultant national en cardiologie et le groupe de rythmologie	Consensus d'experts (méthode Delphi)	Prise de position par les experts
Indications d'implantation pour un stimulateur sans sonde	Contexte clinique	<p><i>Bons candidats :</i></p> <p>Accès veineux absent ou difficile</p> <p>ATCD de complications de stimulateur (infection)</p> <p>Risque élevé de complications ou de dysfonctionnement de la valve tricuspide</p> <p><i>Possibles candidats (preuves cliniques de niveau C) :</i></p> <p>Activité sportive fréquente sollicitant les épaules (golf, chasse, etc.)</p> <p>Âge < 65 ans</p> <p>Enfants et adolescents < 20 ans</p>	<p><i>Recommandations classe IIA :</i></p> <p>Absence d'accès veineux ou limitations d'implantation d'une sonde transveineuse</p> <p>Inflammation locale/systémique permanente/récurrente à risque d'endocardite</p> <p>Comorbidités ayant conduit à une endocardite avec extraction du DM</p> <p>Comorbidités ayant entraîné des lésions locales dans la poche du stimulateur cardiaque implanté</p> <p><i>Recommandations classe IIB :</i></p> <p>Comorbidités entraînant un risque accru d'endocardite</p> <p>Comorbidités pouvant entraîner des lésions locales de la poche</p> <p>Comorbidités nécessitant un accès vasculaire permanent ou périodique</p> <p>Faible pourcentage anticipé de stimulation chez les jeunes patients ayant une longue espérance de vie</p>	<p><i>Déclarations approuvées ≥ 90% :</i></p> <p>Taux d'infection avec stimulateur sans sonde < stimulateur avec sonde transveineuse</p> <p>Raisonné d'envisager une stimulation sans sonde pour réduire les complications liées à la sonde</p> <p>Patients immunodéprimés à considérer comme éligibles</p> <p><i>Déclarations approuvées ≥ 100% :</i></p> <p>Patients à haut risque d'infection</p> <p>Insuffisance rénale terminale</p> <p>ATCD d'infection lié au DM</p> <p>Contraintes anatomiques à la sonde transveineuse</p> <p>Option pour certains patients avec une cardiomyopathie congénitale</p>	<p>Patients sans accès veineux</p> <p>ATCD ou haut risque d'infection de CIED (avec 2 facteurs de risque d'infection ou plus, tels que diabète, dialyse, prise chronique de corticostéroïdes, ATCD d'infections récurrentes, traitement immunosuppresseur, fragilité)</p> <p>Dysfonctionnement ou reconstruction ou remplacement biologique de la valve tricuspide (CI en cas de valve mécanique)</p>

⁷ Steinwender C, Lercher P, Schukro C, et al. State of the art: leadless ventricular pacing : A national expert consensus of the Austrian Society of Cardiology. J Interv Card Electrophysiol. 2020;57(1):27-37.

⁸ Kempa M, Mitkowski P, Kowalski O, Sterliński M, Przybylski A, Kaźmierczak J. Expert opinion of a Working Group on Leadless Pacing appointed by the National Consultant in Cardiology and the Board of the Heart Rhythm Section of the Polish Cardiac Society. Kardiologia Pol. 2021;79(5):604-608.

⁹ Roberts P, ElRefai M. H., Foley P, Rao A., Sharman D., Somani R., et al. UK Expert Consensus Statement for the Optimal Use and Clinical Utility of Leadless Pacing Systems on Behalf of the British Heart Rhythm Society, Arrhythmia & Electrophysiology Review 2022;11:e19.

¹⁰ Boersma LV, El-Chami M, Steinwender C, et al. Practical considerations, indications, and future perspectives for leadless and extravascular cardiac implantable electronic devices: a position paper by EHRA/HRS/LAHRs/APHRs. Europace. 2022;24(10):1691-1708.

	Arythmie sous-jacente	<p><i>Bons candidats (preuves cliniques de niveau B) :</i></p> <p>FA permanente et bloc AV ou réponse ventriculaire lente</p> <p><i>Possibles candidats :</i></p> <p>Rythme sinusal avec arrêt sinusal transitoire ou bloc AV nécessitant une stimulation de secours et une très faible fréquence de stimulation ventriculaire anticipée (≤ 1 à 5 % des battements) (preuves cliniques de niveau B)</p> <p>Bloc AV transitoire ou permanent avec augmentation anticipée de la fréquence de stimulation ventriculaire (> 1 à 5 % des battements) (preuves cliniques de niveau C)</p> <p>Syndrome de déficience du tissu nodal avec bradycardie transitoire ou permanente avec augmentation de la fréquence de stimulation ventriculaire anticipée (> 1 à 5 % des battements) (preuves cliniques de niveau C)</p> <p>Syncopie récurrente due à une cardio-inhibition induite par voie vagale (sinus bradycardie ou bloc AV transitoire) (preuves cliniques de niveau C)</p>	NR	NR	<p>Rythme sinusal avec arrêt sinusal ou bloc AV avec besoin de stimulation de secours et faible fréquence de stimulation ventriculaire anticipée</p> <p>Syncopie récurrente due à une cardio-inhibition</p> <p>Rythme sinusal avec bloc AV complet</p> <p>FA permanente et bloc AV/lente réponse ventriculaire avec augmentation anticipée de la fréquence de stimulation ventriculaire</p> <p>Syndrome de déficience du tissu nodal avec bradycardie transitoire ou permanente avec augmentation de la fréquence de stimulation ventriculaire anticipée</p>
Centres d'implantation	NR	<p>Préférence des centres les plus expérimentés</p> <p>Disponibilité de la chirurgie cardiaque dans le centre</p> <p>Possibilité d'effectuer des visites de suivi ambulatoire</p> <p>Registre national recommandé avec supervision des organismes de réglementation</p>	<p>Formation des implanteurs sur la sécurité doit être améliorée ainsi que la sensibilisation</p> <p>Développement d'un registre pour le suivi des complications et des risques associés</p> <p>Utilisation plus large des DM sans sonde pour améliorer la compréhension</p> <p>Utilisation dans certaines sous-populations de patients</p>	NR	

			Prise de décision cliniquement motivée	
			Développement d'une voie solide et définie pour un soutien chirurgical cardiaque rapide	

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

Les éléments de preuve s'appuient sur :

- 4 rapports finaux ou intermédiaires d'études réalisées par Medtronic (résultats non publiés) :
 - L'étude MICRA CAS (Continued Access Study), prospective, non randomisée, multicentrique, observationnelle sur 285 patients ;
 - L'étude MICRA PAR, prospective, non randomisée, multicentrique, observationnelle, sur 2 167 patients suivis sur 6 ans ;
 - L'étude MICRA MAP (Micra Acute Performance), prospective, non randomisée, multicentrique, observationnelle sur 928 patients ;
 - L'étude MICRA CED sous-groupes (Coverage with Evidence Development), réalisée sur bases de données médico-administratives Medicare. Ce rapport étudie plusieurs sous-populations de patients à haut risque de complications.

- Le protocole et les résultats intermédiaires (non publiés) de l'étude post-inscription demandée par la Commission en 2016, portant sur les résultats de patients issus du SNDS (Système National des Données de Santé).

- 9 études publiées :
 - Ont été retenues :
 - La publication de Duray *et al.* (2017)¹¹ sur les résultats à 12 mois de l'étude MICRA TPS (Transcatheter Pacing Study), prospective, non randomisée, multicentrique, observationnelle sur 726 patients. Seuls les résultats 1 an sont rapportés dans la suite du document, les résultats à 6 mois ayant été précédemment analysés dans l'avis de la Commission de 2016 ;
 - La publication d'El-Chami *et al.* (2019)¹² regroupant les résultats des patients hémodialysés des études MICRA précédemment citées ;
 - La publication d'El-Chami *et al.* (2019)¹³, sous-analyse de l'étude MICRA PAR, portant sur les patients avec des antécédents d'infections liées à un dispositif cardiaque implantable électronique (CIED) ;
 - La publication de Clementy *et al.* (2021)¹⁴, sous-analyse de l'étude MICRA PAR, portant sur les patients à haut risque (admis en unité de soins intensifs (USI)) requérant une stimulation permanente) ;
 - La publication d'El-Chami *et al.* (2021)¹⁵ portant sur une comparaison des résultats à 2 ans de l'étude MICRA CED (sur bases de données médico-administratives) avec une cohorte de patients implantés avec un stimulateur conventionnel simple chambre (avec sonde endocavitaire) ;
 - La publication de Bodin *et al.* (2022)¹⁶, portant sur une comparaison des stimulateurs VVI sans sonde aux stimulateurs VVI conventionnels. Les résultats des patients sont issus du PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information).

¹¹ Duray GZ, Ritter P, El-Chami M, et al. Long-term performance of a transcatheter pacing system: 12-Month results from the Micra Transcatheter Pacing Study. *Heart Rhythm*. 2017;14(5):702-709.

¹² El-Chami MF, Clementy N, Garweg C, et al. Leadless Pacemaker Implantation in Hemodialysis Patients: Experience With the Micra Transcatheter Pacemaker. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019;5(2):162-170.

¹³ El-Chami MF, Johansen JB, Zaidi A, et al. Leadless pacemaker implant in patients with pre-existing infections: Results from the Micra postapproval registry. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(4):569-574.

¹⁴ Clementy N, Coelho R, Veltmann C, et al. Leadless pacemakers in critically ill patients requiring prolonged cardiac pacing: A multicenter international study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32(9):2522-2527.

¹⁵ El-Chami MF, Bockstedt L, Longacre C, et al. Leadless vs. transvenous single-chamber ventricular pacing in the Micra CED study: 2-year follow-up. *Eur Heart J*. 2022;43(12):1207-1215.

¹⁶ Bodin A, Clementy N, Bisson A, et al. Leadless or Conventional Transvenous Ventricular Permanent Pacemakers: A Nationwide Matched Control Study. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(16):e025339.

• N'ont pas été retenues :

- La publication de Grubman *et al.* (2017)¹⁷ regroupant les résultats des patients des études MICRA TPS et MICRA CAS, en se concentrant sur les révisions du système et les comparant avec une cohorte historique de référence de patients implantés avec un stimulateur sans sonde ;
- La publication d'El-Chami *et al.* (2018)¹⁸, regroupant les résultats des patients des études MICRA TPS et MICRA PAR et les comparant avec la cohorte historique de référence ;
- La publication de Garg *et al.* (2020)¹⁹, regroupant les résultats des patients des études MICRA TPS, MICRA CAS et MICRA PAR et comparant les résultats des patients ne pouvant bénéficier d'un stimulateur avec sonde avec ceux non exclus de l'implantation d'un stimulateur avec sonde ;

Ces 3 dernières publications n'ont pas été retenues. Les rapports de chaque étude ont été fournis. La cohorte historique de référence a été simulée par Medtronic à partir des 6 dernières études portant sur des dispositifs de stimulation double chambre (3830²⁰, 5076²¹, EnRhythm²², EnRhythm MRI²³, (3830²⁴, 5076²⁵, EnRhythm²⁶, EnRhythm MRI²⁷, Advisa MRI²⁸, et SAVEPACE²⁹), soit un total de 2 667 patients. Des données plus récentes sur les critères évalués sont disponibles.

