

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

AVIS DE LA CNEDiMts

27 avril 2021

Faisant suite à l'examen du 16/02/2021, la CNEDiMts a adopté un projet d'avis le 09/03/2021

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 27/04/2021. La CNEDiMts a adopté l'avis le 27/04/2021.

CONCLUSIONS

CARDIOMEMS, capteur de pression artérielle pulmonaire

Demandeur : Abbott Medical France SAS (France)

Fabricant : St Jude Medical Inc.(Etats-Unis)

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

Indication revendiquée :	<p>Le dispositif CARDIOMEMS est utilisé pour mesurer et surveiller à distance la pression artérielle pulmonaire des patients souffrant d'une insuffisance cardiaque, Classe III de la New York Heart Association (NYHA), qui ont été hospitalisés pour insuffisance cardiaque l'année précédente.</p> <p>Les données hémodynamiques obtenues sont utilisées par les professionnels de santé pour traiter l'insuffisance cardiaque et dans le but de faire diminuer le nombre d'hospitalisations liées à cette pathologie.</p>
Service Attendu (SA) :	Insuffisant.

Données analysées :	<p>Ont été analysées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les données <u>non spécifiques</u> suivantes : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Le guide de parcours de soins « insuffisance cardiaque » de la HAS (juin 2014) ▪ Le guide de l'organisation des parcours sur la sortie des patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque de la HAS (avril 2015) - Les données <u>spécifiques</u> suivantes : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie pour le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë et chronique (Ponikowski <i>et al.</i> 2016) ▪ Un « position paper » au nom de l'association pour insuffisance cardiaque de la Société Européenne de Cardiologie sur la gestion des patients insuffisants cardiaques (IC) à fraction d'éjection
----------------------------	---

préservée et avec un dysfonctionnement du cœur droit (Gorter *et al.* 2018)

- **Etude CHAMPION** : étude contrôlée, randomisée, multicentrique, en simple aveugle, visant à évaluer la supériorité de la surveillance hémodynamique en sus de la prise en charge standard de l'IC par rapport à la prise en charge standard de l'IC seule chez 550 patients IC au stade NYHA III avec hospitalisation pour IC au cours de l'année précédente (Adamson *et al.* 2011, Abraham *et al.* 2011, Adamson *et al.* 2014, Abraham *et al.* 2016)
- **Etude PAS-US** : étude observationnelle, post-commercialisation, réalisée dans 104 centres aux Etats-Unis, de recueil prospectif, non comparative, en ouvert dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de CARDIOMEMS chez 1200 patients IC au stade NYHA III suivis 1 an (Shavelle *et al.* 2020)
- **Etude MEMS-HF** : étude observationnelle, post-commercialisation, réalisée en Europe (Allemagne, Irlande et Pays-Bas), de recueil prospectif, non comparative, en ouvert dont l'objectif était d'évaluer la faisabilité et la sécurité de CARDIOMEMS chez 239 patients suivis 1 an (Angermann *et al.* 2018 ; 2020)
- **Etude COAST** : étude en cours, observationnelle, post commercialisation, réalisée en Europe, au Royaume-Uni et en Australie, de recueil prospectif, non comparative, en ouvert dont l'objectif était d'évaluer la faisabilité de CARDIOMEMS chez 800 patients IC au stade NYHA III avec hospitalisation précédente- (Protocole publié Cowie *et al.* 2020 ; rapport d'étude COAST-UK à 1 an (n=100) ; rapport d'étude COAST-FR à 6 mois (n=50))
- Une étude observationnelle, de recueil prospectif, comparative par méthode d'ajustement sur score de propension (Abraham *et al.* 2019)

Avis 2 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODÈLES ET RÉFÉRENCES

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

Composants du système CARDIOMEMS	Références
Capteur de PA* et cathéter de déploiement	CM2000
CARDIOMEMS Système électronique du patient (modèle i3)	CM1100
CARDIOMEMS Système électronique de l'hôpital	CM3000
Adaptateur wifi	CM3040

*capteur de pression artérielle pulmonaire

Le système électronique de l'hôpital est à usage collectif au sein de la structure hospitalière où les implantations sont réalisées.

01.2. CONDITIONNEMENT

Les conditionnements du capteur de PA et du cathéter de déploiement sont unitaires et stériles. Les conditionnements des systèmes électroniques sont unitaires et non stériles.

01.3. INDICATION REVENDIQUÉE

La demande d'inscription concerne l'indication suivante :

« Le dispositif CARDIOMEMS est utilisé pour mesurer et surveiller à distance la pression artérielle pulmonaire des patients souffrant d'une insuffisance cardiaque, Classe III de la New York Heart Association (NYHA), qui ont été hospitalisés pour insuffisance cardiaque l'année précédente.

Les données hémodynamiques obtenues sont utilisées par les professionnels de santé pour traiter l'insuffisance cardiaque et dans le but de faire diminuer le nombre d'hospitalisations liées à cette pathologie. »

01.4. COMPAREUR REVENDIQUÉ

Le compareur revendiqué par le demandeur est : « la prise en charge usuelle correspondant à l'identification des symptômes cliniques et biologiques sous traitement médical optimal dans la prévention des congestions liées à l'insuffisance cardiaque. »

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du dispositif CARDIOMEMS.

03 CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Dispositif médical implantable actif (DMIA), notification par BSI, Pays-Bas (n°2797).

03.2. DESCRIPTION

Le système CARDIOMEMS se compose de :

- **Un capteur de pression artérielle pulmonaire (PAP)** : il s'agit d'un détecteur de pression « sans fil » et sans batterie monté sur un cathéter transveineux inséré par voie fémorale et déployé dans l'artère pulmonaire distale. Ce dispositif est non résorbable et conçu pour une implantation permanente.
Ce capteur est composé d'un circuit LC (bobine et condensateur) permettant d'obtenir le phénomène de résonance magnétique. Le circuit est intégré au sein d'une membrane en silice fondue et enveloppé dans de la silicone. Des boucles en nitinol permettent l'endothélialisation du capteur au sein de l'artère pulmonaire.
En incluant les boucles, la longueur totale du capteur s'élève à 4,5 cm (1,5 cm sans les boucles) et la largeur totale est de 1 cm (0,3 cm sans les boucles). Son poids est inférieur à 1 g.

Deux systèmes électroniques sont conçus pour obtenir et émettre les informations transmises par le capteur et sont utilisés dans deux milieux distincts :

- **Un système électronique de l'hôpital** : Ce système est utilisé au cours de la procédure d'implantation et lorsque les mesures sont effectuées dans un **environnement clinique**. Il se compose d'une unité électronique (avec imprimante thermique et ports USB) et d'une antenne détachable, communiquant avec le capteur. Avant l'implantation, les informations d'étalonnage du capteur à l'aide d'une clé USB et du patient à l'aide du clavier de l'écran tactile sont enregistrées sur le système électronique. Une fois le capteur implanté, l'étalonnage est effectué en saisissant sur l'écran la pression moyenne obtenue à partir d'une mesure simultanée par le cathéter de pression de la PAP. Les données hémodynamiques sont imprimées sous forme de graphiques, de coefficient de calibration et de données moyennes diastoliques, systoliques, moyenne et de rythme cardiaque. Il peut être utilisé avec une connexion 3G ou Wi-Fi pour le transfert de données sur le site sécurisé Merlin.net.
- **Un système électronique patient (modèle i3)** : Ce système permet le suivi des données de PAP au **domicile du patient**. Il est constitué d'une unité électronique patient branchée sur secteur, d'une antenne intégrée dans le « coussin » et d'une unité portable munie d'un écran tactile. L'unité électronique peut être branchée sur un téléphone, un adaptateur cellulaire et un adaptateur wifi pour l'export des données hémodynamiques sur le site externe. Le patient s'allonge sur le « coussin » et initie la lecture avec le bouton de la poignée de l'unité portable. L'antenne envoie un signal de radiofréquence, la bobine du capteur rentre en résonance magnétique et mesure la pression exercée dans l'artère. Cette information est traduite en message électrique et renvoyée à l'antenne qui transfère simultanément le signal radiofréquence renvoyé par le capteur. Les données sont envoyées par le réseau du patient (GSM ou WIFI) au site sécurisé Merlin.net.
- **Site sécurisé Merlin.net Patient Care Network (base de données patients)** : Cette plateforme accessible via une connexion sécurisée constitue une interface permettant

au médecin et au personnel médical d'interagir avec les données collectées par le capteur CARDIOMEMS. Les professionnels de santé peuvent consulter les données sans que les patients n'aient besoin de se rendre à l'hôpital. Le serveur reçoit instantanément les données recueillies par l'unité patient dès la fin de prise de mesure. Les professionnels de santé peuvent définir des alertes automatiques programmables liées aux valeurs de pression artérielle (seuils prédéfinis) ou à l'observance du patient. Les alertes sont envoyées par e-mail au personnel médical lorsque de nouvelles mesures dépassent les seuils prédéfinis de PAP. Il est possible d'utiliser une messagerie instantanée (Direct Call) pour rappeler au patient de réaliser une mesure par exemple.

- **Application myCARDIOMEMS (disponible depuis juillet 2020)** : Il s'agit d'un outil supplémentaire et optionnel mis à disposition des patients et des aidants. Cette application ne collecte pas directement les données mais permet le transfert d'informations issues de Merlin.net via une connexion internet (GSM ou wifi) : messages automatiques de la part de l'équipe médicale, visualisation en temps réel du statut des lectures, rappel pour la prise de médicaments, visualisation de l'historique de l'observance (lectures envoyées), notifications de l'équipe médicale pour ajuster le traitement médical par rapport aux lectures de PAP. Cette application est disponible à partir des systèmes d'exploitation Android et Apple. **Cette application ne fait pas l'objet de la demande de remboursement.**

Le demandeur déclare être en conformité avec les règles relatives à la protection des données personnelles. D'autre part, il fournit le certificat de conformité à l'hébergement des données de santé liées au système Merlin.net

Pendant une mesure de PAP à domicile, le patient se couchera sur le « coussin » contenant l'antenne et utilisera le bouton de la poignée pour initier une lecture. La mesure sera automatiquement enregistrée et les données seront envoyées à la base de données Merlin.net via connexion GSM ou WIFI. L'interface utilisateur de Merlin.net permet d'afficher les informations individuelles suivantes :

- Date et heure de lecture
- Pression artérielle pulmonaire systolique, diastolique et moyenne (valeurs instantanées au moment de la mesure)
- Courbes de pression artérielle pulmonaire systolique, diastolique et moyenne
- Fréquence cardiaque

Les tendances de pression peuvent être consultées avec des plages de temps variables (30 jours, 90 jours, 180 jours ou toutes les lectures à partir de la première lecture). L'échelle de tendance de pression peut être également ajustée.