Les résultats des **études MICRA TPS** (publication de Duray *et al.*), **CAS, PAR, MAP** sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Dans ces études, les complications étaient considérées comme majeures si la complication résultait en un décès, une perte permanente de la fonction du dispositif en raison d'un dysfonctionnement

¹⁷ Grubman E, Ritter P, Ellis CR, et al. To retrieve, or not to retrieve: System revisions with the Micra transcatheter pacemaker. *Heart Rhythm*. 2017;14(12):1801-1806.

¹⁸ El-Chami MF, Al-Samadi F, Clementy N, et al. Updated performance of the Micra transcatheter pacemaker in the real-world setting: A comparison to the investigational study and a transvenous historical control. *Heart Rhythm*. 2018;15(12):1800-1807.

¹⁹ Garg A, Koneru JN, Fagan DH, et al. Morbidity and mortality in patients precluded for transvenous pacemaker implantation: Experience with a leadless pacemaker. *Heart Rhythm*. 2020;17(12):2056-2063.

²⁰ Gammage MD, Lieberman RA, Yee R, et al. Multi-center clinical experience with a lumenless, catheter-delivered, bipolar, permanent pacemaker lead: implant safety and electrical performance. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006 ; 29:858-65.

²¹ Medtronic Inc. CaptureFix Novus 5076 Technical Manual. In: Medtronic Inc, ed.2005.

²² Gillis AM, Purerfellner H, Israel CW, et al. Reducing unnecessary right ventricular pacing with the managed ventricular pacing mode in patients with sinus node disease and AV block. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006 ; 29:697-705

²³ Wilkoff BL, Bello D, Taborsky M, et al. Magnetic resonance imaging in patients with a pacemaker system designed for the magnetic resonance environment. *Heart Rhythm* 2011 ; 8:65- 73.

²⁴ Gammage MD, Lieberman RA, Yee R, et al. Multi-center clinical experience with a lumenless, catheter-delivered, bipolar, permanent pacemaker lead: implant safety and electrical performance. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006 ; 29:858-65.

²⁵ Medtronic Inc. CaptureFix Novus 5076 Technical Manual. In: Medtronic Inc, ed.2005.

²⁶ Gillis AM, Purerfellner H, Israel CW, et al. Reducing unnecessary right ventricular pacing with the managed ventricular pacing mode in patients with sinus node disease and AV block. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006 ; 29:697-705

²⁷ Wilkoff BL, Bello D, Taborsky M, et al. Magnetic resonance imaging in patients with a pacemaker system designed for the magnetic resonance environment. *Heart Rhythm* 2011 ; 8:65- 73.

²⁸ Schwitter J, Kanal E, Schmitt M, et al. Impact of the Advisa MRI pacing system on the diagnostic quality of cardiac MR images and contraction patterns of cardiac muscle during scans: Advisa MRI randomized clinical multicenter study results. *Heart Rhythm* 2013 ; 10:864-72.

²⁹ Sweeney MO, Bank AJ, Nsah E, et al. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease. *N Engl J Med* 2007 ; 357:1000-8.

mécanique ou électrique, une hospitalisation, une hospitalisation prolongée ≥ 48 h, une révision du système (explantation, repositionnement, remplacement).

Auteur / étude	Objectif et Méthode	Caractéristiques des patients	Résultats	Commentaires
<p>Duray et al. (2017)¹¹ Étude MICRA TPS</p>	<p>Objectif : Évaluer les performances et la sécurité du MICRA VR à 12 mois</p> <p>Méthode : étude prospective, non randomisée, multicentrique, observationnelle</p> <p>Critères d'inclusion : ≥ 18 ans, implantation de novo</p> <p>Critères d'exclusion : patients déjà implantés d'un stimulateur ou défibrillateur, valve tricuspide mécanique, filtre de veine cave, DACM, DM actif définitif, patients avec angor instable ou IDM < 30j, obésité morbide ou estimation de communication impossible, anatomie non adaptée, espérance de vie < 1 an, femmes enceintes/allaitantes ou en âge de procréer sans moyen de contraception</p> <p>Critère de jugement : absence de complications majeures liées au MICRA VR ou à la procédure > 82 % à 12 mois</p> <p>Comparaison avec cohorte historique Medtronic</p>	<p>31 centres</p> <p>726 patients ont eu une tentative d'implantation de Micra VR ; 720 patients effectivement implantés</p> <p>Implantation de novo</p>	<p>Absence de complication majeure à 12 mois = 96.0% ([IC=94.2-97.2%], p<0.001 vs objectif de performance)</p> <p>77 décès dont 10 de mort subite, aucun associé au MICRA VR ou à la procédure</p> <p><i>Performances électriques et longévité du DM :</i></p> <p>À 12 mois : seuil de stimulation ≤ 1V pour 93% des patients (sur 630 patients)</p> <p>Impédance moyenne : 724Ω à l'implantation vs 596Ω à 12 mois</p> <p>Longévité de la batterie estimée à 12 mois = 12.1 ans</p> <p><i>Analyse post-hoc : Comparaison avec cohorte historique sur les complications majeures :</i></p> <p>Après appariement par score de propension, HR = 0.46 [0.30-0.72] p<0.001</p>	<p>Durée de suivi courte (en moyenne 16 mois)</p> <p>Absence de donnée prospective comparative entre stimulateur VVI sans sonde et VVI conventionnel</p> <p>Absence d'éléments d'alerte en termes de sécurité, à court terme</p>
<p>Étude MICRA CAS NCT02488681 Rapport final (non publié)</p>	<p>Objectif : permettre aux patients de continuer à pouvoir bénéficier du MICRA VR alors que le DM était en attente de l'approbation FDA, et ainsi obtenir des résultats supplémentaires</p> <p>Méthode : étude prospective, non randomisée, multicentrique, observationnelle</p> <p>Critères d'inclusion / exclusion : idem que MICRA TPS</p> <p>Critères de jugement : taux de complications majeures liées au MICRA VR ou à la procédure, taux de révision</p>	<p>Juillet 2015 à mai 2016 : 285 patients enrôlés dans 31 centres</p> <p>276 tentatives d'implantation, 269 succès</p> <p>Sur 276 patients : Age moyen = 76.1 ans, 43.8% de femmes</p> <p>ATCD : 79% HTA, 37% maladies artères coronaires, 28% FA permanente, 21% FA paroxystique, 2% TA, 23% syndrome bradycardie-tachycardie, 28% bradycardie sinusale, 31% diabétiques, 10% dialysés, 21% BPCO, 21% apnée du sommeil</p>	<p>41% implantés au niveau du septum du VD, 29% dans l'apex du VD, taux de succès d'implantation = 97.5%</p> <p>Taux de complications majeures = 4% (45 evnts au total, dont 13 liés au MICRA ou à la procédure, avec 1,5% d'effusions/perforations cardiaques)</p> <p>3 révisions du système ont été effectuées chez 2 patients avec pour cause 1 upgrade, 2 élévations du seuil, avec pour conséquences 1 explantation et 2 programmations en mode OFF.</p> <p>21 décès non liés au MICRA ou à la procédure</p> <p>30 patients sortis d'étude</p>	<p>Durée de suivi < 2 ans (moyenne de 11 mois)</p> <p>Absence d'éléments d'alerte en termes de sécurité, à court terme</p>

		Indications d'implantation : 39.4% pour dysfonction sinusale, 37.6% pour BAV, 12.7% pour d'autres raisons		
Étude MICRA PAR NCT02536118 Rapport annuel à 6 ans (72 mois) (non publié)	<p>Objectif : évaluer la sécurité et la performance du MICRA VR en vie réelle</p> <p>Méthode : registre prospectif, non randomisé, multicentrique, post-approbation FDA</p> <p>Critères d'inclusion : patients pour lesquels une implantation était prévue, avec consentement, ayant participé aux études TPS et CAS consentants à être suivis à long terme dans PAS</p> <p>Critères de jugement principaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de complications majeures aiguës (< 30j) liées au MICRA VR ou à la procédure - Taux d'absence de complications à 9 ans <p>Critères de jugement secondaires : caractériser le traitement et/ou la procédure, les performances électriques, l'anticoagulation</p> <p>Juillet 2015 – Mars 2018 : recrutement des patients</p> <p>Suivi prévu des patients d'au moins 9 ans. Estimation de la durée de l'étude : 11 ans</p>	<p>184 sites dans 24 pays</p> <p>Total de 2 167 patients enrôlés : 1 811 patients nouvellement implantés, 356 patients issus des études MICRA TPS et CAS (254 patients en France)</p> <p>Age moyen = 75.8 ans, 39% de femmes</p> <p>ATCD : 67% HTA, 36.3% de FA permanente, 3% de TA, 22.5% de syndrome bradycardie-tachycardie, 23.3% de maladie des artères coronaires, 24.5% de syncopes, 16.7% avaient un CIED, 26.9% étaient diabétiques, 6.8% étaient dialysés, 10.1% de BPCO, 10.4% d'apnée du sommeil</p> <p>Indications d'implantation : 37.7% de dysfonction sinusale (19.3% sans BAV avec arythmie atriale permanente/persistante), 33.1% de BAV (16.2% avec arythmie atriale permanente/persistante), 28.2% pour d'autres raisons</p> <p>460 patients ne pouvaient bénéficier d'un stimulateur VVI avec sonde, principalement pour ATCD d'infection (8,3%) et accès veineux compromis (6,8%)</p>	<p>2 163 DM implantés chez 2 150 patients : 2 137 patients ont reçu 1 MICRA et 13 patients en ont eu 2. Taux de succès d'implantation de 99,9%</p> <p>355 évènements cliniques chez 298 patients ; 126 étaient associés au MICRA ou à la procédure, 91 survenus chez 71 patients dans les 30j post implantation</p> <p>Taux de complications majeures aiguës (< 30j) liées au MICRA ou à la procédure = 2.49% (61 évènements chez 54 patients)</p> <p>Dans la cohorte nouvellement implantée (1 811 patients) :</p> <p><i>CJP</i> : Taux de complications majeures aiguës liées au MICRA VR ou à la procédure = 2.48% [1.82-3.31%] (50 evnts chez 45 patients, avec 10 effusions/perforations cardiaques et 17 problèmes de stimulation)</p> <p>Taux estimé de survie sans complications liées au MICRA ou à la procédure = 96,4% à 12 mois et 94.4% à 72 mois [93.3-95.4%]</p> <p><i>CJS</i> (2 150 patients) : 89 révisions du système chez 87 patients, 12 déplétions de la batterie, 16 upgrades.</p> <p>Taux estimé d'absence de révision du système = 92.95% à 72 mois [92.89-94.55%]</p> <p><i>Performances électriques</i> :</p> <p>Seuil moyen de capture de stimulation à l'implantation = 0,67V et à 72mois = 0,72V, Impédance de stimulation = 735Ω à l'implantation et 557Ω à 72 mois</p> <p><i>Anticoagulation orale (1 890 patients)</i> : Taux combiné d'effusion/perforation et d'évènements vasculaires : 6,7% sans anticoagulant, 3,9% anticoagulation continue</p> <p>686 décès dont 5 liées au MICRA VR ou à la procédure</p>	<p>Comité indépendant évaluant les évènements cliniques</p> <p>352/2 163 sorties d'étude dont 80 perdus de vue</p>
Étude MICRA MAP Rapport final	<p>Objectif : Évaluer la sécurité et l'efficacité du MICRA VR en Europe et au Moyen-Orient</p>	<p>53 centres dans 14 pays européens et du Moyen-Orient</p>	<p><i>CJP</i> : Taux de complications majeures aiguës (≤ 30j) liées au MICRA ou à la procédure = 2.59% (avec 1,1% liées au site de ponction et 0,65% d'effusion/perforation cardiaque)</p>	<p>Comité des évènements cliniques</p>

	<p>Méthode : étude prospective, non randomisée, multicentrique, observationnelle, post-approbation FDA</p> <p>Critère de jugement principal : Taux de complications majeures aiguës (≤ 30j) liées au MICRA ou à la procédure</p> <p>Durée de l'étude : février 2018 à décembre 2020</p>	<p>928 patients ayant eu l'intervention d'implantation (353 en France) ; âge moyen 76.3 ans, 38% de femmes</p> <p>ATCD : 65% HTA, 4% chirurgie de la valve tricuspide, 38% FA permanente, 16% syndrome bradycardie-tachycardie, 48% de BAV dont 34% du 3ème degré, 31% étaient diabétiques, 10.2% dialysés, 11% BPCO</p> <p>25.4% des patients avaient un précédent CIED</p> <p>Succès d'implantation : 99.9% soit 927 patients</p> <p>Indications d'implantation : 35.1% pour un dysfonctionnement symptomatique sinusal, 38.7% pour un BAV (17.1% avec arythmie atriale permanente/persistante), 26.2% autres (14.2% pour syncope)</p> <p>44% ne pouvaient bénéficier d'un stimulateur VVI avec sonde principalement pour ATCD d'infection (18.1%) et accès veineux compromis (9.1%)</p>	<p>Taux total de complications majeures liées au MICRA VR ou à la procédure = 3.6% (avec 0,75% d'effusion/perforation cardiaque)</p> <p>16 révisions du système, dont 7 pour upgrade, 3 pour infections</p> <p><i>Performances électriques :</i></p> <p>Implantation = 830Ω et 0.61V ; 6 mois = 584Ω et 0.64V</p> <p>127 décès dont 2 cardiaques liés au MICRA ou à la procédure</p>	<p>Durée de suivi courte (< 2 ans) de 9,7 mois</p>
--	---	--	--	---

Publication d'El-Chami (2019)¹² pour la population de patients hémodialysés

Cette étude est une analyse secondaire portant sur les patients hémodialysés des études TPS, CAS et PAR, qui a pour objectif de rapporter la sécurité des résultats à moyen terme de ces patients implantés avec le dispositif MICRA VR.

Cette étude inclut 201 patients hémodialysés (7%, 201/2 819), suivis en moyenne 6,2 mois. Pour 79,2% d'entre eux, l'implantation du MICRA VR était motivée par la préservation du capital veineux, 20,4% pour cause d'infection antérieure, 17,4% pour thrombose/occlusion.

Un total de 11 complications majeures liées au DM ou à la procédure ont été rapportées chez 9 patients (4,5%), toutes survenues dans les 25 jours post-implantation. Trois d'entre elles ont entraîné le décès du patient (une acidose sévère, deux perforations ayant conduit à une chirurgie ouverte). A 12 mois, le taux de complications majeures a été estimé à 4,9% chez les patients hémodialysés et à 3,2% chez les patients non hémodialysés, sans différence statistiquement significative entre les deux groupes.

Publication d'El-Chami (2019)¹³ pour la population de patients avec des antécédents d'infection

Cette analyse secondaire étudie les patients du registre MICRA PAR ayant subi une infection antérieure de leur dispositif cardiaque implantable électronique (CEID) puis une implantation du dispositif MICRA VR dans les 30 jours suivant l'extraction du premier dispositif.

Sur les 1 820 patients de l'étude MICRA PAR, 105 (5.8%) ont eu une infection d'un CEID et ont subi une implantation dans les 30 jours après l'explantation de leur CEID. Le précédent CEID était un stimulateur cardiaque implantable (71%), un stimulateur avec fonction de resynchronisation (10%), un défibrillateur cardiaque avec fonction de resynchronisation. Le dispositif MICRA VR était implanté en moyenne 6,5 jours après le retrait du CEID avec 37,1% implantés le jour même. La durée de suivi moyenne était de 8.5 mois. Des antibiotiques en IV ont été administrés à 91.4% des patients avant l'implantation, 41.9% ont reçu des antibiotiques IV en post-implantation et des antibiotiques oraux ont été prescrits pour 13.3% des patients à la sortie de l'hôpital.

Six complications majeures imputables au dispositif MICRA VR ou à la procédure sont survenues chez 4 patients avec un épanchement/perforation cardiaque, un problème de capture de seuils, une infection de la paroi abdominale, un cas d'upgrade et deux syndromes du pacemaker. Dix décès non imputables au MICRA VR sont survenus au cours du suivi dont deux étaient dus à une septicémie, malgré le retrait de tous les composants du précédent CEID avant l'implantation du MICRA VR.

Publication de Clementy et al. (2021)¹⁴ pour la population de patients à haut risque de complications (fournie dans le cadre du renouvellement)

Cette étude multicentrique rétrospective (9 centres européens) analyse les résultats de patients inclus selon les critères suivants : patients avec une indication de stimulation cardiaque à long terme ayant eu l'implantation d'un MICRA VR durant un séjour aux soins intensifs avec au moins l'une des conditions suivantes : voie veineuse centrale, tube de ventilation, antibiothérapie IV pour sepsis ou bactériémie.

Entre septembre 2015 et août 2019, 1 016 patients consécutifs ont été implantés avec un MICRA VR, 99 ont été retenus pour analyse. Le diagnostic principal d'admission en soins intensifs était de nature cardiovasculaire pour 86 (87%) patients dont 30 étaient en extrême bradycardie.

Le taux de succès d'implantation du dispositif était de 98% (97 patients). Quatre complications liées à la procédure sont survenues, avec 3 tamponnades et une effusion péricardique. Un décès a été rapporté ayant pour cause un arrêt cardiaque prolongé dû à un BAV complet.

La durée de suivi médiane était de 19 mois, avec un taux de mortalité intra-hospitalière de 6% (6 patients) et à 30 jours de 7%. La durée médiane de sortie d'hôpital était de 5 jours (1-38) post implantation, avec un seuil de stimulation électrique à la 1ère visite de suivi de 0.5V (0.13-1.13). Neuf décès sont survenus après la sortie, aucun lié à la procédure ou au DM. Aucune complication liée au DM n'a été rapportée au-delà de 30 jours.

Publication El-Chami et al. (2021)¹⁵ – Étude CED (Coverage with Evidence Development) – NCT03039712 – Protocole fourni

Cette étude, effectuée à partir des données médico-administratives issues de la base MEDICARE aux États-Unis, a pour objectif principal de comparer les complications et la mortalité à 2 ans des patients implantés avec un MICRA VR par rapport à ceux implantés avec un stimulateur simple chambre (VVI) avec sonde endocavitaire.

Méthode

Les patients inclus devaient avoir reçu *de novo* soit un MICRA VR soit un stimulateur VVI avec sonde endocavitaire. Ont été exclus de l'étude les patients précédemment implantés avec un dispositif cardiaque implantable électronique (CEID), ceux implantés avec un stimulateur VVI avec sonde dans des hôpitaux n'ayant pas d'expérience d'implantation du dispositif MICRA VR ainsi que ceux inscrits moins de 12 mois en continu à MEDICARE avant l'implantation.

Les critères de jugement étaient : les réinterventions sur le dispositif³⁰, les complications chroniques³¹, la mortalité à 2 ans.

Le nombre de sujet nécessaire a été estimé, sur la base de l'étude TPS, à 6 088 patients implantés avec un MICRA pour un taux de survenue de complication aiguë de 1% avec une précision de 0,5%, si ce sous-groupe représente au moins 25% de la population. Une taille de l'échantillon de 7 000 patients permettraient d'avoir une estimation du taux de survie à 1 an de 87,7% avec une précision de 2,0% et une estimation du taux de survie à 2 ans de 81,4% avec une précision de 4,9%. Un score de propension pondéré a été utilisé pour ajuster les différences des caractéristiques de bases entre les deux types de DM.

Résultats

Au total, 6 219 patients implantés avec un MICRA VR et 10 212 patients implantés avec un stimulateur VVI avec sonde ont été inclus dans l'étude entre mars 2017 et décembre 2018.

Les caractéristiques de base des patients, avant ajustement, sont disponibles ci-dessous :

	MICRA N = 6 219	Stimulateur VVI avec sonde endocavitaire N = 10 212
Caractéristiques démographiques		
Age	79,5 ± 9,5	82,0 ± 8,1
Sexe féminin	2741 (44,1%)	4412 (43,2%)
Caractéristiques cliniques		

³⁰ Réinterventions sur le dispositif : révision ou remplacement du système, révision ou remplacement de la sonde, passage à une alternative, upgrade vers un système double chambre ou un système de resynchronisation cardiaque

³¹ Complications chroniques : définies prospectivement comme étant celles qui sont le plus probablement attribuables à l'implantation du dispositif ou au dispositif lui-même et qui peuvent continuer à se produire en dehors de la phase aiguë ou au dispositif lui-même. Comprend l'embolie, la thrombose, les complications liées au dispositif, y compris la rupture du dispositif, le délogement, l'infection et les complications de poche, la péricardite et l'hémothorax.