03.3. FONCTIONS ASSURÉES

Une fois implanté, le capteur va être activé par radiofréquence via le système électronique du patient (théoriquement 1 fois par jour) permettant le transfert des enregistrements de PAP au site internet sécurisé Merlin.net utilisé comme base de données patients. Ces données hémodynamiques sont analysées par les médecins qui ajustent si besoin les traitements médicamenteux en amont d'une potentielle décompensation cardiaque. Les mesures de PAP auraient une capacité prédictive dans la physiopathologie des décompensations de l'IC^{1,2}.

¹ Adamson P. Pathophysiology of the transition from chronic compensated and acute decompensated heart failure: new insights from continuous monitoring devices. *Curr Heart Fail Rep.* 2009 Dec;6(4):287-92.

² Zile MR, Bennett TD, St. John Sutton M, Cho YK, Adamson PB, Aaron MF, *et al.* Transition From Chronic Compensated to Acute Decompensated Heart Failure: Pathophysiological Insights Obtained From Continuous Monitoring of Intracardiac Pressures. *Circulation.* 2008 Sep 30;118(14):1433-41.

03.4. ACTES

Il n'existe pas d'acte référencé à la CCAM associé à l'utilisation de CARDIOMEMS.

Le demandeur confirme la nécessité de l'évaluation de 2 actes distincts : l'implantation du dispositif et la télésurveillance du patient.

- ❖ **Intitulé d'acte proposé par le demandeur : « Pose de dispositif implantable de surveillance en continu de la pression intraartérielle pulmonaire »**

Bilan préopératoire :

- Examen clinique : classe NYHA, antécédents cardiologiques
- Examen paraclinique : bilan sanguin (INR, DFG...)

Procédure :

Le plateau technique (bloc opératoire ou salle de cardiologie interventionnelle) doit disposer au minimum d'un moniteur ECG et d'oxygène, d'un moniteur de pression artérielle pulmonaire et de mesure de débit cardiaque et d'un fluoroscope avec fonctions d'angiographie numérique et d'enregistrement et rappel d'images.

Le geste est réalisé sous anesthésie locale avec sédation.

La procédure d'implantation inclut les étapes suivantes :

1. Ponction de la veine fémorale avec un introducteur de 12 French (4 mm) et mise en place d'un cathéter de mesure de pression artérielle (CPA), habituellement un cathéter de Swan Ganz, dans l'artère pulmonaire sous fluoroscopie ;
2. Identification du site d'implantation via une angiographie (diamètre ≥ 7 mm et inclinaison < 30 degrés) ;
3. Introduction d'un guide rigide en nitinol de 0,018 Inch dans le CPA ;
4. Echange sur guide avec retrait du CPA et insertion du cathéter porteur du capteur de PAP (CARDIOMEMS) ;
5. Largage du capteur dans l'artère pulmonaire sous guidage fluoroscopique. Les boucles de maintien permettent de stabiliser le capteur au contact de l'artère pulmonaire. Retrait du cathéter porteur du capteur de PAP puis du guide dans un second temps ;
6. Afin de calibrer le capteur de PAP, le cathéter de pression est réinséré dans l'artère pulmonaire droite. L'antenne de radiofréquence de l'unité électronique hospitalière est positionnée dans le dos du patient. La pression de référence du capteur, définie par la PAP moyenne obtenue par le CPA, est saisie sur l'unité électronique. Trois lectures de PAP : systolique, diastolique et moyenne mesurées par le CPA sont réalisées pour finaliser l'étalonnage ;
7. Retrait du cathéter de PA et de l'introducteur. Hémostase du point de ponction.

La durée totale de la procédure est d'environ 90 min. L'équipe serait constituée du médecin implanteur, d'un(e) IDE /IBODE/IADE et d'un manipulateur en radiologie. Selon le demandeur, cet acte pourrait être réalisé en ambulatoire.

Reprise ou poursuite du traitement anti-coagulant ou mise en place d'un traitement antiagrégant plaquettaire (aspirine 81/325mg) et clopidogrel (75mg) pendant le mois post-procédural.

Consultation de suivi avec bilan biologique à 1 mois puis tous les 6 mois chez le cardiologue référent (ville ou hôpital).

Selon le demandeur, le capteur de pression artérielle pulmonaire CARDIOMEMS est implanté à vie chez les patients et n'a pas vocation à être explanté. Toutefois, il précise qu'en cas d'explantation exceptionnelle, deux techniques peuvent être réalisées : i) capture avec un lasso et ii) acte de chirurgie avec incision sous circulation extra-corporelle.

- ❖ **Intitulé d'acte proposé par le demandeur : « Surveillance à distance des patients implantés d'un capteur de pression artérielle pulmonaire sans fil comprenant au moins des lectures hebdomadaires de la pression artérielle pulmonaire, enregistrements, interprétation(s), analyse des tendances et rapport (s) par un médecin ou autre professionnel de la santé qualifié »**

La télésurveillance est définie par l'article R.6316-1 3° du code de la santé publique³. CARDIOMEMS n'entre pas dans le cadre des expérimentations ETAPES « télésurveillance des patients insuffisants cardiaques chroniques »⁴ car le cahier des charges requiert à minima un système de recueil et de mesure quotidienne du poids du patient.

Le patient est amené à effectuer les tâches suivantes :

- Le patient doit avoir été formé et capable de s'approprier le fonctionnement du système avant la sortie de l'hôpital (médecin référent de l'IC ou infirmière spécialisée dans la télésurveillance)
- Transmission **quotidienne** des mesures de PAP à domicile

Le professionnel de santé est amené à effectuer les tâches suivantes :

- Le médecin implanteur ou le paramédical sous la responsabilité du médecin implanteur en charge de la télésurveillance remet le système électronique au patient avec son accord.
- Le médecin ou le paramédical inscrit le patient sur le site de télésurveillance dédié et réalise avec le patient un essai de télétransmission des données à partir de son capteur.
- Selon les organisations locales, les professionnels de santé (cardiologue, paramédical sous la responsabilité du médecin cardiologue, ou autre médecin) doivent avoir accès à la plateforme merlin.net sur un ordinateur sécurisé avec connexion internet et disposant d'un système d'archivage des consentements. Ils réalisent un suivi des données des patients **une fois par semaine** à minima (interprétation, analyse des tendances et rapport) et si nécessaire des actions d'ajustement du traitement médical.
- Des alertes automatiques programmables, envoyées sous la forme d'e-mail, peuvent être définies en cas de dépassement des seuils hémodynamiques prédéfinis ou liées à l'observance du patient.
- Le demandeur précise que la définition des seuils d'alerte hémodynamiques et le choix d'ajustement du traitement sont « praticien et patient spécifiques ».
- Le demandeur spécifie que lors de la première semaine de suivi, utile pour l'optimisation des seuils de PAP, les données de PAP doivent être suivies tous les 2 à 3 jours avec adaptation de traitement si nécessaire. Toutes les 2 semaines, il est conseillé d'estimer les seuils de PAP diastolique et de les ajuster sur Merlin.net. L'optimisation du statut « euvolémique » peut prendre de 30 à 90 jours. Après l'optimisation, il est nécessaire de recalibrer les seuils afin de maintenir le statut « euvolémique » optimal ($\pm 2-3$ mmHg par rapport à l'objectif de PAP diastolique).
- En cas de dépassement des seuils hémodynamiques prédéfinis (hyper ou hypovolémie) les diurétiques constituent la classe thérapeutique à adapter en priorité.

³ Code de la santé publique - Article R. 6316-1 [Lien](#)

⁴ Expérimentations relatives à la prise en charge par télésurveillance des patients insuffisants cardiaques chroniques mises en œuvre sur le fondement de l'article 54 de la loi N°2017-1836 de financement de la sécurité sociale pour 2018 [Lien](#)

- Il est aussi possible de communiquer via la plateforme Merlin.net afin de transmettre des instructions ou rappels aux patients (messagerie DirectCall).

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTÉRÊT DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNÉES : ÉVALUATION DE L'EFFET THÉRAPEUTIQUE / EFFETS INDÉSIRABLES, RISQUES LIÉS À L'UTILISATION

04.1.1.1. DONNÉES NON SPÉCIFIQUES

Les éléments de preuve non spécifiques fournis par le demandeur et retenus s'appuient sur :

- Le guide de parcours de soins « insuffisance cardiaque » publié en juin 2014 par la HAS⁵
- Le guide de la HAS sur l'organisation de la sortie des patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque publié en 2015⁶

❖ Guide de parcours de soins insuffisance cardiaque (HAS- juin 2014)

Dans ce guide, il est précisé que le suivi des patients insuffisants cardiaque (IC) hors complications est assuré par le binôme médecin généraliste/cardiologue. Les objectifs de ce suivi sont i) de **réduire la morbi-mortalité**, ii) **améliorer les symptômes et l'état de santé** et iii) **diminuer la fréquence des épisodes de décompensation et des hospitalisations**.

Le suivi minimal de l'IC systolique stable chez des patients au stade NYHA III comprend un suivi clinique et biologique régulier et des consultations rapprochées chez le médecin généraliste et le cardiologue :

		Stade NYHA III
Fréquence des consultations en cas d'IC stable		Médecin traitant : 4-12 fois par an Cardiologue : 4-12 fois par an Visite de contrôle du matériel si dispositif de resynchronisation ± DAI : 2-4*/an
Evaluation clinique		Activités de la vie quotidienne Symptômes (dyspnée, fatigue, palpitations) Rythme cardiaque, PA, signes de rétention hydrosodée, mesure du poids Observance médicamenteuse Présence de complications Respect des règles hygiéno-diététiques (sels, apport hydriques) Activité physique Evaluation de l'indication d'une resynchronisation/surveillance des DM
Examens biologiques à réaliser et fréquence	à et	Surveillance adaptée Selon évolution clinique et en fonction des modifications de traitement, de coup de chaleur, de déshydratation Au - 2 fois/an et lors de toute modification de traitement : natrémie, kaliémie, créatinémie, urée Si AVK : INR au moins une fois par mois Dosage BNP ou NT-proBNP si suspicion de décompensation
Examens complémentaires à réaliser et fréquences	à et	ECG à chaque consultation de cardiologie Echocardiogramme en cas d'aggravation Autres examens si besoin (holter, radio thoracique)

⁵ Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins "Insuffisance Cardiaque". 2014. [LIEN](#)

⁶ Haute Autorité de Santé. Comment organiser la sortie des patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque 2015. [LIEN](#)

Stade NYHA III	
Consultations supplémentaires	Evènement intercurrent : décompensation, complication, épisode infectieux Détérioration de l'état clinique Consultation de pneumologie, gériatrie, néphrologie, endocrinologie si besoin
Au décours d'une hospitalisation pour décompensation	Consultation par le médecin traitant dans la semaine après la sortie d'hospitalisation Consultation de contrôle par le cardiologue : 1 semaine à 2 mois après la sortie Si état de base non atteint : consultations supplémentaires selon l'évolution

Le patient et son entourage contribuent à cette surveillance en connaissant les signes d'alerte devant conduire à une consultation médicale rapide telle que la prise de poids 2-3kg en une semaine, l'apparition d'œdèmes, de palpitations ou la majoration de l'essoufflement.

Il n'est pas mentionné de télésurveillance spécifiquement.

❖ **Organisation des parcours-Sortie des patients hospitalisés pour IC (HAS-avril 2015)**

Ce guide détaille les recommandations à mettre en œuvre dans le cadre de l'organisation de la sortie des patients hospitalisés pour IC. Le suivi du patient, de retour à domicile, nécessite un suivi commun (médecin traitant /cardiologue). Ce suivi médical peut être complété par des visites à domicile d'un infirmier formé au suivi des IC (PRADO) ou un suivi structuré par téléphone ou une télésurveillance (poids, symptômes...) en s'assurant de l'acceptation par le patient.

Dans tous les cas, le suivi du patient de retour à domicile doit être spécifique et coordonné. Il doit débiter moins de 7 jours après la sortie (visite ou consultation du médecin traitant) avec une durée de suivi variable comprise entre 2 à 6 mois, renouvelable, selon la situation des patients. Il comprend :

- L'optimisation du traitement de l'IC
- Une surveillance clinique et biologique adaptée (*cf.* guide de parcours de soins IC)
- L'organisation d'un accès rapide aux avis et aux soins
- La poursuite de l'éducation thérapeutique du patient
- Une activité physique régulière et adaptée

04.1.1.2. DONNÉES SPÉCIFIQUES

Les éléments de preuve spécifiques fournis par le demandeur s'appuient sur :

❖ **Recommandations**

- Les dernières recommandations européennes de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) publiées en 2016 pour le diagnostic et le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë et chronique (Ponikowski *et al.* 2016)⁷.
- Un « position paper » au nom de l'association pour l'IC de l'ESC sur la gestion des patients IC à fraction d'éjection préservée et avec un dysfonctionnement du cœur droit (Gorter *et al.* 2018)⁸

⁷ Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016 Jul 14;37(27):2129–200.

⁸ Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Bauersachs J, Borlaug BA, Celutkiene J, Coats AJS, *et al.* Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology: Right ventricular function in HFpEF. *Eur J Heart Fail.* 2018 Jan;20(1):16–37.

- Un consensus d'expert à la suite d'une réunion de l'association pour IC (ESC) concernant une mise à jour de la pratique clinique sur l'IC (Seferovic *et al.* 2019)⁹. Ce consensus n'a pas été retenu car la télésurveillance hémodynamique n'est pas spécifiquement abordée, seul un paragraphe sur le suivi par télésurveillance non invasive à domicile de patients IC à partir des résultats de l'étude TIM-HF2¹⁰ est cité.

❖ **Etude contrôlée randomisée :**

- Une étude contrôlée randomisée **CHAMPION** ayant fait l'objet de 6 publications :
 - Adamson *et al.* 2011¹¹ (protocole publié identifié et ajouté manuellement)
 - Abraham *et al.* 2011¹² (résultats à 6 mois)
 - Adamson *et al.* 2014¹³ (sous-groupe FEVG)
 - Abraham *et al.* 2016¹⁴ (résultats sur la période entière de randomisation et sur l'étude ancillaire en ouvert)
 - Adamson *et al.* 2016¹⁵ (sous-groupe MEDICARE¹⁶ n=245). Cette publication étant un recueil rétrospectif de données MEDICARE portant sur un sous-groupe de patients d'âge ≥65 ans (45%) non prévu au protocole de l'étude CHAMPION, elle n'a pas été retenue
 - Givertz *et al.* 2017¹⁷ (sous-groupes de patients avec FEVG réduite). Cette publication n'a pas été retenue au motif qu'il s'agit d'une analyse *post hoc* (non prévue au protocole) de patients avec FEVG réduite (n=456)

Ont été également fournis le protocole (24/04/2008) et le rapport final d'étude¹⁸.

❖ **Etudes observationnelles post-commercialisation :**

- Etude post-approbation de la FDA (**PAS-US**), réalisée dans 104 centres aux Etats-Unis de recueil prospectif, non comparative, en ouvert et multicentrique dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de CARDIOMEMS implantés chez 1200 patients IC au stade NYHA III avec antécédent d'hospitalisation pour IC dans les 12 mois. Les résultats intermédiaires sous forme de diaporama n'ont pas été retenus. La publication de Shavelle *et al.* 2020 relative aux résultats à 1 an a été retenue¹⁹.
- Etude européenne post commercialisation (**COAST**), de recueil prospectif, multicentrique, internationale en ouvert réalisée dans 85 centres au Royaume-Uni, en Europe et en Australie (Protocole publié COWIE *et al.*²⁰ associé au rapport intermédiaire français (n=50)²¹ et au rapport intermédiaire anglais (n=100)²² retenus).

⁹ Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland JGF, *et al.* Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019 Oct; 21(10):1169–86.

¹⁰ Koehler F, Koehler K, Deckwart O, Prescher S, Wegscheider K, Kirwan BA *et al.* Efficacy of Telemedical Interventional Management in Patients with Heart Failure (TIM-HF2): a randomised, controlled, parallel-group, unmasked trial. *Lancet* 2018; 392:1047–1057.

¹¹ Adamson PB, Abraham WT, Aaron M, Aranda JM, Bourge RC, Smith A, *et al.* CHAMPION trial rationale and design: the long-term safety and clinical efficacy of a wireless pulmonary artery pressure monitoring system. *J Card Fail* 2011 Jan;17(1):3-10.

¹² Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, *et al.* Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2011 Feb.

¹³ Adamson PB, Abraham WT, Bourge RC, Costanzo MR, Hasan A, Yadav C, *et al.* Wireless Pulmonary Artery Pressure Monitoring Guides Management to Reduce Decompensation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail* 2014 Nov;7(6):935–44.

¹⁴ Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC, Lindenfeld JA, Bauman JG, Adamson PB. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. *The Lancet*. 2016 Jan 30;387(10017):453–61.

¹⁵ Adamson PB, Abraham WT, Stevenson LW, Desai AS, Lindenfeld J, Bourge RC, *et al.* Pulmonary Artery Pressure-Guided Heart Failure Management Reduces 30-Day Readmissions. *Circ Heart Fail* 2016 Jun;9(6).

¹⁶ MEDICARE est un système d'assurance maladie aux Etats-Unis réservé aux personnes ≥65 ans et aux personnes invalides.

¹⁷ Givertz MM, Stevenson LW, Costanzo MR, Bourge RC, Bauman JG, Ginn G, *et al.* Pulmonary Artery Pressure-Guided Management of Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Oct;70(15):1875–86.

¹⁸ Protocole N° CM-06-04-version 1.7-du 24 avril 2008 et rapport final IDEG060187.

¹⁹ Shavelle DM, Desai AS, Abraham WT, Bourge RC, Raval N, Rathman LD, *et al.* Lower Rates of Heart Failure and All-Cause Hospitalizations During Pulmonary Artery Pressure-Guided Therapy for Ambulatory Heart Failure: One-Year Outcomes From the CardioMEMS Post-Approval Study. *Circ Heart Fail*. 2020 Aug;13(8):e006863.

²⁰ Cowie MR, Grooten P, McKenzie S, Brett M, Adamson PB, the CardioMEMS Post - Market Study Investigators. Rationale and design of the CardioMEMS Post - Market Multinational Clinical Study: COAST. *ESC Heart Fail*. 2020 Jun;7(3):865–72.

²¹ Abbott. Registre COAST. Rapport intermédiaire de 50 patients français à 6 mois. CL1012248 Ver A. 12/08/2020.

²² Abbott. Registre COAST. Rapport intermédiaire de 100 patients anglais à 12 mois. CL1013793 Ver A 05/01/2021.

- Etude européenne post commercialisation (**MEMS-HF**) de recueil prospectif, non comparative, en ouvert, multicentrique réalisée principalement en Allemagne chez 234 patients IC au stade NYHA III et avec une hospitalisation pour IC dans l'année écoulée. Cette étude a été retenue (Angermann *et al.* 2020²³). Le protocole de cette étude sous la forme d'une publication a été identifié et rajouté manuellement (Angermann *et al.* 2018²⁴)

❖ **Autres études observationnelles :**

- Une étude observationnelle non comparative de recueil rétrospectif générée sur base de données médico-administrative (Medicare et Medicaid²⁵) visant à évaluer le taux d'hospitalisations pour IC et les coûts associés aux soins avant et après implantation de CARDIOMEMS chez 1114 patients (Desai *et al.* 2017)²⁶. Cette étude n'a pas été retenue pour les motifs suivants : absence de caractéristiques initiales des patients (stade NYHA, antécédent hospitalisation pour IC, prise en charge médicale initiale) ne permettant aucune interprétation des résultats au regard de l'indication revendiquée ; absence de données hémodynamiques et médicamenteuses induisant une incertitude sur l'attribution des résultats observés en termes de réductions d'hospitalisations pour IC à la surveillance hémodynamique des données de PAP.
- Une étude observationnelle comparative non randomisée avec recueil prospectif de données portant sur 77 patients implantés avec CARDIOMEMS et suivis 15 mois (Jermyn *et al.* 2017)²⁷. Cette étude n'a pas été retenue en raison de son caractère monocentrique, de son faible effectif et au regard des autres études de meilleur niveau de preuve retenues par ailleurs.
- Une étude observationnelle monocentrique de recueil rétrospectif visant à évaluer la relation entre la surveillance par la transmission des données patients de PAP et l'incidence des hospitalisations pour IC chez 78 patients dans l'année suivant l'implantation de CARDIOMEMS (Tran *et al.* 2019)²⁸. Cette étude présentée par les auteurs comme une « preuve de concept » n'a pas été retenue pour les motifs suivants : bien qu'informatrice sur la nature exponentielle de la relation entre i) le nombre de jours d'hospitalisations pour IC et le nombre de jours entre les transmissions des PAP par les patients et entre ii) le nombre de jours d'hospitalisations pour IC et le nombre de jours entre les lectures de PAP par les professionnels de santé, cette étude est de faible niveau de preuve au regard de son caractère monocentrique, rétrospectif et de son faible effectif. D'autre part la variabilité des stratégies de surveillance des données de PAP n'a pas été analysée ni incrémentée dans le modèle de l'étude.
- Une étude observationnelle de recueil rétrospectif comparative par méthode d'ajustement sur score de propension (méthode Andersen-Gill) (Abraham *et al.* 2019)²⁹. Cette étude a été retenue.

²³ Angermann CE, Assmus B, Anker SD, Asselbergs FW, Brachmann J, Brett M, *et al.* Pulmonary artery pressure - guided therapy in ambulatory patients with symptomatic heart failure: the CARDIOMEMS European Monitoring Study for Heart Failure (MEMS - HF). *Eur J Heart Fail* 2020 Oct;22(10):1891-1901.

²⁴ Angermann CE, Assmus B, Anker SD, Brachmann J, Ertl G, Köhler F, *et al.* Safety and feasibility of pulmonary artery pressure-guided heart failure therapy: rationale and design of the prospective CardioMEMS Monitoring Study for Heart Failure (MEMS-HF) *Clin Res Cardiol.* 2018 Nov;107(11):991-1002.