*NR : chiffres entre 1 et 10

Insuffisance rénale terminale	744 (12,0%)	238 (2,3%)
Diabète	2805 (45,1%)	4222 (41,3%)
Fibrillation atriale	5066 (81,5%)	9088 (89,0%)
Insuffisance cardiaque globale	3282 (52,8%)	5391 (52,8%)
BPCO	1931 (31,1%)	2975 (29,1%)
Usage chronique des stéroïdes	246 (4,0%)	327 (3,2%)
Maladie coronarienne	3489 (56,1%)	5447 (53,3%)
Tachycardie supraventriculaire	476 (7,7%)	534 (5,2%)
Arythmie ventriculaire	979 (15,7%)	1403 (13,7%)
Hyperdyslipidémie	4770 (76,7%)	7578 (74,2%)
Bloc de branche gauche	334 (5,4%)	543 (5,3%)
Maladie vasculaire périphérique	1685 (27,1%)	2736 (26,8%)
Antécédent de pontage aorto-coronarien	929 (14,9%)	1460 (14,3%)
Antécédent d'infarctus du myocarde	1242 (20,0%)	1680 (16,5%)
Antécédent d'intervention coronarienne percutanée	979 (15,7%)	1416 (13,9%)
Insuffisance rénale	3034 (48,8%)	4294 (42,1%)
Maladie de la valve tricuspide	1795 (28,9%)	2945 (28,8%)
Remplacement d'une valve aortique par voie transcutanée	106 (1,7%)	154 (1,5%)
Ablation atriale concomitante	861 (13,8%)	1125 (11,0%)
Remplacement d'une valve aortique par voie transcutanée concomitante	170 (2,7%)	474 (4,6%)
Indice de comorbidité de Charlson ³²	5,1 ± 3,4	4,6 ± 3,0

Après application du score de propension pondéré, les différences standardisées des caractéristiques des patients étaient proches de 0. La durée de suivi était en moyenne de 477 jours avec le dispositif MICRA VR et de 518 jours pour les stimulateurs avec sonde.

Les résultats à 2 ans concernant les réinterventions sur le dispositif, les complications chroniques et la mortalité du MICRA VR par rapport aux stimulateurs VVI avec sonde sont disponibles ci-dessous.

	Hazard Ratio ajusté [IC95%]	p
Réinterventions sur le dispositif	0.62 [0.45-0.85]	0.003
Complications chroniques	0.69 [0.60-0.81]	< 0.0001
Mortalité à 2 ans	0.97 [0.91-1.04]	NS

La mortalité toute cause à 30 jours ajustée était de 4.0% et de 4.1% respectivement dans le groupe MICRA VR et le groupe stimulateur avec sonde (p=0.60) (non ajustée 4.4% et 3.8% respectivement, p=0.10).

A 2 ans, les taux de mortalité ajustés étaient de 31.4% et 32.5% respectivement dans le groupe MICRA VR et le groupe stimulateur avec sonde (HR dans le tableau ci-dessus). La mortalité non ajustée était de 34% dans le groupe MICRA et 31.6% dans le groupe stimulateur conventionnel (HR=1.10, IC95% [1.04-1.17]).

³² Index de comorbidité de Charlson : évaluation du niveau de comorbidité en prenant compte le niveau de sévérité de 19 troubles de comorbidités. Plus le score est bas, moins le risque de mortalité à 1 ou 10 ans est élevé.

Les résultats concernant les taux ajustés de réinterventions, de complications liées au dispositif et la réduction du risque relatif sont présentés dans le tableau ci-dessous.

	MICRA VR N = 6 219		Stimulateur VVI avec sonde endocavitaire N = 10 212		MICRA VR vs Stimulateur VVI avec sonde endocavi- taire	
	Évènements observés	Taux ajusté à 2 ans	Évènements observés	Taux ajusté à 2 ans	Réduction du risque relatif	p
Réinterven- tions sur le dispositif (ré- visions et up- grades)	169 (2.7%)	3.1% [2.8-3.4%]	494 (4.4%)	4.9% [4.5-5.4%]	38% [15-55%]	0.003
Complications liées au dispositif						
Toutes les complica- tions	285 (4.6%)	4.6% [4.2-4.9%]	631 (6.2%)	6.5% [6.1-6.9%]	31% [19 – 40%]	< 0.0001
Embo- lie/thrombose	NR*	NR*	23 (0.2%)	0.2% [0.2-0.2%]	46% [-17 – 75%]	NS
Complica- tions liées à l'intégrité du dispositif	155 (2.5%)	2.4% [2.2-2.5%]	500 (4.9%)	4.8% [4.7-5.0%]	52% [42%-60%]	< 0.0001
Autres	141 (2.3%)	2.1% [2.0-2.3%]	142 (1.4%)	1.4% [1.3-1.6%]	-48% [-91 - - 15%]	0.002

Les autres complications liées au dispositif étaient les péricardites, plus fréquentes dans le groupe MICRA VR (1.6% vs 0.8%, réduction du RR = -105%, p < 0.0001), et les hémothorax, similaires dans les deux groupes (0.6% vs 0.7%, réduction du RR = 13%, p = non significatif).

Cette étude observationnelle sur base de données médico-administratives, comparant le système MICRA VR aux stimulateurs VVI avec sonde, rapporte que le dispositif MICRA VR est associé à une réduction du risque de survenue de réinterventions sur le dispositif et de complications liées au DM (hazard ratio <1 et intervalle de confiance du hazard ratio ne contenant pas 1), sans différence significative sur la mortalité à 30 jours. A 2 ans, la mortalité brute est plus élevée avec le MICRA. Après ajustement, aucune différence significative de mortalité n'est rapportée entre les 2 groupes.

L'utilisation du score de propension pondéré permet l'analyse sur tous les patients de l'étude. Cependant, aucun ajustement pour les comparaisons multiples n'a été réalisé. Les données enregistrées dans la mémoire du dispositif ne sont pas renseignées dans MEDICARE, ce qui ne permet pas d'accéder aux variables comme les seuils de stimulation ou la longévité de la batterie. Outre le biais de sélection, cette base de données ne comprend les données que des patients ≥ 65 ans, handicapés, en insuffisance rénale terminale et atteints de sclérose latérale amyotrophique, et malgré l'implantation de stimulateurs simple chambre principalement chez des patients âgés, ces résultats ne sont pas représentatifs de la population générale américaine.

MICRA CED sous-groupes – Protocole et rapport clinique (étude non publiée)

Cette étude soutient l'argumentaire de la demande d'extension d'indications.

Cette étude a pour objectif la comparaison des complications aiguës et chroniques, ainsi que les taux de réinterventions, chez des patients implantés avec un MICRA VR et un stimulateur VVI avec sonde endocavitaire dans des sous-groupes de patients à haut risque de complications liées au stimulateur avec sonde : patients souffrant d'une insuffisance rénale terminale (IRT), maladie rénale chronique

(MRC), diabète, tumeur maligne, pathologie de la valve tricuspide, bronchopneumopathie obstructive chronique (BPCO).

Les critères d'inclusion sont les patients à haut risque de complications liées au stimulateur avec sonde endocavitaire cités ci-dessus et implantés avec l'un ou l'autre des dispositifs. Les critères d'exclusion sont ceux mentionnés précédemment dans l'étude CED. Les comorbidités identifiées à l'aide des diagnostics ont été recherchées sur une période de 12 mois avant la date index.

Les critères de jugement sont le taux de complications aiguës (≤ 30 jours) associées à l'utilisation de MICRA VR, le taux de complications chroniques et le taux de réinterventions sur le dispositif (insertion/remplacement, retrait du dispositif) à 2 ans.

Les complications comprennent les embolies et thromboses, les événements sur le site de ponction, les effusions et perforations cardiaques, les complications liées au DM.

Le nombre de sujets nécessaires dans chaque groupe a été calculé sur la base de la différence de complications chroniques à 2 ans estimées dans l'étude MICRA CED. Le nombre de patients dans le groupe MICRA VR a été estimé entre 1 000 et 3 000 avec un rapport entre les patients avec MICRA VR et ceux avec un stimulateur VVI conventionnel de 2:1 ou 3:1. Un score de propension pondéré a été utilisé, pour ajuster les différences des caractéristiques de bases entre les deux types de DM. La méthode de Bonferroni a permis la gestion du risque alpha.

Résultats

Au total, entre 2017 et 2019, 27 991 procédures d'implantation de novo ont été identifiées (12 326 de MICRA et 15 665 de stimulateur VVI avec sonde). Cette cohorte comprend les patients de l'étude CED ainsi qu'une cohorte additionnelle.

Sous-groupe	MICRA VR N = 12 326	Stimulateurs avec sonde endocavitaire N = 15 665	Total N = 27 991
BPCO	3 783	4 589	8 372 (29.9%)
Diabète	5 514	6 422	11 936 (42.6%)
Diabète avec un score aDCSI élevé*	3 329	3 457	6 786 (24.2%)
IRT ou MRC stade 4 / 5	2 110	1 343	3 453 (12.3%)
Tumeurs malignes	3 499	4 265	7 764 (27.7%)
Tumeurs malignes sans chimiothérapie	2 895	3 707	6 602 (23.6%)
Valvulopathie tricuspide	3 595	4 567	8 162 (29.2%)

*aDCSI : *adapted Diabetes Complications Severity Index*³³

– Taux de complications aiguës (≤ 30 jours), MICRA par rapport aux stimulateurs

Sous-groupe	MICRA VR	Stimulateurs avec sonde endocavitaire	Odds Ratio ajusté (IC95%)
BPCO	9.6%	8.6%	1.049 (0.833 – 1.322)
Diabète	8.9%	7.4%	1.077 (0.879 – 1.319)
Diabète avec un score aDCSI élevé	9.8%	7.9%	1.100 (0.837 – 1.447)
IRT ou MRC stade 4 / 5	13.2%	10.6%	1.061 (0.755 – 1.490)

³³ aDCSI : *adapted Diabetes Complications Severity Index* : indicateur de la sévérité du diabète qui intègre les complications diagnostiquées ainsi que certains résultats de laboratoire afin d'évaluer les risques d'effets indésirables pour les patients, notamment les hospitalisations et les décès. Il utilise des informations provenant de 7 catégories de complications du diabète

Tumeurs malignes	8.8%	7.8%	1.053 (0.827 – 1.340)
Tumeurs malignes sans chimiothérapie	8.6%	7.9%	1.024 (0.785 – 1.335)
Valvulopathie tricuspide	8.8%	8.1%	1.056 (0.832 – 1.339)

Aucune différence significative n'est rapportée entre les deux dispositifs dans chaque sous-groupe.

– Taux de complications chroniques à 2 ans, MICRA comparé aux stimulateurs avec sonde

Sous-groupe	MICRA VR	Stimulateurs avec sonde endocavitaire	Hazard Ratio ajusté (IC95%)
BPCO	5.31%	6.73%	0.734 (0.550 - 0.980)
Diabète	4.88%	6.26%	0.688 (0.530 - 0.894)
Diabète avec un score aDCSI élevé	5.62%	6.64%	0.739 (0.531 – 1.030)
IRT ou MRC de stade 4 et 5	6.82%	7.07%	0.820 (0.522 - 1.288)
Tumeurs malignes	4.54%	6.21%	0.677 (0.481 - 0.954)
Tumeurs malignes sans chimiothérapie	4.35%	6.18%	0.661 (0.459 - 0.953)
Valvulopathie tricuspide	4.51%	7.07%	0.604 (0.443 - 0.824)

Pour tous les sous-groupes de patients, excepté pour les patients avec une insuffisance rénale terminale et les patients diabétiques avec un score élevé, les résultats montrent que le dispositif MICRA VR est associé à un risque moins élevé de développer une complication à 2 ans post implantation (hazard ratio <1 et intervalle de confiance du hazard ratio ne contenant pas 1).