²⁵ Couverture maladie gérée par le gouvernement américain : MEDICARE est un système d'assurance maladie aux Etats-Unis réservé aux personnes ≥65 ans et aux personnes invalides (programme fédéral d'assurance) et MEDICAID est un système d'assurance maladie réservé aux individus et aux familles à faible revenu et ressource (géré au niveau de chaque état).

²⁶ Desai AS, Bhimaraj A, Bharmi R, Jermyn R, Bhatt K, Shavelle D, *et al.* Ambulatory Hemodynamic Monitoring Reduces Heart Failure Hospitalizations in "Real-World" Clinical Practice. *J Am Coll Cardiol.* 2017 May 16;69(19):2357-2365.

²⁷ Jermyn R, Alam A, Kvasic J, Saeed O, Jorde U. Hemodynamic-guided heart-failure management using a wireless implantable sensor: Infrastructure, methods, and results in a community heart failure disease-management program. *Clin Cardiol.* 2017 Mar;40(3):170-176.

²⁸ Tran JS, Wolfson AM, O'Brien D, Yousefian O, Shavelle DM. A Systems-Based Analysis of the CardioMEMS HF Sensor for Chronic Heart Failure Management. *Cardiol Res Pract.* 2019; 2019: 7979830.

²⁹ Abraham J, Bharmi R, Jonsson O, Oliveira GH, Artis A, Valika A, *et al.* Association of Ambulatory Hemodynamic Monitoring of Heart Failure With Clinical Outcomes in a Concurrent Matched Cohort Analysis. *JAMA Cardiol.* 2019 Jun; 4(6): 556-563.

L'intégralité des éléments retenus sont décrits ci-après :

❖ **Recommandations de pratique clinique :**

Recommandations de l'ESC (Ponikowski et al. 2016) :

Les recommandations européennes pour le diagnostic et la prise en charge de l'insuffisance cardiaque aiguë et chronique datent de 2016. Des recommandations sont énoncées comme suit : « *La surveillance des pressions artérielles pulmonaires à l'aide d'un système de surveillance hémodynamique implantable sans fil (CARDIOMEMS) **peut être considérée chez des patients symptomatiques ayant une insuffisance cardiaque avec antécédent d'hospitalisation** pour insuffisance cardiaque dans le but de réduire le risque de récurrences d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque.* » [Recommandation **Grade IIb, Niveau B**] Ces recommandations s'appuient sur les résultats de l'étude contrôlée randomisée CHAMPION¹²¹⁴.

« Position paper » sur la gestion des patients IC à fraction d'éjection préservée et avec un dysfonctionnement du cœur droit (Gorter et al. 2018) :

Ce « position paper » rappelle la recommandation de grade IIb-B de l'ESC susmentionnée relative au système CARDIOMEMS. Il est rappelé, à partir des résultats du sous-groupe de patients avec FEVG \geq 40% de l'étude CHAMPION (cf. Adamson et al. 2014), une diminution du taux d'hospitalisations pour IC dans le groupe traitement (surveillance hémodynamique) par rapport au groupe contrôle (sans recours aux données hémodynamiques). Les auteurs précisent que : « *la surveillance des données de PAP par un capteur sans fil peut être utile pour contrôler une surcharge volémique chez des patients avec FEVG préservée et prévenir des épisodes récurrents de décompensation cardiaque aiguë et un dysfonctionnement multiple d'organes. Cependant, les variations hémodynamiques en amont d'un épisode de décompensation aiguë peuvent varier en fonction des symptômes cliniques et la corrélation entre les données hémodynamiques et la rétention hydrique peut varier d'un patient à l'autre et d'une situation à l'autre*»

❖ **Etude contrôlée randomisée CHAMPION** (Adamson et al. 2011 ; Abraham et al. 2011 ; Adamson et al. 2014 ; Abraham et al. 2016) :

L'étude CHAMPION se compose de 2 parties : une partie 1 randomisée suivie d'une partie 2 en ouvert. Cette dernière a été réalisée à la demande de la FDA après identification d'un biais lié aux interactions entre le promoteur et les centres investigateurs au sujet du choix d'adaptation thérapeutique au regard des données hémodynamiques de « quelques » patients du groupe traitement (Audit réalisé par la FDA en 2011)³⁰.

Partie 1 randomisée

Objectif

L'objectif principal était de montrer la supériorité de la télésurveillance hémodynamique de la pression artérielle pulmonaire par le capteur CARDIOMEMS comparativement à la prise en charge standard de l'IC en termes d'efficacité et de sécurité à 6 mois.

Méthode

L'étude CHAMPION est une étude contrôlée, randomisée, de supériorité, en simple aveugle (patients), de recueil prospectif et menée dans 64 centres aux Etats-Unis.

³⁰ Loh JP, Barbash IM, Waksman R. Overview of the 2011 Food and Drug Administration Circulatory System Devices Panel of the Medical Devices Advisory Committee Meeting on the CardioMEMS Champion HF Monitoring System. J Am Coll Cardiol 2013; 61: 1571–76.

Les patients ayant une IC depuis au moins 3 mois, indépendamment de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, de stade fonctionnel NYHA III et une hospitalisation pour IC dans les 12 derniers mois étaient inclus. Les patients devaient être sous traitement médical (médicaments ou dispositifs médicaux) à la dose efficace la mieux tolérée pour IC selon les recommandations nationales (ACC/AHA Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult)³¹.

Les patients ayant notamment des antécédents d'embolies pulmonaires récurrentes ou de thromboses veineuses profondes, un dispositif de resynchronisation cardiaque implanté dans les 3 mois ou une insuffisance rénale chronique de stade IV ou V n'étaient pas inclus.

Tous les patients inclus ont été implantés avec CARDIOMEMS et randomisés (1 :1) soit dans le groupe traitement soit dans le groupe contrôle :

- **Groupe Traitement (accès aux données de PAP)** : Prise en charge standard de l'IC (ACC/AHA2005)³² associée à une télésurveillance hémodynamique des données de PAP issues de CARDIOMEMS et transférées par le patient sur une plateforme sécurisée accessible aux investigateurs. Selon le protocole, les investigateurs se sont basés sur des recommandations standardisées définies *a priori* pour la gestion des pressions hémodynamiques statuées comme « euvolémiques », « hypervolémiques » ou « hypovolémiques » (cf. résumé tabulé). « L'euvolémie » était définie par des patients ayant des symptômes minimes de congestion cardiaque et de faible perfusion avec des valeurs cibles de PAP prédéfinies comme suit :
 - PAP systolique : 15-35mmHg
 - PAP diastolique : 8-20mmHg
 - PAP moyenne : 10-25mmHg

Ces valeurs cibles pouvaient être ajustées spécifiquement pour chaque patient. Selon le protocole, les plages de PA obtenues à partir du capteur en plus des signes et des symptômes caractéristiques de l'IC, du poids quotidien ou de l'examen physique servaient à déterminer la conduite à tenir médicamenteuse.

Les lectures des courbes de PAP étaient réalisées une fois par semaine ou plus fréquemment si des changements thérapeutiques avaient lieu.

- **Groupe Contrôle (sans accès aux données de PAP)** : Prise en charge standard de l'IC sans information relative aux données hémodynamiques (l'investigateur n'avait pas connaissance des données hémodynamiques télétransmises par le patient).

Tous les patients, en aveugle de leur groupe alloué, avaient pour consigne de réaliser quotidiennement la mesure et la télétransmission de leur PAP sur la plateforme sécurisée dédiée.

Le critère de jugement principal d'efficacité était le taux d'hospitalisations pour IC évalués à 6 mois après l'implantation.

Les co-critères de jugement principaux de sécurité associaient le taux d'absence de complications liées au dispositif ou aux systèmes électroniques (DSRC³³) et le taux d'absence d'échecs du capteur³⁴. Les résultats obtenus étaient comparés à des objectifs de performance

³¹ Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Am Coll Cardiol 2009; 53: e1–90.

³² ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult-Signes et symptômes de l'IC, poids et examen physique.

³³ DSRC (device or system-related complications)= EI lié ou possiblement lié au capteur ou aux systèmes électroniques externes et pris en charge par une méthode invasive (hormis tmts médicamenteux intramusculaires ou cathétérisme du cœur droit avec un système de mesure type Swan Ganz) à l'origine d'un décès ou d'une explantation du DM.

³⁴ Absence d'échec du capteur = absence de lecture de la PAP après exclusion d'une panne des systèmes électroniques externes.

définis *a priori* : au moins 80% des patients ne devaient présenter aucune DSRC et au moins 90% ne devaient présenter aucun échec du capteur.

Le protocole prévoyait d'analyser 4 critères de jugement secondaires au sein d'une séquence hiérarchique comme suit :

- 1) Variation des valeurs de PAP à 6 mois par rapport à l'état basal objectivée par une analyse de l'aire sous la courbe
- 2) Taux de patients hospitalisés pour IC à 6 mois
- 3) Nombre de jours en vie à l'extérieur de l'hôpital à 6 mois
- 4) Variation moyenne de la qualité de vie spécifique de l'IC évaluée à 6 mois par rapport à l'état basal via le questionnaire Minnesota Living With Fear Failure Questionnaire (MLHFQ)³⁵

Tous les critères de jugement ont été revus par un laboratoire indépendant.

Le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires hiérarchisés étaient testés sur la population en *ITT*. Les co-critères de jugement de sécurité étaient testés dans la population de sécurité. Le calcul du nombre de sujets nécessaires sur le critère de jugement principal d'efficacité s'élevait à 550 patients.

Résultats

Au total, 723 patients ont été sélectionnés, 575 ont eu un cathétérisme du cœur droit et 550 ont été implantés et randomisés (270 dans le groupe traitement et 280 dans le groupe contrôle) entre le 6 septembre 2007 et le 7 octobre 2009. Les raisons pour lesquelles les 25 patients (4,3%) n'ont pas été implantés ni randomisés sont les suivantes : dispositifs non déployés au motif que les patients ne répondaient pas aux critères d'inclusion anatomiques et angiographiques (n=19), dispositifs déployés mais non implantés (n=6 dont 2 capteurs non largués et retirés avec succès, 1 tachycardie ventriculaire transitoire, 1 difficulté à maintenir le positionnement du fil-guide liée à une toux chronique, 1 bloc de branche gauche transitoire, 1 découverte d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire sur l'angiographie pulmonaire.)

Les caractéristiques des patients comparables entre les groupes à l'inclusion sont reprises ci-dessous :

	Traitement N=270	Contrôle N=280
Age (années)	61±13	62±13
Hommes	194 (72%)	205 (73%)
IMC (kg/m ²)	31±7	31±7
FEVG (≥40%)	62 (23%)	57 (20%)
Cardiomyopathie ischémique	158 (59%)	174 (62%)
CRT ou CRT-D	91 (34%)	99(35%)
DAI	88 (33%)	98 (35%)
Délai implantation CRT/CRT-D/DAI-CARDIOMEMS (jours)	868±831	844±733
Comorbidités		
- HTA	207 (77%)	220 (79%)
- Coronaropathie	182 (67%)	2020 (72%)
- Diabète	130 (48%)	139 (50%)
- FA	120 (44%)	135 (48%)
- BPCO	76 (28%)	83 (30%)
- IRC	54(20%)	54 (19%)
Analyses biologiques et hémodynamiques		
Créatininémie (µmol/L)	123,8±44,2	123,8±44,2
DFG (mL/min/1,73m ²)	60±23	62±23
Pression sanguine systolique (mmHg)	121±23	123±21

³⁵ Questionnaire de qualité de vie spécifique de l'insuffisance cardiaque. 21 questions évaluées sur une échelle de Likert de 0 à 5. Score total =105 et score haut négatif. Il évalue l'impact de l'IC sur les dimensions suivantes : physique, émotionnelle, sociales et mentale. Différence minimale cliniquement pertinente = 5 points sur le score total.

	Traitement N=270	Contrôle N=280
Pression sanguine diastolique (mmHg)	72±13	72±13
Fréquence cardiaque (bpm)	72±13	73±12
Pression artérielle pulmonaire moyenne (mmHg)	29±10	30±10
Pression artérielle pulmonaire diastolique (mmHg)	18,6±8,5	19,3±8,1
Pression artérielle pulmonaire systolique (mmHg)	44,3±14,2	45,4±15,2
Traitement médicamenteux		
IEC ou ARA2	205 (76%)	222 (79%)
Bêta-bloquant	243 (90%)	256 (91%)
Antagoniste de l'aldostérone	117 (43%)	114 (41%)
Diurétique de l'anse	248 (92%)	258 (92%)
Hydralazine	36 (13%)	33 (12%)
Dérivé nitré	64 (24%)	56 (20%)
Diurétiques thiazidiques	50 (18,5%)	53 (18,9%)

ARA2=Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 ; BPCO = Bronchopneumopathie chronique obstructive ; CRT=stimulateurs triple chambre ; CRT-D=défibrillateurs triple chambre ; DAI= défibrillateur cardiaque automatique ; DFG=Débit de filtration glomérulaire ; FA=fibrillation atriale ou flutter atrial ; FEVG= Fraction d'éjection ventriculaire gauche ; HTA = Hypertension artérielle IEC=inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; IRC=insuffisance rénale chronique

L'analyse du critère de jugement principal d'efficacité prévue au protocole (après que le dernier patient ait terminé son suivi de 6 mois) est présentée dans le tableau ci-dessous :

	Traitement N=270	Contrôle N=280	HR, IC95% <i>p</i>	NNT
Critère de jugement principal en ITT: Hospitalisations pour IC (événements/patient-6mois)	84 (0,32)	120 (0,44)	0,72* [0,60 ; 0,85] <i>p</i>=2*10⁻⁴	8

***Réduction du risque relatif de 28%**

Les analyses en sous-groupe (FEVG valeur seuil à 40%) prévues au protocole sur le critère de jugement principal concordent avec le taux d'hospitalisation pour IC retrouvé dans la population générale (Adamson *et al.* 2014). Ces résultats descriptifs sont détaillés en annexe 1 dans le résumé tabulé.

La publication de Abraham *et al.* 2016 rapporte des données sur la période complète de randomisation avec maintien de l'aveugle jusqu'en août 2010 (18 mois). Au total, 347 patients ont complété la période complète de randomisation :

- Groupe traitement (N=270) -> Suite à 93 sorties d'étude dont 50 décès (80% d'origine cardiaque) les données étaient disponibles pour 177 patients
- Groupe contrôle (N=280) -> Suite à 110 sorties d'étude dont 64 décès (75% d'origine cardiaque) les données étaient disponibles pour 170 patients

Au terme de ce suivi, les nombres d'admission hospitalière pour IC dans le groupe traitement par rapport au groupe contrôle sont décrits en suivant:

	Traitement N=270	Contrôle N=280	HR, IC95% <i>p</i>	NNT
Hospitalisations pour IC (événements/patient-année)	182 (0,46)	279 (0,68)	0,67* [0,55 ; 0,80]	4

***Réduction du risque relatif de 33%**

La population d'analyse pour l'évaluation de ce critère n'est pas décrite. Les autres résultats à long terme issus de cette publication et non pré-spécifiés au protocole figurent dans le résumé tabulé en Annexe 1.

Les résultats inhérents aux co-critères de sécurité (population de sécurité) à 6 mois sont repris en suivant :

	Non inclus N=25	Traitement N=270	Contrôle N=280	Taux d'absence de complications IC _{95,2%} , p
Taux de DSRC	2 (8%)	3 (1%)	3 (1%)	Taux d'absence de DSRC 98,6% IC_{95,2%} [97,3-99,4] ≥ seuil 80% p < 10⁻⁴
Taux d'échec du capteur	0	0	0	Taux d'absence d'échec du capteur 100% IC_{95,2%} [99,3-100] ≥ seuil 90% p < 10⁻⁴

La nature des DSRC et les autres événements indésirables colligés sont détaillés dans la partie 4.1.1.3 Evènements Indésirables des essais cliniques

Les résultats inhérents aux critères secondaires hiérarchisés (ITT) à 6 mois sont repris en suivant :

	Traitement N=270	Contrôle N=280	RR, IC _{95%} p
Variation de la PAP moyenne 6M-état basal (mmHg/jr-aire sous la courbe)	-156	+33	NA p=0,008
Taux de patients hospitalisés pour IC à 6M	55 (20%)	80 (29%)	0,71 [0,53 ; 0,96] p=0,003
Nombre de jours en vie à l'extérieur de l'hôpital à 6M	174,4±31,1	172,1±37,8	NA p=0,02
Variation MLHFQ évaluée à 6M-état basal*	45±26	51±25	NA p=0,02

NA=non applicable ; *MLHFQ Résultats de qualité de vie disponibles pour 465/550 patients (ou 9765/11550 points)-1% des données ont été imputées (36/9765 points). **Différence minimale cliniquement importante=5 points.**

Le taux de survie à 6 mois était de 94% (255/270) dans le groupe traitement et de 93% (260/280) dans le groupe contrôle (HR 0,77 IC_{95%} [0,4 ;1,5]).

Les patients du groupe traitement avaient un nombre cumulé de changements médicamenteux plus élevé que le groupe contrôle (*i.e* 2468 soit 9,1±7,4 par patient vs 1061 soit 3,8±4,5 par patient). Les changements médicamenteux concernaient principalement les diurétiques dans les 2 groupes

Partie 2 en ouvert (Abraham *et al.* 2016)

L'objectif de cette étude ancillaire était de documenter l'efficacité de CARDIOMEMS avec accès ouvert aux données de PAP mesurées par CARDIOMEMS des patients dans les 2 groupes (groupe contrôle et groupe traitement) sur une période de 13 mois additionnels, sans communications entre le promoteur et les investigateurs. Le critère de jugement principal était la comparaison du taux d'hospitalisation pour IC pendant la phase 2 en ouvert par rapport au taux d'hospitalisation pour IC pendant la phase 1 randomisée.

Les critères ont été revus par un comité de surveillance (CEC) indépendant.

Au total, les 347 patients (177 dans le groupe traitement vs 170 dans le groupe contrôle) ayant complété le suivi à 18 mois ont été transférés dans la partie en ouvert de l'étude, laquelle s'est terminée le 30/04/2012.

Les principaux résultats relatifs aux hospitalisations pour IC dans les 2 groupes figurent dans le tableau ci-dessous :

	Nombre Hospit° pour IC	Taux d'hospit° pour IC, %	HR, IC95%
Groupe contrôle N=280 (partie 1) vs groupe contrôle (partie 2) N=170	279 vs 64	0,68 vs 0,36	0,52 [0,40 ;0,80]
Groupe traitement N=270 (partie 1) vs groupe traitement (partie 2) N=177	182 vs 78	0,48 vs 0,45	0,93 [0,70 ;1,22]

n,%-comparaison par une méthode d'Andersen-Gill (Frailty)

En matière de sécurité, le taux de DSRC s'élève à 0,02 évènements/patient-année sur la période entière de suivi. Par ailleurs, aucun échec du capteur n'a eu lieu au terme de ces 31 mois de suivi. Toutefois, les données de tolérance portaient sur des effectifs réduits au terme de ces 31 mois (246/550), induisant une perte potentielle d'informations en matière de sécurité.

Commentaires :

Partie 1 :

Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée en simple aveugle dont l'objectif est de déterminer la supériorité d'une surveillance hémodynamique des PAP en plus de la prise en charge standard par rapport à la prise en charge standard seule chez des patients IC au stade NYHA III et ayant eu une hospitalisation pour IC dans les 12 mois.

*La méthodologie de cette étude permet de tester plusieurs critères. Les résultats inhérents au critère de jugement principal d'efficacité sont en faveur d'une réduction des hospitalisations pour IC à 6 mois de 28% (i.e. HR= 0,72 [0,60 ;0,85], $p=2*10^{-4}$). Le nombre de patients à traiter pour prévenir un évènement est égal à 8. Cette réduction se maintient sur la période complète de randomisation au suivi moyen de 18 mois (i.e. HR= 0,67 [0,55 ;0,80]). Cette étude met en évidence, à 6 mois de suivi, une réduction de la PAP moyenne (aire sous la courbe) par rapport à l'état basal dans le groupe traitement (i.e. -156mmHg vs +33mmHG ; $p=0,008$), une diminution du taux de patients hospitalisés pour IC (i.e. HR= 0,71 [0,53 ;0,96] $p=3*10^{-3}$) et une augmentation du nombre de jours en vie à l'extérieur de l'hôpital (i.e. $174,4\pm 31,1$ vs $172,1\pm 37,8$ $p=0,02$). Enfin, une amélioration de la qualité de vie (MLHFQ) est observée à 6 mois de suivi (i.e. 45 ± 26 vs 51 ± 25 ; DMCI =5 points). A titre exploratoire, les résultats suggèrent une absence d'effet sur la mortalité. Toutefois, tel que souligné par la FDA, le promoteur ayant eu accès aux données et communiquant avec les investigateurs au sujet de la gestion des données hémodynamiques de patients du groupe traitement, un biais de suivi limitant l'interprétation de l'efficacité réelle de CARDIOMEMS ne peut être exclu. Il est à noter que le critère de jugement principal n'est pas la mortalité totale, cette dernière étant le critère le plus pertinent cliniquement dans l'insuffisance cardiaque.*

Le comparateur de l'étude correspond à une prise en charge standard de l'IC sans recours aux données hémodynamiques. Au regard du protocole, des visites de contrôle à 1, 3, 6 et 12 mois la première année et 2 fois par an les dernières années étaient planifiées. De ce fait, la transposabilité des résultats aux conditions de prise en charge actuelle de l'IC en France en termes de suivi clinique et biologique est limitée. D'autre part, l'absence d'informations relatives au suivi clinique et biologique (variation du poids, dosage du BNP) en termes de nature et de fréquence dans le groupe traitement et l'absence des raisons des modifications médicamenteuses rend difficile l'attribution des résultats observés à la surveillance hémodynamique ou à la surveillance standard dans ce groupe.