Ces résultats sont retrouvés pour les complications associées au dispositif (définies comme rupture, délogement, autres complications mécaniques, infection, douleur liée au dispositif, sténose et complications de poche) dans tous les sous-groupes, excepté chez les patients avec une IRT/MRC. Aucune différence significative n'est rapportée pour les autres complications.

	Les complications associées au dispositif			Autres complications		
	MICRA VR	Stimulateur avec sonde	HR (IC)	MICRA VR	Stimulateur avec sonde	HR (IC)
BPCO	2.80%	5.16%	0.500 (0.348 – 0.718)	2.51%	1.72%	1.397 (0.874 – 2.233)
Diabète	2.63%	4.86%	0.478 (0.352 – 0.649)	2.19%	1.59%	1.234 (0.810 – 1.877)
Diabète avec un score aDCSI élevé	2.91%	5.26%	0.484 (0.322 – 0.729)	2.67%	1.71%	1.459 (0.854 – 2.493)
IRT ou MRC de stade 4 et 5	3.70%	5.36%	0.586 (0.341 – 1.006)	3.27%	1.94%	1.475 (0.689 – 3.158)
Tumeurs malignes	2.03%	4.71%	0.417 (0.269 – 0.645)	2.72%	1.81%	1.350 (0.826 – 2.205)
Tumeurs malignes sans chimiothérapie	2.11%	4.69%	0.438 (0.278 – 0.690)	2.52%	1.62%	1.260 (0.745 – 2.131)
Valvulopathie tricuspide	2.36%	5.78%	0.394 (0.269 – 0.576)	2.20%	1.62%	1.262 (0.750 – 2.214)

- Taux de réinterventions sur le dispositif à 2 ans, MICRA comparé aux stimulateurs avec sonde

	MICRA VR	Stimulateurs avec sonde endocavitaire	Hazard Ratio ajusté (IC95%)
BPCO	2.48%	4.45%	0.505 (0.285 - 0.895)
Diabète	2.58%	4.33%	0.575 (0.373 - 0.887)
Diabète avec un score aDCSI élevé	2.61%	4.17%	0.627 (0.390 – 0.887)
IRT ou MRC de stade 4 et 5	2.37%	4.02%	0.593 (0.313 – 1.122)
Tumeurs malignes	3.09%	4.22%	0.701 (0.426 – 1.154)
Tumeurs malignes sans chimiothérapie	3.14%	4.18%	0.707 (0.427 – 1.170)
Valvulopathie tricuspide	2.48%	4.97%	0.460 (0.280 – 0.755)

Le dispositif MICRA VR, chez les patients atteints de BPCO, de diabète, ou d'une valvulopathie tricuspide, est associé à un risque moins important de survenue de réinterventions liées au dispositif, sans différence statistique dans les sous-groupes IRT/MRC et tumeurs malignes.

Deux analyses post hoc ont été réalisées mais non détaillées car il s'agit de données exploratoires, portant sur un critère composite de complications associées au dispositif et de certaines réinterventions liées au dispositif (inclus dans les critères définis à priori), et sur le nombre de comorbidités.

Cette étude analyse des sous-groupes de patients à haut risque de complications avec un stimulateur conventionnel de l'étude CED. A 2 ans, le dispositif MICRA VR apparait associé à un risque moins important de survenue de complications chroniques chez les patients atteints de BPCO, de diabète (excepté ceux avec un score élevé), d'un cancer ou d'une valvulopathie tricuspide, ainsi que de réinterventions liées au dispositif chez les patients atteints de BPCO, de diabète et d'une pathologie de la valve tricuspide. L'étude ne rapporte aucune différence entre les deux systèmes de stimulation dans le sous-groupe des insuffisants rénaux et sur les complications à 30 jours post implantation.

La comparabilité des groupes après score de propension n'est pas disponible, ne permettant pas de vérifier leur similarité. De même, cette étude comporte les limites émises précédemment sur la base médico-administrative MEDICARE (biais de sélection, absence de consultation de la mémoire des dispositifs, non représentative de l'ensemble de la population américaine).

Publication de Bodin et al. (2022)¹⁶

Il s'agit d'une étude française, réalisée à partir de données médico-administratives du PMSI (données hospitalières), dont l'objectif était de comparer les résultats obtenus en vie réelle avec les deux dispositifs dans les 30 jours post implantation et à moyen terme.

Méthode

Tous les patients d'âge ≥ 18 ans, hospitalisés en France entre janvier 2017 et septembre 2020, implantés de novo par un stimulateur simple chambre avec ou sans sonde ont été inclus dans l'étude.

Les critères de jugement étaient le décès toute cause, la mortalité cardiovasculaire, la récurrence des endocardites.

Un score de propension avec appariement (1 :1) a été utilisé, incluant les facteurs de risque cardiovasculaires et non cardiovasculaires.

Résultats

Au total, 42 315 patients ont été inclus dans la cohorte avec 1 487 (4%) implantés avec stimulateur sans sonde et 40 828 (96%) implantés avec un stimulateur VVI avec sonde. Après appariement, 1 344 paires de patients ont été appariées sur score de propension.

Les caractéristiques initiales des 1 344 paires de patients analysées sont disponibles ci-dessous :

	Stimulateur MICRA VR (n = 1 344)	Stimulateur conventionnel (n = 1 344)
Age	73.5±15.2	73.5±17.2
Sexe (hommes)	787 (58.6)	803 (59.7)
Hypertension	927 (69.0)	951 (70.8)
Diabète	408 (30.4)	430 (32.0)
Insuffisance cardiaque	668 (49.7)	726 (54.0)
Maladies valvulaires	448 (33.3)	474 (35.3)
Sténose aortique	260 (19.3)	269 (20.0)
Régurgitation aortique	79 (5.9)	87 (6.5)
Régurgitation mitrale	193 (14.4)	204 (15.2)
ATCD d'endocardite	66 (4.9)	75 (5.6)
Cardiomyopathie dilatée	144 (10.7)	162 (12.1)
Maladies des artères coronaires	457 (34.0)	446 (33.2)
ATCD d'infection myocardique	99 (7.4)	110 (8.2)
ATCD d'intervention des coronaires percutanée	147 (10.9)	139 (10.3)
ATCD de bypass des artères coronaires	29 (2.2)	31 (2.3)
Maladie vasculaire	386 (28.7)	395 (29.4)
Fibrillation atriale	746 (55.5)	795 (59.2)
Dysfonction sinusale	184 (13.7)	218 (16.2)
AVC ischémique	107 (8.0)	116 (8.6)
Saignements intracrâniens	44 (3.3)	49 (3.6)
Fumeur	174 (12.9)	187 (13.9)
Dyslipidémies	460 (34.2)	484 (36.0)
Obésité	387 (28.8)	401 (29.8)
Maladies liées à l'alcool	92 (6.8)	106 (7.9)
Maladie rénale chronique	323 (24.0)	352 (26.2)
Dialyse	190 (14.1)	224 (16.7)
Maladies pulmonaires	277 (20.6)	289 (21.5)
Syndrome d'apnée du sommeil	166 (12.4)	176 (13.1)
BPCO	169 (12.6)	176 (13.1)
Maladies du foie	103 (7.7)	111 (8.3)
Maladies de la thyroïde	189 (14.1)	184 (13.7)
Maladies inflammatoires	181 (13.5)	189 (14.1)
Anémie	432 (32.1)	460 (34.2)
Antécédent de cancer	385 (28.6)	355 (26.4)
Malnutrition	219 (16.3)	244 (18.2)
Troubles cognitifs	87 (6.5)	101 (7.5)
Index de comorbidité de Charlson	4.1±3.3	4.1±3.3
Index de fragilité	8.9±9.4	9.6±10.1
Estimation de l'EuroSCORE II ³⁴	3.5±1.5	3.6±1.5

– Résultats à 30 jours

	Stimulateur MICRA VR N = 1 344	Stimulateur cardiaque conventionnel VVI N = 1 344	Odds Ratio (IC) MICRA VR vs stimulateurs avec sonde
Mortalité tout cause	117 (8,7%)	189 (14,1%)	0,583 (0,456 – 0,744)
Décès cardiovasculaire	32 (2,4%)	75 (5,6%)	0,413 (0,271 – 0,629)
Tamponnade	1 (0,1%)	1 (0,1%)	1,000 (0,062 – 16,004)
Pneumothorax	2 (0,2%)	1 (0,1%)	2,001 (0,181 – 22,099)

³⁴ EuroScore (*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*) : évaluation pré-opératoire du risque en chirurgie cardiaque, un score élevé qualifiant un haut risque chirurgical

Hémothorax	1 (0,1%)	1 (0,1%)	1,000 (0,062 – 16,004)
Saignements importants	37 (2,8%)	69 (5,1%)	0,523 (0,348 – 0,786)
Transfusion	25 (1,9%)	51 (3,8%)	0,481 (0,296 – 0,780)

– Résultats au cours du suivi

Sur les 1 344 paires de patients, la durée moyenne de suivi était de 6.2 ± 8.7 mois (0.2 – 8.9 mois). Les résultats sur les critères de jugement sont disponibles ci-dessous.

	MICRA VR N = 1 344		Stimulateur conventionnel VVI N = 1 344		Hazard Ratio (IC) (MICRA vs stimulateurs avec sonde)
	Temps-patient (patients-années)	Incidence, %/an (IC95%)	Temps-patient (patients-années)	Incidence, %/an (IC95%)	
Mortalité toute cause	466	32.19 (27.43–37.77)	915	23.93 (20.96–27.32)	1.178 (0.952–1.457)
Décès cardio-vasculaire	466	10.30 (7.76–13.67)	915	10.49 (8.59–12.81)	0.782 (0.550–1.112)
Endocardites infectieuses	437	2.29 (1.23–4.25)	850	1.29 (0.72–2.34)	1.543 (0.643–3.700)

Aucun résultat n'est significatif (intervalle de confiance des hazard ratio incluant 1).

Dans la cohorte non appariée, les hazard ratios étaient significatifs sur le décès toute cause (HR = 1.519 [1.30-1.78]) et pour les endocardites (HR = 2.11 [1.2 – 3.97]).

Cette étude sur bases de données médico-administratives rapporte moins de risque de survenue de certaines complications dans les 30 jours post implantation (mortalité toute cause et cardiovasculaire, saignements importants et transfusion) avec le dispositif MICRA VR, résultats non retrouvés au cours du suivi, sans différence sur le risque de survenue d'endocardites ou de mortalité entre les deux types de DM. Les caractéristiques initiales des patients après appariement sont similaires. Le suivi des patients est court (6 mois), les variables prises en compte pour définir les complications ne sont pas disponibles et les résultats relatifs aux saignements importants sont à analyser avec précaution, en l'absence de données sur l'anticoagulation.