En matière de sécurité, le taux d'absence de DSRC est supérieur à l'objectif de performance prédéfini (i.e. 98,6%, borne basse de l'IC_{95,2%} : $97,3 \geq$ seuil 80%) et aucun échec du capteur n'est survenu sur la période entière de randomisation, toutefois les données étaient limitées à long terme.

Enfin, des réserves sont émises quant à la démonstration de l'intérêt technique de la télésurveillance par CARDIOMEMS en raison de l'absence d'évaluation des paramètres suivants : observance des patients quant à la transmission des lectures de PAP, acceptabilité des patients, observance des professionnels de santé quant à l'analyse des données hémodynamiques, nature et fréquence des alertes envoyées aux investigateurs. D'autre part,

l'étude ne précise pas quels professionnels de santé ont été mobilisés pour la lecture ni la réactivité de la réponse apportée.

Partie 2 :

Cette deuxième partie « en ouvert » a été réalisée en l'absence de communications entre le promoteur et les investigateurs dans les 2 groupes. Les résultats suggèrent une réduction d'hospitalisations pour IC dans le groupe contrôle en ouvert par rapport au groupe contrôle randomisé ainsi qu'une absence de différences entre le groupe traitement en ouvert et le groupe traitement randomisé. Toutefois, ces résultats sont à interpréter avec précaution puisqu'il s'agit d'une étude ancillaire (puissance insuffisante de l'étude et multiplicité des comparaisons non gérées dans le plan du risque alpha) et la comparabilité des groupes au démarrage de cette phase 2 n'est pas garantie : plus d'un tiers des patients (93/270 (34%)-groupe traitement et 110/280 (39%)-groupe contrôle) sortis de la phase 1 n'ont pas été pris en compte dans cette phase 2 et les caractéristiques initiales des 2 groupes nouvellement formés (n=177 vs n=170) ne sont pas précisées.

❖ **Etudes post-commercialisation réalisées au Etats-Unis et en Europe documentant l'efficacité et la sécurité de CARDIOMEMS**

	PAS-US (Cardiomems post approval study) NCT02279888	COAST-UK (Cardiomems HF System Ous Post Market Study) NCT02954341 (inclusion en cours)	MEMS-HF (CardioMEMS European Monitoring Study for HF) NCT02693691
Auteur/ Références	Shavelle <i>et al.</i> 2020	Cowie <i>et al.</i> 2020 (protocole publié) et rapport intermédiaire des 100 patients anglais implantés suivis 12 mois	Angermann <i>et al.</i> 2018 ; 2020
Contexte	Réalisée à la demande de la FDA dans le cadre de la post-autorisation de mise sur le marché de CARDIOMEMS aux Etats-Unis en mai 2014	Réalisée dans le cadre de la post-commercialisation de CARDIOMEMS en Europe et en Australie	Réalisée dans le cadre de la post-commercialisation de CARDIOMEMS dans des pays d'Europe autres que ceux impliqués dans l'étude COAST
Objectif	Evaluer l'efficacité et la sécurité de la surveillance hémodynamique de la PAP par CARDIOMEMS en pratique courante aux Etats-Unis	Evaluer l'efficacité et la sécurité d'une prise en charge de l'IC par surveillance hémodynamique de la PAP en post commercialisation	Evaluer la faisabilité et la sécurité de CARDIOMEMS à 1 an dans un parcours de soin européen principalement en Allemagne
Centres	104 centres aux Etats-Unis (35% académiques)	Internationale : 85 centres au Royaume-Uni, en Europe et en Australie	26 centres en Allemagne, 4 centres aux Pays-Bas et 1 centre en Irlande
Méthode	Observationnelle, simple bras, ouvert, recueil prospectif		
Principaux critères d'inclusion/ non inclusion	<p>Inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> -IC chronique stade NYHA III et antécédent d'hospitalisation pour IC dans les 12 mois et indépendamment de la FEVG -Si FEVG réduite : traitement par β-bloquant depuis 3 mois et par IEC (ou ARA2) depuis 1 mois sauf contre-indications -IMC<35kg/m2 (en cas d'IMC>35kg/m2, les patients devaient avoir un tour de poitrine < 65inch) -Diamètre de l'artère pulmonaire pour l'implantation du capteur \geq7mm <p>Non inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> -Infection active/ antécédents d'embolies pulmonaires récurrentes ou de thromboses veineuses profondes/ incapacité à tolérer un cathétérisme du cœur droit/ événement cardiovasculaire majeur dans les 2M (IDM/AVC)/ implantation d'un dispositif de resynchronisation cardiaque dans les 3 mois 		<p>Inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> -Indication à recevoir CARDIOMEMS selon le manuel utilisateur -IC chronique de stade NYHA III depuis 1 mois avec au moins un antécédent d'hospitalisation pour IC dans les 12 mois -Si FEVG réduite, traitement stabilisé à la dose la mieux tolérée au regard des guidelines ESC de 2016 <p>Non inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Troubles de la coagulation/ transplantation cardiaque, dispositif d'assistance ventriculaire ou soins palliatifs dans les 12 mois
CJP	<p>Critère principal d'efficacité : \neq du taux d'hospitalisations pour IC 1 an avant et après implantation de CARDIOMEMS</p> <p>Co-critères principaux de sécurité à 2 ans : taux d'absence de DSRC (seuil <i>a priori</i> \geq 80%) et taux d'absence d'échec du capteur (seuil <i>a priori</i> \geq 90%)</p>		<p>Co-critères principaux de sécurité à 1 an :</p> <ul style="list-style-type: none"> -taux d'absence de DSRC (seuil <i>a priori</i> \geq 80%) -taux d'absence d'échec du capteur (seuil <i>a priori</i> \geq 90%)
Principaux critères de jugement secondaires	Hospitalisations toutes causes Observance des patients : transmission des PAP Variations de PAP → Comité d'évaluation indépendant	Mortalité à 1 an Hospitalisations pour IC ou décès à 1 an Observance des patients /médecins Variations de PAP Variation de la qualité de vie EQ5D5L	Hospitalisations pour IC 1 an avant et après l'implantation Variations de PAP Variations moyenne des scores de qualité de vie à 12M vs l'état basal : KCCQ, PHQ-9 (dépression) et EQ-5D-VAS Changement médicament. et observance (patients/médecins)
Echantillon	663 patients	800 patients	230 patients
Modalités de transmission des PAP	Patients : Education des patients avant sortie de l'hôpital et transmission quotidienne de leur PAP à domicile		
Suivi des données de	Valeurs de PAP cibles prédéfinies comme suit : PA systolique [15-35mmHg] ; PA diastolique [8-20 mmHg] ; PA moyenne [10-25mmHg] Ces zones cibles pouvaient être ajustées individuellement au regard des conditions hémodynamiques des patients Analyse des données de PAP au moins une fois par semaine sur la plateforme de données pour ajuster les traitements médicamenteux. Alertes automatiques si mesures hors cible.		