Étude post-inscription – Rapport intermédiaire – Résultats à 1 an de suivi

Cette étude observationnelle inclue tous les patients implantés avec un dispositif MICRA VR entre janvier 2019 et février 2020, identifiés dans le Système national de données de santé (SNDS, bases de données médico-administratives) via le code LPPR du dispositif, avec ou sans association de l'acte d'implantation. Cette étude a pour objectif de répondre à la demande de la CNEDiMTS émise dans son avis du 18/10/2016, à savoir, connaître en conditions normales d'utilisation les caractéristiques des patients implantés et les indications de pose du MICRA VR, les performances électriques et la longévité du DM, le taux de complications lié à l'intervention ou au DM, le taux de révision du DM.

Trois groupes de patients ont été définis :

- Les patients contre-indiqués à l'implantation d'une sonde endocavitaire (situation suggérant un accès veineux limité, antécédent de sepsis/endocardite) (groupe A),

- Les patients à haut risque de complications liées à la sonde et pour lesquels le capital veineux doit être préservé (hémodialysés/transplantés rénaux, patients avec une chambre implantable, antécédent de fracture de sonde) (groupe B),
- Les patients ne correspondant pas aux critères des 2 premiers groupes (groupe C).

Les critères de jugement principaux sont les indications d'implantation du MICRA VR, les caractéristiques des patients, le taux de complications liées à la procédure ou au DM à court et long terme, la morbi-mortalité de la population implantée à long terme.

Les critères secondaires sont le taux de révision du DM au cours du suivi et les caractéristiques du séjour d'implantation.

Le gel de la base a été effectué fin décembre 2020 pour ce rapport. La durée de suivi des patients est prévue de 3 ans.

Résultats

Ont été inclus dans l'analyse 662 patients avec :

- 284 (42,9%) patients dans le groupe A, d'âge moyen de 74,6 ans (14-97 ans, médiane de 77 ans), majoritairement masculins (66,2%). Les indications d'implantation d'un dispositif MICRA VR étaient les suivantes : 69,7% d'accès veineux limité ou inexistant (avec 68,7% d'un CEID précédent), 60,5% avaient un antécédent d'endocardite ou de septicémie (54,7% de septicémie).
- 64 dans le groupe B (9,7%), d'âge moyen de 74,9 ans (48-95 ans, médiane de 76 ans), avec 52,2% d'hommes. Moins de 10 patients avaient respectivement un antécédent de fracture de sonde et une chambre implantable.
- 314 (47,4%) dans le groupe C, dont l'âge moyen était de 74,7 ans (15-98 ans, médiane de 78 ans) et principalement de sexe masculin (59,7%).

Les antécédents des patients sont dans le tableau ci-dessous :

	Groupe A (N = 284)	Groupe B (N = 64)	Groupe C (N = 314)	Population totale (N = 662)
Antécédent de chirurgie valvulaire cardiaque, de cancer ou d'infection (endocardite, sepsis)	215 (75.7%)	31 (48.4%)	113 (36.0%)	359 (54.2%)
Antécédent de chirurgie valvulaire cardiaque	51 (18.0%)	<10	NR	78 (11.8%)
Antécédent de cancer	106 (37.3%)	30 (46.9%)	93 (29.6%)	229 (34.6%)

Les patients du groupe C présentaient pour 81% d'entre eux au moins une comorbidité comme un diabète (30%), une artériopathie progressive pour 19% et 49% étaient immunodéprimés avec corticostéroïdes/immunosuppresseurs dans les 2 ans précédant l'implantation du MICRA VR.

- Taux de complications

Dans les 30 jours post implantation, 374 patients (50,6%) ont eu au moins un code associé à un évènement indésirable. Les incidences des différents évènements codés sont répertoriées dans tableau ci-dessous.

Type d'évènement codé	Groupe A (N = 284)	Groupe B (N = 64)	Groupe C (N = 314)	Population totale (N = 662)
Vasculaire*	51.8%	28,1%	15.9%	32,5%
Hémorragie (comprend la transfusion)	22.2%	29.7%	17.2%	20,5%

Syncope	5.6%	15.6%	14.6%	10,9%
Insuffisance cardiaque	3.9%	3.1%	10.5%	6,9%
Évènement mécanique	14.8%	3.1%	1.0%	7,1%
Péricardite	5.6%	9.4%	5.4%	5,9%
Effusion péricardique	4.2%	7.8%	4.5%	4,7%
Thrombose veineuse profonde	4.7%	4.7%	4.1%	3,6%
Placement d'un drain péricardique/pleural	2,5%	1.6%	6.1%	3,6%
Hypotension	2.8%	3.1%	2,9%	2,9%
Arythmie	1.4%	3.1%	2.5%	2,1%
Infarctus du myocarde	1.1%	1.5%	2.9%	2,0%
Perforation cardiaque	1,1%	3,1%	1,3%	1,4%

*combinaison d'évènements liés à un pseudo-anévrisme vasculaire, lésion artérielle, fistule artérioveineuse, hématome

Les taux d'évènements indésirables codés à 1 an sont répertoriés dans le tableau ci-dessous.

Type d'évènement codé	Groupe A (N = 284)	Groupe B (N = 64)	Groupe C (N = 314)	Population totale (N = 662)
Vasculaire	56.0%	43.8%	19.7%	37.6%
Hémorragie	31.3%	47.1%	22.3%	28.6%
Syncope	7.4%	17.2%	15.3%	12.1%
Insuffisance cardiaque	6.1%	12.5%	15.6%	11.2%
Arythmie	8.5%	12.5%	8.9%	9.1%

Parmi les patients avec un évènement vasculaire, 47.4% avaient un antécédent de chirurgie de valve cardiaque.

– Mortalité globale

A la date du gel de la base, 62 (21,8%) décès sont survenus dans le groupe A et 20 (31,3%) dans le groupe B.

	Groupe A (N = 284)	Groupe B (N = 64)	Groupe C (N = 314)	Population totale (N = 662)
Raisons de l'arrêt de suivi				
Décès	62 (21.8%)	20 (31.3%)	NR	NR
Perdus de vue	0 (0.0%)	0	<10	<10
Patients en vie au 31/12/2020	222 (78.2%)	44 (68.8%)	244 (77.7%)	510 (77.0%)
Durée de suivi				
Moyenne (écart-type)	13 (5.4)	12.4 (4.9)	13 (5.5)	12.9 (5.4)

– Taux de révision du système

A 30 jours, 2.4% des patients ont été considérés comme ayant eu au moins un code de révision du système³⁵. A 6 mois et un an, ce taux était de 2.9% (4.9% dans le groupe A à 30 jours et 6% à 6 mois).

Au cours du suivi, 12 implantations d'un nouveau MICRA VR ont été rapportées et moins de 10 ablations du DM ont eu lieu. Vingt *upgrades* vers un stimulateur conventionnel ou un défibrillateur cardiaque ont eu lieu.

– Séjour d'implantation

Quarante-six centres en France effectuent une implantation du MICRA VR. Près de 46% des établissements ont implantés moins de 12 unités, 28% entre 12 et 24 unités et 26% plus de 24 unités.

La durée moyenne de séjour était de 12.2 jours.

Le dispositif MICRA VR a été implanté pour environ un peu plus de la moitié (52.6%) des patients selon les indications inscrites à la LPPR (groupe A et B) et pour 47.4% des patients, le dispositif a été implanté hors indications remboursées. Sur la cohorte initiale, 23% des patients sont décédés, cependant, l'imputabilité du dispositif ne peut être vérifiée.

Outre le biais de sélection dû au design de l'étude, ainsi que le codage qui peut être imparfait, l'absence de vérification d'une relation entre un évènement et la procédure ou le DM, notamment au-delà de 30 jours, est difficilement vérifiable. Les résultats relatifs aux évènements vasculaires et hémorragiques sont à analyser avec précaution en l'absence de données sur l'anticoagulation. De plus, ces résultats sont intermédiaires.

4.1.2 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les complications majeures liées au MICRA VR ou à la procédure des études MICRA TPS, CAS, PAR, MAP sont disponibles dans le tableau ci-dessous, en nombre d'évènements (nombre de patients ; taux de complication).

	Étude MICRA TPS N = 726	Étude MICRA CAS N = 276	Étude MICRA PAR * N = 2 167	Étude MICRA MAP N = 928
TOTAL	32 (29, 3.99%) Dont 2 survenues > 6 mois	11 (13 ; 4%)	Dans les 30 jours : 54 (61 ; 2.49%)	35 (33 ; 3.65%)
Embolie et thrombose	2 (2, 0.28%)	1 (1 ; 0.4%)	4 (3 ; 0.19%)	0 (0 ; 0%)
Événements au site de ponction de l'aîne	11 (11 ; 1,52%)	1 (1 ; 0.4%)	13 (13 ; 0.61%)	10 (10 ; 1.08%)
Épanchement/perforation cardiaque	2 (2 ; 0,28%)	4 (4 ; 1.5%)	10 (10 ; 0.47%)	6 (6 ; 0.65%)
Problèmes de stimulation	12 (12 ; 1,65%)	1 (1 ; 0.4%)	19 (19 ; 0.88%)	4 (4 ; 0.43%)
Troubles du rythme cardiaque	NR	3 (3 ; 1.1%)	1 (1 ; 0.05%)	1 (1 ; 0.11%)

³⁵ Variables utilisées pour caractériser les révisions du système : implantation ou ablation d'un nouveau MICRA, implantation d'un stimulateur ou d'un défibrillateur cardiaque

Autres	11 (11 ; 1,52%)	NR	10 (10 ; 0.5%)	6 (6 ; 0.65%)
Pseudo-anévrisme vasculaire	NR	1 (1 ; 0.4%)	NR	NR
Infections	NR	NR	4 (4 ; 0.02%)	4 (4 ; 0.43%)

*Dans les 30 jours post implantation

Les évènements indésirables des études CED (à 2 ans et en sous-groupes) ainsi que celles de l'étude post-inscription sont détaillées dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra).

Matériorigilance

Les données issues de la matériorigilance transmises par le demandeur rapportent, de 2017 à 2021 :

- En France 3,2% d'évènements, les principaux étant les épanchements péricardiques (31) et les décès (18) ;
- En Europe (hors France), 0,8% d'évènements, avec principalement des épanchements, des remontées concernant le délogement et le seuil de stimulation.
- Dans le monde (hors Europe), 3,4% d'évènements avec les mêmes problématiques.

4.1.2.1 Données manquantes

Les résultats finaux de l'étude post-inscription restent manquants.

4.1.2.2 Bilan des données

Au total, par rapport à la précédente évaluation du dispositif, ont été fournies :

- **6 recommandations de sociétés savantes concernant les indications d'un stimulateur sans sonde et les centres implantateurs ;**
- **4 études cliniques observationnelles prospectives multicentriques avec 3 publications analysant des sous populations de ces études ;**
- **Des études réalisées sur bases de données médico-administratives américaines et française portant sur une comparaison MICRA VR/stimulateurs VVI avec sonde ;**
- **Les résultats intermédiaires de l'étude post-inscription demandée par la Commission.**

Les principaux résultats rapportent, dans les indications revendiquées :

- **Un taux de succès d'implantation du MICRA VR supérieur à 97.5%,**
- **Des taux de complications majeures survenant principalement dans les 30 jours post implantation (entre 2.5 et 3%) avec principalement des effusions/perforations cardiaques, ainsi que des problèmes de stimulation dans les études cliniques ; l'EPI rapporte 4.7% d'effusions péricardiques ainsi que 1.4% de perforations cardiaques. Par rapport aux stimulateurs simple chambre avec sonde, MICRA VR apparait associé à un risque moins important de complications chroniques (étude CED), avec une réduction de 31% de ces complications.**
- **Concernant les réinterventions sur le système (nouvelle implantation, changement de dispositif, upgrade), elles sont d'environ 3% dans les bases de données, taux inférieur dans les études cliniques CAS et MAP. Une diminution de 38% de ces réinterventions avec le MICRA VR est rapportée dans l'étude CED américaine par rapport aux stimulateurs conventionnels à 2 ans.**

- Les bases médico-administratives françaises rapportent un taux de mortalité avec un MICRA VR d'environ 23% à 1 an avec une incidence à 6 mois de 32%. Cependant, la mortalité imputable à MICRA VR n'est pas connue dans les données médico-administratives. A 72 mois dans le registre PAR, les décès sont d'environ 32%.
- L'étude comparative française montre une mortalité à 30 jours en faveur de l'implantation d'un MICRA VR. A 2 ans, aucune différence en termes de mortalité entre les deux types de DM n'est rapportée dans les études française et américaine.
- La longévité du MICRA VR va jusqu'à 6 ans dans l'étude PAR, et projetée, irait jusqu'à 12,1 ans dans l'étude TPS.

L'étude post inscription rapporte que, parmi les patients français implantés avec un MICRA VR, 47% sont hors indications remboursées (inscrites à la LPPR). Parmi ces patients, 81% d'entre eux au moins une comorbidité.

Concernant la demande d'extension des indications, les résultats de l'étude CED sous-groupes rapportent dans les populations revendiquées :

- Aucune différence en termes de complications aiguës entre le MICRA VR et les stimulateurs conventionnels avec sonde.
- A 2 ans, le MICRA VR apparaît associé à un risque plus faible de complications et de réinterventions liées au dispositif.
- Il n'y a pas de donnée disponible sur la mortalité pour ces sous-groupes.
- Les éléments de preuve reposent sur des données américaines issues de base de données médico-administratives.

Parmi les sociétés savantes, certaines élargissent les indications du MICRA VR :

- L'EHRA/HRS/LAHRs/APHRs inclue les patients présentant une pathologie de la valve tricuspide, ceux avec un traitement immunosuppresseur, ainsi que les patients diabétiques ;
- La Société autrichienne de cardiologie inclue les patients présentant une pathologie de la valve tricuspide ;
- La British Heart Rythm Society ouvre les indications également aux patients avec des immunosuppresseurs.

4.1.3 Place dans la stratégie thérapeutique

De par les données cliniques disponibles et l'expérience acquise avec près de 60 ans de pratique clinique et d'évolutions techniques, le stimulateur cardiaque implantable « conventionnel » avec sonde endocavitaire représente le traitement de référence dans les indications retenues³⁶.

Les complications des stimulateurs cardiaques conventionnels liées à la loge sous-cutanée incluent en particulier les troubles cutanés, les hématomes et les infections, Les sondes endocavitaires exposent également les patients à des risques de thrombose/occlusion de la veine sous-clavière, de pneumothorax, de délogement de sonde, d'infection (avec septicémie et endocardite notamment), de fracture de sonde, de rupture d'isolant ou de problème de connexions avec le boîtier. Peut également survenir à plus long terme l'apparition d'une insuffisance tricuspide.

³⁶ Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy [published correction appears in Eur Heart J. 2022 May 1;43(17):1651]. Eur Heart J. 2021;42(35):3427-3520.

Dans ce contexte, le dispositif MICRA VR implanté par voie transcathéter présente, par sa conception, un profil de risque différent du stimulateur conventionnel simple chambre en termes de complications précoces et tardives. Ceci est lié notamment à l'absence de loge sous cutanée pour le boîtier et de sonde endocavitaire (ou épiscopardique dans les situations où l'implantation d'une sonde endocavitaire est contre-indiquée).

Cette différence de conception expose également les patients porteurs du dispositif MICRA VR à de nouveaux risques liés à la voie d'abord fémorale avec du matériel de calibre important (23Fr), à son implantation intra-cardiaque (fixation, migration, extraction), à sa miniaturisation (fiabilité, longévité, capacité de mémoire limitée). Sur le long terme, l'extraction du MICRA VR en fin de vie de batterie n'est pas recommandée et l'expérience de réimplantation d'un 2ème MICRA VR reste encore très limitée.

Au final, dans les situations contre-indiquant l'implantation d'une sonde endocavitaire, le stimulateur MICRA VR constitue une alternative, permettant d'éviter le recours à une sonde épiscopardique par voie chirurgicale (sternotomie ou thoracotomie).

Pour les patients à haut risque de complications liées à la sonde et pour lesquels le réseau veineux doit impérativement être préservé (chez les patients avec antécédents de fracture de sonde, les patients sous chimiothérapie implantés d'une chambre à cathéter et les patients hémodialysés), le profil d'efficacité et de sécurité du stimulateur MICRA VR constitue un avantage par rapport au stimulateur simple chambre ventriculaire avec sonde endocavitaire.

De même, chez certains patients présentant des comorbidités à risque de complications liées à la sonde ou à la loge du stimulateur, (traitement immunosuppresseur, diabète, antécédent de cancer, valvulopathie tricuspide, BPCO), le stimulateur MICRA VR peut être une alternative au stimulateur conventionnel avec sonde.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au dispositif MICRA VR dans les indications retenues.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

Il faut distinguer les dysfonctions sinusales et les blocs auriculo-ventriculaires (BAV). La dysfonction sinusale peut entraîner une fibrillation auriculaire, avec les complications thromboemboliques associées et évoluer vers une insuffisance cardiaque. Dans les BAV, les symptômes sont fréquents. Ils sont en relation avec la bradycardie ou l'arythmie ventriculaire (étourdissements, syncopes, absences). Le pronostic vital peut être compromis.

La dysfonction sinusale est à l'origine d'une dégradation marquée de la qualité de vie. Certains blocs auriculo-ventriculaires peuvent engager le pronostic vital.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

Le BAV congénital est estimée à 1/15 000 ou 1/20 000 naissances³⁷. Les chiffres d'incidence du BAV dégénératif, principalement retrouvé dans la population, ne sont pas connus.

La dysfonction sinusale est une pathologie fréquente du sujet âgé mais pour laquelle peu de données sont disponibles.

La syncope est un problème médical fréquent représentant 3 à 5 % des consultations aux urgences et 1 à 3 % des hospitalisations³⁸. L'incidence de la survenue d'une première syncope est de 6,2/1000 patients/an. L'incidence augmente rapidement après 65 ans³⁹. Entre 70 et 79 ans, elle est de 11/1000 patients/an et s'élève à 17/1000 patients/an pour les patients de plus de 80 ans⁴⁰.

4.2.3 Impact

Dans ce contexte, le dispositif MICRA VR répond à un besoin thérapeutique non couvert.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la gravité des dysfonctions sinusales et des blocs auriculo-ventriculaires dans la population française, et de l'amélioration clinique apportée par les stimulateurs cardiaques simple chambre le stimulateur MICRA VR a un intérêt de santé publique.

4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR) et le Service Attendu (SA)

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 ainsi que le Service attendu (SA) pour l'extension des indications à certaines populations de patients de MICRA VR 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 dans les indications d'implantation chez l'adulte d'un stimulateur cardiaque simple chambre de type VVIR :

- **Dysfonction sinusale lorsqu'une synchronisation auriculo-ventriculaire n'est pas nécessaire ;**
- **BAV sans rythme sinusal ;**
- **BAV en rythme sinusal avec un pourcentage de stimulation ventriculaire estimé faible (certains BAV paroxystiques) ;**
- **BAV en rythme sinusal lorsqu'une synchronisation auriculo-ventriculaire n'est pas nécessaire.**

³⁷ Baruteau AE, Pass RH, Thambo JB, et al. Congenital and childhood atrioventricular blocks: pathophysiology and contemporary management. Eur J Pediatr. 2016;175(9):1235-1248.

³⁸ Haute Autorité de Santé. RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES. Pertes de connaissance brèves de l'adulte : prise en charge diagnostique et thérapeutique des syncopes ; Mai 2008

³⁹ Practical Instructions for the 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. Brignole M et al.. Eur Heart J. 2018: e43–e80

⁴⁰ Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope; European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA); Heart Failure Association (HFA); Heart Rhythm Society (HRS), Moya A et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). Eur Heart J. 2009;30:2631-71

5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR) et le Service Attendu (SA)

5.1 Spécifications techniques minimales

Garantie : 7 ans

Le fabricant s'engage en cas dysfonctionnement avéré dans des conditions d'utilisations conformes, à remplacer le stimulateur ou à le rembourser à sa valeur d'achat, à l'établissement qui en fait la demande, selon les termes de la garantie, sans préjudice de tout recours qui pourrait intervenir. Il existe une présomption d'utilisation conforme du dispositif en faveur de l'établissement qui en demande le remboursement ou le remplacement.

Incinération :

Le fabricant atteste que la crémation des patients décédés porteurs de MICRA VR est possible et ne génère pas de perturbations acoustiques, ni de dégâts aux installations.

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

La Commission recommande la mise en œuvre de l'article L.1151-1 du code de la santé publique pour l'encadrement de l'acte associé par renouvellement de l'arrêté du 25/10/2018² (Journal Officiel du 30/10/2018).

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable MICRA VR est IRM compatible sous conditions. Les conditions de sécurité émises par le fabricant sont détaillées en annexe I.

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)⁴¹.

6. Amélioration du Service rendu (ASR) / Service attendu (ASA)

6.1 Comparateurs retenus

- **Stimulateur cardiaque simple chambre avec sonde épicardique**, chez les patients adultes contre-indiqués à un stimulateur cardiaque simple chambre avec sonde endocavitaire (sans accès veineux, antécédent d'endocardite ou de septicémie) ;
- **Stimulateur cardiaque simple chambre avec sonde endocavitaire** :
 - Chez les patients adultes à haut risque de complications liées à la présence de la sonde et à la loge du stimulateur cardiaque simple chambre et pour lesquels le réseau veineux doit être préservé (patients avec antécédent de fracture de sonde, patients sous chimiothérapie avec chambre à cathéter, patients hémodialysés) ;

⁴¹ Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDiMTS. HAS. 2023. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-03/evaluation_de_la_compatibilite_irm_des_dispositifs_medicaux_implantables_guide.pdf

- Chez les patients adultes à haut risque de complications (dont complications infectieuses et mécaniques) liées à la présence de la sonde et à la loge du stimulateur cardiaque simple chambre (patients traités avec des immunosuppresseurs, patients avec une valvulopathie tricuspide, patients diabétiques, patients avec un antécédent de cancer, patients avec une bronchopneumopathie chronique obstructive).