	PAS-US (Cardiomems post approval study) NCT02279888	COAST-UK (Cardiomems HF System Ous Post Market Study) NCT02954341 (inclusion en cours)	MEMS-HF (CardioMEMS European Monitoring Study for HF) NCT02693691																																																																																																																												
PAP par les médecins	Stratégies de surveillance hémodynamique prédéfinies (cf. supplemental material ¹⁹) en plus de la prise en charge standard de l'IC ACC/AHA 2013	Stratégies de surveillance hémodynamique prédéfinies en plus de la prise en charge standard de l'IC ACC/AHA 2013 ou ESC Guidelines de 2016	Stratégies de surveillance hémodynamique prédéfinies (cf. Angermann <i>et al.</i> 2018)																																																																																																																												
Inclusion/suivi	Inclusion entre 01/09/2014 et 11/10/2017 Suivi à 1, 6 et 12M	Début des inclusions : 07/2016 Durée des inclusions : 18M et suivis jusqu'à 24M dans chaque pays.	Inclusion entre 13/05/2016 et 29/03/2018 Suivi à 6M, 1an et 6M jusqu'au suivi à 1 an du dernier patient																																																																																																																												
Résultats	<p>N=1214 inclus / 1200 implantés :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Caractéristiques initiales</th> <th>N=1200</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Age (ans)</td><td>69±12</td></tr> <tr><td>Femmes</td><td>37,7%</td></tr> <tr><td>FEVG<40%</td><td>53%</td></tr> <tr><td>FEVG entre 40 et 50%</td><td>17%</td></tr> <tr><td>FEVG>50%</td><td>30%</td></tr> <tr><td>IMC</td><td>32 kg/m²</td></tr> <tr><td>CMP ischémique</td><td>41%</td></tr> <tr><td>DAI</td><td>32,3%</td></tr> <tr><td>CRT ou CRT-D</td><td>20%</td></tr> <tr><td>HTA</td><td>87%</td></tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Ttmt médicamenteux</th> <th>N=1200</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>β-bloquants</td><td>88%</td></tr> <tr><td>IEC/ARA2/ARNI</td><td>57%</td></tr> <tr><td>β -bloquants+ IEC/ARA2/AARNI</td><td>53%</td></tr> <tr><td>Antagonistes de l'aldostérone</td><td>44%</td></tr> <tr><td>Diurétiques de l'anse</td><td>96%</td></tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Caract. hémod. à l'implantation</th> <th>N=1200</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Pression capillaire pulm. (mmHg)</td><td>19,7±8,4</td></tr> <tr><td>PAP systolique (mmHg)</td><td>48±14,9</td></tr> <tr><td>PAP diastolique (mmHg)</td><td>20,1±7,9</td></tr> <tr><td>PAP moyenne (mmHg)</td><td>31,3±9,9</td></tr> <tr><td>Indice cardiaque (L/min/m²)</td><td>2,2±0,7</td></tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Caract. hémod. (1semaine desuivi)</th> <th>N=1200</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>PAP systolique (mmHg)</td><td>49±13,8</td></tr> <tr><td>PAP diastolique (mmHg)</td><td>24,7±8,5</td></tr> <tr><td>PAP moyenne (mmHg)</td><td>34,3±10,2</td></tr> </tbody> </table> <p>Suivi complété à 1 an-> 875 patients Les critères de sécurité sont détaillées en partie 4.1.1.3</p>	Caractéristiques initiales	N=1200	Age (ans)	69±12	Femmes	37,7%	FEVG<40%	53%	FEVG entre 40 et 50%	17%	FEVG>50%	30%	IMC	32 kg/m ²	CMP ischémique	41%	DAI	32,3%	CRT ou CRT-D	20%	HTA	87%	Ttmt médicamenteux	N=1200	β-bloquants	88%	IEC/ARA2/ARNI	57%	β -bloquants+ IEC/ARA2/AARNI	53%	Antagonistes de l'aldostérone	44%	Diurétiques de l'anse	96%	Caract. hémod. à l'implantation	N=1200	Pression capillaire pulm. (mmHg)	19,7±8,4	PAP systolique (mmHg)	48±14,9	PAP diastolique (mmHg)	20,1±7,9	PAP moyenne (mmHg)	31,3±9,9	Indice cardiaque (L/min/m ²)	2,2±0,7	Caract. hémod. (1semaine desuivi)	N=1200	PAP systolique (mmHg)	49±13,8	PAP diastolique (mmHg)	24,7±8,5	PAP moyenne (mmHg)	34,3±10,2	<p>N=103 inclus /100 implantés (1^{er} patient inclus le 21/06/2017)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Caractéristiques initiales</th> <th>N=100</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Age (ans)</td><td>69±12</td></tr> <tr><td>Femmes</td><td>30%</td></tr> <tr><td>FEVG≥40%</td><td>45%</td></tr> <tr><td>IMC</td><td>30 kg/m²</td></tr> <tr><td>DAI ou CRT ou CRT-D</td><td>39%</td></tr> <tr><td>CMP ischémique</td><td>39%</td></tr> </tbody> </table> <p>Traitement médicamenteux non renseigné</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Caract. hémodynamiques</th> <th>N=100</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>PAP systolique (mmHg)</td><td>49±17</td></tr> <tr><td>PAP diastolique (mmHg)</td><td>23±8</td></tr> <tr><td>PAP moyenne (mmHg)</td><td>34±11</td></tr> </tbody> </table> <p>Suivi complété à 1 an -> 80 patients Les critères de sécurité sont détaillées en partie 4.1.1.3</p>	Caractéristiques initiales	N=100	Age (ans)	69±12	Femmes	30%	FEVG≥40%	45%	IMC	30 kg/m ²	DAI ou CRT ou CRT-D	39%	CMP ischémique	39%	Caract. hémodynamiques	N=100	PAP systolique (mmHg)	49±17	PAP diastolique (mmHg)	23±8	PAP moyenne (mmHg)	34±11	<p>N=239 inclus / 236 programmés (3 retraits) / 234 implantés</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Caractéristiques initiales</th> <th>N=234</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Age (ans)</td><td>68±11</td></tr> <tr><td>Femmes</td><td>21,8%</td></tr> <tr><td>FEVG<40%</td><td>72,3%</td></tr> <tr><td>FEVG≥40%</td><td>28%</td></tr> <tr><td>IMC</td><td>29 kg/m²</td></tr> <tr><td>DAI</td><td>38,9%</td></tr> <tr><td>CRT ou CRT-D</td><td>27%</td></tr> <tr><td>CMP ischémique</td><td>53,4%</td></tr> <tr><td>Hospitalisation pour IC 6M avant imp°</td><td>75%</td></tr> <tr><td>NT-ProBNP pg/mL, médiane (IQR)</td><td>2379 (1270,4989)</td></tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Traitement médicamenteux</th> <th>N=234</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>β-bloquants</td><td>89%</td></tr> <tr><td>IEC/ARA2/ARNi</td><td>85,5%</td></tr> <tr><td>Antagonistes de l'aldostérone</td><td>72%</td></tr> <tr><td>Diurétiques</td><td>96%</td></tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Caractéristiques hémodynamiques</th> <th>N=234</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>PAP systolique (mmHg)</td><td>47±16,9</td></tr> <tr><td>PAP diastolique (mmHg)</td><td>19,4±8,1</td></tr> <tr><td>PAP moyenne (mmHg)</td><td>30,3±10,7</td></tr> <tr><td>PA capillaire(mmHg)</td><td>19,7±9,4</td></tr> <tr><td>Gradient de pression transpulmonaire (mmHg)</td><td>10,6±7,1</td></tr> <tr><td>Indice cardiaque (L/min/m²)</td><td>2±0,6</td></tr> <tr><td>Résistance vasculaire pulmonaire (unités wood)</td><td>2,8±2,2</td></tr> </tbody> </table> <p>Suivi complété à 1 an-> 180 patients Les critères de sécurité sont détaillées en partie 4.1.1.3</p>	Caractéristiques initiales	N=234	Age (ans)	68±11	Femmes	21,8%	FEVG<40%	72,3%	FEVG≥40%	28%	IMC	29 kg/m ²	DAI	38,9%	CRT ou CRT-D	27%	CMP ischémique	53,4%	Hospitalisation pour IC 6M avant imp°	75%	NT-ProBNP pg/mL, médiane (IQR)	2379 (1270,4989)	Traitement médicamenteux	N=234	β-bloquants	89%	IEC/ARA2/ARNi	85,5%	Antagonistes de l'aldostérone	72%	Diurétiques	96%	Caractéristiques hémodynamiques	N=234	PAP systolique (mmHg)	47±16,9	PAP diastolique (mmHg)	19,4±8,1	PAP moyenne (mmHg)	30,3±10,7	PA capillaire(mmHg)	19,7±9,4	Gradient de pression transpulmonaire (mmHg)	10,6±7,1	Indice cardiaque (L/min/m ²)	2±0,6	Résistance vasculaire pulmonaire (unités wood)	2,8±2,2
Caractéristiques initiales	N=1200																																																																																																																														
Age (ans)	69±12																																																																																																																														
Femmes	37,7%																																																																																																																														
FEVG<40%	53%																																																																																																																														
FEVG entre 40 et 50%	17%																																																																																																																														
FEVG>50%	30%																																																																																																																														
IMC	32 kg/m ²																																																																																																																														
CMP ischémique	41%																																																																																																																														
DAI	32,3%																																																																																																																														
CRT ou CRT-D	20%																																																																																																																														
HTA	87%																																																																																																																														
Ttmt médicamenteux	N=1200																																																																																																																														
β-bloquants	88%																																																																																																																														
IEC/ARA2/ARNI	57%																																																																																																																														
β -bloquants+ IEC/ARA2/AARNI	53%																																																																																																																														
Antagonistes de l'aldostérone	44%																																																																																																																														
Diurétiques de l'anse	96%																																																																																																																														
Caract. hémod. à l'implantation	N=1200																																																																																																																														
Pression capillaire pulm. (mmHg)	19,7±8,4																																																																																																																														
PAP systolique (mmHg)	48±14,9																																																																																																																														
PAP diastolique (mmHg)	20,1±7,9																																																																																																																														
PAP moyenne (mmHg)	31,3±9,9																																																																																																																														
Indice cardiaque (L/min/m ²)	2,2±0,7																																																																																																																														
Caract. hémod. (1semaine desuivi)	N=1200																																																																																																																														
PAP systolique (mmHg)	49±13,8																																																																																																																														
PAP diastolique (mmHg)	24,7±8,5																																																																																																																														
PAP moyenne (mmHg)	34,3±10,2																																																																																																																														
Caractéristiques initiales	N=100																																																																																																																														
Age (ans)	69±12																																																																																																																														
Femmes	30%																																																																																																																														
FEVG≥40%	45%																																																																																																																														
IMC	30 kg/m ²																																																																																																																														
DAI ou CRT ou CRT-D	39%																																																																																																																														
CMP ischémique	39%																																																																																																																														
Caract. hémodynamiques	N=100																																																																																																																														
PAP systolique (mmHg)	49±17																																																																																																																														
PAP diastolique (mmHg)	23±8																																																																																																																														
PAP moyenne (mmHg)	34±11																																																																																																																														
Caractéristiques initiales	N=234																																																																																																																														
Age (ans)	68±11																																																																																																																														
Femmes	21,8%																																																																																																																														
FEVG<40%	72,3%																																																																																																																														
FEVG≥40%	28%																																																																																																																														
IMC	29 kg/m ²																																																																																																																														
DAI	38,9%																																																																																																																														
CRT ou CRT-D	27%																																																																																																																														
CMP ischémique	53,4%																																																																																																																														
Hospitalisation pour IC 6M avant imp°	75%																																																																																																																														
NT-ProBNP pg/mL, médiane (IQR)	2379 (1270,4989)																																																																																																																														
Traitement médicamenteux	N=234																																																																																																																														
β-bloquants	89%																																																																																																																														
IEC/ARA2/ARNi	85,5%																																																																																																																														
Antagonistes de l'aldostérone	72%																																																																																																																														
Diurétiques	96%																																																																																																																														
Caractéristiques hémodynamiques	N=234																																																																																																																														
PAP systolique (mmHg)	47±16,9																																																																																																																														
PAP diastolique (mmHg)	19,4±8,1																																																																																																																														
PAP moyenne (mmHg)	30,3±10,7																																																																																																																														
PA capillaire(mmHg)	19,7±9,4																																																																																																																														
Gradient de pression transpulmonaire (mmHg)	10,6±7,1																																																																																																																														
Indice cardiaque (L/min/m ²)	2±0,6																																																																																																																														
Résistance vasculaire pulmonaire (unités wood)	2,8±2,2																																																																																																																														

PAS-US (Cardiomems post approval study)
NCT02279888

Critère principal d'efficacité (N=NR) :

	1 an avant implantat°	1 an après implantat°	HR IC95%
Hospit° pour IC	1600 (1,25)	628 (0,54)	0,43* [0,39-0,47]

N, évnmt/patient-année

***Réduction du Risque Relatif : 57%**

Résultats similaires sur ce critère dans les sous-groupes : FE<40%, 50>FE>40%, FE>50%, sexe, CMP ischémiques/non ischémiques, avec ou sans DAI/CRT

Autres critères 2^{es} :

Changement médicamenteux chez 94,1% des patients (1,6 changements/patient/mois). Sur la période d'1 an : 82% avec changement en lien avec une hypervolémie ; 56% avec changement en lien avec une hypovolémie et 83% avec changement sans lien avec les PAP.

Observance des patients (N=NR)

Quotidienne	76±24% (85%)
--------------------	---------------------

moyenne±ET (médiane) 286 777 transmissions de pressions
Définition : Nombre de jour avec une lecture de PAP/nombre de jours de suivi à domicile

Δ moyenne de PAPm-AUC (1 an vs 1^{ère} semaine)

Pop. Totale (n=1200)	-791±2097mmHg-js
-----------------------------	-------------------------

COAST-UK (Cardiomems HF System Ous Post Market Study) NCT02954341 (inclusion en cours)

Critère principal d'efficacité (N=100) :

	1 an avant implantat°	1 an après implantat°	HR IC95%
Hospit° pour IC	165 (1,52)	27 (0,27)	0,18* [0,12-0,28]

N, évnmt/patient-année

***Réduction du Risque Relatif : 82%**

Autres critères 2^{es}

Changement médicamenteux non renseigné

Observance des patients (N=100)

Quotidienne	86±19%
--------------------	---------------

moyenne±ET

Δ moyenne de PAPm-AUC (1 an vs 1^{ère} semaine)

Pop. Totale (n=100)	-1133 ± 1576 mmHg-js
----------------------------	-----------------------------

MEMS-HF (CardioMEMS European Monitoring Study for HF) NCT02693691

Critère d'efficacité (N=234):

	1 an avant implantat°	1 an après implantat°	HR IC95%
Hospit° pour IC	NR (1,55)	NR (0,6)	0,38 [0,31-0,48]

N, évnmt/patient-année

Réduction du Risque Relatif : 62%

Résultats similaires sur ce critère dans les sous-groupes : FE (seuil 40%), âge, sexe, CMP ischémiques/non ischémiques, avec ou sans DAI/CRT, PAP (seuil 35 mmHg) et comorbidités.