6.2 Niveaux d'ASR/ASA

Les pathologies concernées mettent en jeu le pronostic vital et certaines situations ne sont pas couvertes par les stimulateurs conventionnels simple chambre avec sonde endocavitaire. Ces dispositifs sont également à risque pour certains patients, dans les indications retenues.

Le système MICRA VR représente une technologie permettant de se passer de sonde endocavitaire et de loge pour le boîtier. Néanmoins, certaines limites techniques existent comme les capacités de mémoires limitées ou l'impossibilité d'extraire le dispositif en fin de vie de la batterie.

Les études comparatives rapportent un risque moindre de survenue de complications et de réinterventions avec le MICRA VR par rapport aux stimulateurs cardiaques simple chambre avec sonde endocavitaire chez certaines populations.

Étant donné ces résultats, chez les patients à haut risque de complications liées à la sonde et pour lesquels la préservation du capital veineux est primordiale, l'implantation d'un stimulateur MICRA VR est préférable à un stimulateur cardiaque simple chambre avec sonde endocavitaire.

Dans certaines populations de patients, considérées à haut risque de complications, étant donné certaines comorbidités, telles que le diabète ou la prise d'un traitement immunosuppresseur, l'implantation de MICRA VR est également préférable à un stimulateur cardiaque simple chambre avec sonde endocavitaire, afin de limiter le risque de survenue d'infections.

L'insuffisance tricuspидienne est une pathologie dont l'apparition est tardive après l'implantation d'un stimulateur avec sonde. Le manque de données concernant le stimulateur MICRA VR au-delà de deux ans et les conséquences d'une deuxième implantation ne permettent pas de préjuger d'un bénéfice supérieur de ce dispositif chez les patients présentant une pathologie de la valve tricuspide, par rapport aux stimulateurs avec sonde.

Chez les patients atteints de BPCO, le risque de déplacement de sonde, et donc de réinterventions, est à considérer, en cas de pression artérielle pulmonaire élevée.

Le stimulateur MICRA permet également de proposer aux patients contre-indiqués aux sondes endocavitaires une alternative aux sondes épicaudiques, sans nécessité d'abord chirurgical.

La Commission souligne l'absence de données prospectives comparant le dispositif MICRA VR aux stimulateurs cardiaques simple chambre avec sonde endocavitaire.

La Commission s'est prononcée pour :

- une amélioration importante du Service rendu (ASR II) de MICRA VR par rapport au stimulateur cardiaque simple chambre avec sonde épicaudique, chez les patients adultes avec une indication de stimulateur cardiaque simple chambre de type VVIR contre-indiqués à un stimulateur cardiaque simple chambre avec sonde endocavitaire (absence d'accès veineux, antécédent d'endocardite ou de septicémie) ;
- une amélioration modérée du Service rendu (ASR III) de MICRA VR par rapport au stimulateur cardiaque simple chambre avec sonde endocavitaire, chez les patients adultes avec une indication de stimulateur cardiaque simple chambre de type VVIR et à haut risque de complications liées à la présence de la sonde et à la loge du stimulateur

cardiaque simple chambre et pour lesquels le réseau veineux doit être préservé (patients avec antécédent de fracture de sonde, patients sous chimiothérapie avec chambre à cathéter, patients hémodialysés).

Concernant l'extension des indications, la Commission s'est prononcée, chez les patients adultes avec une indication de stimulateur cardiaque simple chambre de type VVIR et à haut risque de complications (dont complications infectieuses et mécaniques) liées à la présence de la sonde et à la loge du stimulateur cardiaque simple chambre, pour :

- une amélioration modérée du Service attendu (ASA III) de MICRA VR par rapport au stimulateur cardiaque simple chambre avec sonde endocavitaire, chez les patients adultes traités avec des immunosuppresseurs et les patients adultes diabétiques ;
- une amélioration mineure du Service attendu (ASA IV) de MICRA VR par rapport au stimulateur cardiaque simple chambre avec sonde endocavitaire, chez les patients adultes avec antécédent de cancer ;
- une absence d'amélioration du Service attendu (ASA V) de MICRA VR par rapport au stimulateur cardiaque simple chambre avec sonde endocavitaire, chez les patients adultes avec une valvulopathie tricuspide et les patients adultes avec une bronchopneumopathie chronique obstructive.

7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

Aucune nouvelle 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, notamment les résultats finaux de l'étude post-inscription demandée par la commission en 2016.

8. Durée d'inscription proposée

5 ans

9. Population cible

La population cible représente le nombre de patients avec une indication de stimulateur cardiaque implantable simple chambre de type VVIR dans les sous-groupes suivants :

- Patients **contre indiqués** à un stimulateur cardiaque simple chambre avec sonde endocavitaire (absence d'accès veineux, antécédent d'endocardite ou de septicémie) ;
- Patients **à haut risque de complications** liées à la présence de la sonde ou de la loge d'implantation du stimulateur **et pour lesquels le réseau veineux doit être préservé** : patients avec antécédents de fracture de sonde, patients sous chimiothérapie porteurs d'une chambre à cathéter, hémodialysés ;
- Patients **à haut risque de complications** (dont complications infectieuses et mécaniques) liées à la présence de la sonde ou de la loge d'implantation du stimulateur :
 - patients traités avec des immunosuppresseurs,

- patients avec une valvulopathie tricuspide,
- patients diabétiques,
- patients avec antécédent de cancer et
- patients avec une bronchopneumopathie chronique obstructive.

La population cible ne peut être estimée en raison de l'absence de données épidémiologiques spécifiques à l'indication retenue pour chaque sous-groupe de patients énoncés ci-dessus.

La population cible peut être approchée à partir des données issues de bases médico-administratives correspondant aux différentes populations traitées avec le dispositif MICRA VR et les stimulateurs cardiaques implantables simple chambre.

Une analyse des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), fournie par le demandeur, a été réalisée pour déterminer le nombre de patients pouvant bénéficier d'un MICRA VR dans chaque population de patients.

Entre 2019 et 2021, l'ensemble des patients avec au moins un séjour au cours duquel un code LPPR de MICRA VR ou d'un stimulateur cardiaque implantable simple chambre a été identifié, ont été sélectionnés. Les patients implantés avec un MICRA VR identifiés sur ces 3 années étaient au nombre de 2 374.

La moyenne des résultats sur 3 ans a été effectuée pour obtenir des résultats sur 1 an.

Par an, le nombre moyen de patients identifiés ayant reçu un MICRA VR ou un stimulateur cardiaque simple chambre est de 13 3379 (791 avec un MICRA VR et 12 598 avec un stimulateur avec sonde).

Parmi tous ces patients :

- 1 429 sont susceptibles d'être **contre indiqués** à un stimulateur cardiaque avec sonde endocavitaires ;
- 335 sont à **haut risque de complications** liées à la présence de la sonde ou de la loge d'implantation du stimulateur **et pour lesquels le réseau veineux doit être préservé** : patients avec antécédents de fracture de sonde, patients sous chimiothérapie porteurs d'une chambre à cathéter, patients hémodialysés ;
- 4 584⁴² sont à **haut risque de complications** (dont complications infectieuses et mécaniques) liées à la présence de la sonde ou de la loge d'implantation du stimulateur :
 - 97 patients sont traités avec des immunosuppresseurs,
 - 328 patients souffrent d'une pathologie valvulaire tricuspide,
 - 2 453 patients sont diabétiques,
 - 1 575 présentent un antécédent de cancer ;
 - et 1 095 patients sont atteints de BPCO.

À noter, les patients BPCO ont été identifiés par des codes CIM 10 correspondants à un champ de pathologies plus large (bronchite). De plus les codes identifiant les traitements immunosuppresseurs n'ont pas été précisés.

Au total, la population susceptible de recevoir le stimulateur cardiaque implantable simple chambre MICRA VR serait de 6 348 patients par an, maximum.

⁴² Un patient pouvant avoir plusieurs comorbidités, la somme des patients avec seulement une comorbidité à haut risque n'est pas égale au total des patients à haut risque

À titre d'information, les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI)⁴³ ont été utilisées pour obtenir le nombre de stimulateurs cardiaques simple chambre à fréquence asservie (incluant MICRA VR) implantés remboursés de 2017 à 2021.

Nombre de dispositifs	2017	2018	2019	2020	2021
MICRA VR	0	0	512	924	1 309
Stimulateur simple chambre avec sonde, à fréquence asservie	13 786 à 13 798	13 654 à 13 654	13 448 à 13 511	12 167 à 12 185	12 341 à 12 350

⁴³ <https://www.scansante.fr/>

Annexes

Annexe 1. Conditions de l'IRM compatibilité de MICRA VR

MEDTRONIC recommande que pour les patients implantés avec un système de stimulation MICRA VR, les IRM soient réalisées dans les conditions suivantes, une fois l'IRM SureScan programmé sur marche :

– Les caractéristiques de fonctionnement de l'appareil IRM sont les suivantes :

Type de scanner	Champ horizontal, alésage cylindrique, système clinique
Caractéristiques du scanner	<ul style="list-style-type: none">● Appareil d'imagerie par résonance magnétique du proton de l'hydrogène disposant d'un champ magnétique statique de 1,5 T ou 3,0 T et d'un gradient spatial maximum ≤ 25 T/m (2500 gauss/cm)● Systèmes dont la pente des gradients par axe maximum est ≤ 200 teslas par mètre par seconde (T/m/s)
Fonctionnement du scanner	Puissance de radiofréquence (RF) de l'IRM. Le taux d'absorption spécifique (TAS) corps entier moyen doit être $\leq 4,0$ watts par kilogramme (W/kg). Le TAS de la tête doit être $\leq 3,2$ W/kg.

- Il n'est pas recommandé de réaliser des examens IRM au cours de la période de maturation du dispositif (6 semaines par défaut).
- Aucune sonde abandonnée n'est présente.
- Les conditions d'étiquetage RM s'appliquant à tous les dispositifs implantés doivent être remplies pour les patients porteurs de plusieurs dispositifs compatibles avec la RM sous conditions.
- Le dispositif SureScan n'a pas dépassé la durée de service prévue.
- L'amplitude de stimulation est $\leq 4,5$ V à la durée d'impulsion programmée.
- Aucune stimulation diaphragmatique n'est observée lorsqu'IRM SureScan est programmé sur Marche.
- Il est acceptable de faire subir un examen IRM aux patients porteurs de plusieurs dispositifs compatibles avec la RM sous conditions tant que les conditions d'étiquetage RM s'appliquant à tous les dispositifs implantés peuvent être respectées.
- Une surveillance appropriée du patient doit être assurée pendant l'examen IRM. Cela inclut la surveillance continue de la fonction hémodynamique du patient et les deux actions suivantes :
- Maintien d'un contact visuel et verbal continu avec le patient.
- Surveillance continue de la fréquence cardiaque du patient au moyen d'instruments tels qu'un oxymètre de pouls (pléthysmographe) ou un électrocardiographe.
- Un défibrillateur externe doit rester à portée immédiate pendant l'examen IRM.