Autres critères 2^{es} :

Changement médicamenteux :

Traitement méd.	Nbre cumulé de changements à 1 an post implantation
β-bloquants	209
IEC/ARA2/ARNI	312
Agonistes de l'aldostérone	170
Diurétiques	1068

Observance des patients (N=NR)

Quotidienne	78,1±23,5% (87,6% [IQR 69,4-94,9%])
--------------------	--

moyenne±ET (médiane [IQR])

Observance médecins

Hebdomadaire	89,8±18,7% (100% [IQR 87,4-92,2%])
---------------------	---

moyenne±ET (médiane [IQR])

Δ moyenne de PAPm-AUC (1 an vs 1^{ère} semaine)

Pop. Totale (n=176)	-1828±2680mmHg-js
----------------------------	--------------------------

PAS-US (Cardiomems post approval study) NCT02279888	COAST-UK (Cardiomems HF System Ous Post Market Study) NCT02954341 (inclusion en cours)	MEMS-HF (CardioMEMS European Monitoring Study for HF) NCT02693691																																																						
<p>Δ moyenne de PAPm-mmHg(1 an vs 1^{ère} semaine) :</p> <table border="1"> <tr> <td>PAPm<25mmHg (n=211)</td> <td>+1,5mmHg</td> </tr> <tr> <td>25≤PAPm<35mmHg(n=435)</td> <td>-1,3mmHg</td> </tr> <tr> <td>PAPm≥35 mmHg (n=550)</td> <td>-4,8mmHg</td> </tr> </table> <p>Données de qualité de vie non publiées</p> <p>Taux de survie à 1 an = 83,9% IC95%[0,68-0,78]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1 an avant implantat°</th> <th>1 an après implantat°</th> <th>HR IC95%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hospit° toutes causes</td> <td>2918 (2,28)</td> <td>1932 (1,67)</td> <td>0,73 [0,68-0,78]</td> </tr> </tbody> </table>	PAPm<25mmHg (n=211)	+1,5mmHg	25≤PAPm<35mmHg(n=435)	-1,3mmHg	PAPm≥35 mmHg (n=550)	-4,8mmHg		1 an avant implantat°	1 an après implantat°	HR IC95%	Hospit° toutes causes	2918 (2,28)	1932 (1,67)	0,73 [0,68-0,78]	<p>Δ moyenne de PAP-mmHg (1 an vs état basal)</p> <table border="1"> <tr> <td>PAP systolique</td> <td>-4,4mmHg</td> </tr> <tr> <td>PAP diastolique</td> <td>-2,8mmHg</td> </tr> <tr> <td>PAP moyenne</td> <td>-3,3±4,55mmHg</td> </tr> </table> <p>Qualité de vie à 1 an vs état basal</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>QOL</th> <th>Etat basal</th> <th>12M</th> <th>Δ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EQ5D-5L (VAS)</td> <td>64,1±19,7 [60,1-68,1]</td> <td>65,3±19,9 [60,7-69,9]</td> <td>NR</td> </tr> </tbody> </table>	PAP systolique	-4,4mmHg	PAP diastolique	-2,8mmHg	PAP moyenne	-3,3±4,55mmHg	QOL	Etat basal	12M	Δ	EQ5D-5L (VAS)	64,1±19,7 [60,1-68,1]	65,3±19,9 [60,7-69,9]	NR	<p>Δ moyenne de PAP-mmHg (1 an vs état basal)</p> <table border="1"> <tr> <td>PAP systolique</td> <td>-5,5±9,3mmHg</td> </tr> <tr> <td>PAP diastolique</td> <td>-4,6±6,2mmHg</td> </tr> <tr> <td>PAP moyenne</td> <td>-5±7,3mmHg</td> </tr> </table> <p>Δ moyennes des scores de qualité de vie 1 an vs état basal:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>QOL</th> <th>Etat basal</th> <th>12M</th> <th>Δ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>KCCQ³⁶ (OSS)</td> <td>47±24 (n=227)</td> <td>60,5±24 (n=175)</td> <td>12,7±1,6 (n=175)</td> </tr> <tr> <td>KCCQ (CSS)</td> <td>51,2±24,8</td> <td>62,4±24</td> <td>10,1±1,6</td> </tr> <tr> <td>PHQ-9³⁷</td> <td>8,7±5,9 (n=225)</td> <td>6,3±5,1 (n=175)</td> <td>-2,1±0,4</td> </tr> <tr> <td>EQ5D-5L³⁸(VAS)</td> <td>54,4±20,7 (n=227)</td> <td>61,1±21,1 (n=174)</td> <td>6,1±1,6</td> </tr> </tbody> </table>	PAP systolique	-5,5±9,3mmHg	PAP diastolique	-4,6±6,2mmHg	PAP moyenne	-5±7,3mmHg	QOL	Etat basal	12M	Δ	KCCQ ³⁶ (OSS)	47±24 (n=227)	60,5±24 (n=175)	12,7±1,6 (n=175)	KCCQ (CSS)	51,2±24,8	62,4±24	10,1±1,6	PHQ-9 ³⁷	8,7±5,9 (n=225)	6,3±5,1 (n=175)	-2,1±0,4	EQ5D-5L ³⁸ (VAS)	54,4±20,7 (n=227)	61,1±21,1 (n=174)	6,1±1,6
PAPm<25mmHg (n=211)	+1,5mmHg																																																							
25≤PAPm<35mmHg(n=435)	-1,3mmHg																																																							
PAPm≥35 mmHg (n=550)	-4,8mmHg																																																							
	1 an avant implantat°	1 an après implantat°	HR IC95%																																																					
Hospit° toutes causes	2918 (2,28)	1932 (1,67)	0,73 [0,68-0,78]																																																					
PAP systolique	-4,4mmHg																																																							
PAP diastolique	-2,8mmHg																																																							
PAP moyenne	-3,3±4,55mmHg																																																							
QOL	Etat basal	12M	Δ																																																					
EQ5D-5L (VAS)	64,1±19,7 [60,1-68,1]	65,3±19,9 [60,7-69,9]	NR																																																					
PAP systolique	-5,5±9,3mmHg																																																							
PAP diastolique	-4,6±6,2mmHg																																																							
PAP moyenne	-5±7,3mmHg																																																							
QOL	Etat basal	12M	Δ																																																					
KCCQ ³⁶ (OSS)	47±24 (n=227)	60,5±24 (n=175)	12,7±1,6 (n=175)																																																					
KCCQ (CSS)	51,2±24,8	62,4±24	10,1±1,6																																																					
PHQ-9 ³⁷	8,7±5,9 (n=225)	6,3±5,1 (n=175)	-2,1±0,4																																																					
EQ5D-5L ³⁸ (VAS)	54,4±20,7 (n=227)	61,1±21,1 (n=174)	6,1±1,6																																																					
<p>Commentaire</p> <p>Etude observationnelle simple bras de pratique courante aux Etats-Unis portant sur 1200 patients suivis 1 an et présentée à titre exploratoire. Les raisons d'échec d'implantation des 14 patients (1,1%) ne sont pas précisées. Les patients étant pris comme leur propre témoin pour l'évaluation de l'efficacité, il existe un risque de biais d'information (mémorisation) concernant les événements avant l'inclusion. Il existe également un effet Hawthorn³⁹pouvant entraîner une surestimation de l'efficacité de l'intervention. De plus, la censure n'est pas prise en compte, les patients décédés ne comptent pas dans l'analyse avant-après.</p>	<p>Résultats intermédiaires portant sur 100 patients anglais à valeur exploratoire. Trois patients (2,9%) n'ont pas été implantés pour les raisons suivantes : hémoptysie, contraintes anatomiques de l'artère pulmonaire et accès veineux impossible au niveau des 2 veines fémorales.</p>	<p>Etude observationnelle réalisée en Europe portant sur 234 patients suivis 1 an à valeur exploratoire. Deux patients (0,8%) n'ont pas été implantés pour les raisons suivantes : hémoptysie, classe NYHA II à l'implantation. Cette étude est informative sur l'observance des médecins concernant l'analyse des données de PAP et la qualité de vie des patients. Les limites principales sont les suivantes : risque de biais d'informations liée à une identification incomplète des événements 1 an avant implantation, régression vers la moyenne et biais de sélection des patients sur la compréhension du système CARDIOMEMS. D'autre part, les effectifs des données d'observance des patients ne sont pas précisés et les variations absolues des pressions artérielles pulmonaires présentent des écart-types élevés témoignant d'une grande variabilité. Selon les auteurs, cette étude est considérée comme le point de départ d'une étude randomisée en vue d'évaluer l'efficacité de CARDIOMEMS.</p>																																																						

³⁶ KCCQ : Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire ->auto-questionnaire spécifique de l'IC congestive et constitué de 23 questions pouvant être agrégées en 2 scores (OSS overall summary score et CSS clinical summary score). Cinq domaines sont explorés : limitation physique, symptômes, qualité de vie, interaction sociale et auto-efficacité. Score total =100 points. Score haut positif.

³⁷ PHQ9 : Patient health questionnaire->mesure la sévérité de la dépression, constitué de 9 items, chacun évalué sur une échelle de 0 à 3. Il explore les 2 signes cardinaux de la dépression, les cognitions et les symptômes physiques. Score total =27. Seuils : 0-4 : absence de dépression ; 5-9 : dépression légère ;10-14 : dépression modérée ; 15-27 : dépression modérément sévère à sévère

³⁸ EQ5D-5L VAS : échelle visuelle analogique graduée de 0 à 100 (0 pire état de santé et 100 meilleur état de santé) du questionnaire européen générique.

³⁹ Les résultats d'une expérience ne sont pas dus aux facteurs expérimentaux mais au fait que les sujets ont conscience de participer à une expérience dans laquelle ils sont testés, ce qui se traduit généralement par une plus grande motivation.

Etude COAST-rapport intermédiaire portant sur les 50 patients français :

En France le premier patient a été inclus le 23 mai 2018. Les inclusions sont toujours en cours (objectif d'inclusion : 105 patients). Les résultats rapportés ci-dessous concernent les 50 premiers patients implantés suivis 6 mois dans 7 centres : Montpellier (CHU), Marseille (Hôpital Nord), Lille (CHRU Lille), Grenoble (CHRU Albert Michalon), Nantes (Hôpital privé du confluent), Caen (CHRU Hôpital de la Côte de Nacre) et Rennes (CHRU Hôpital de Pontchaillou).

L'âge moyen des patients était de 66,5±13 ans et la majorité étaient des hommes. Tous les patients étaient au stade NYHA III et un tiers des patients avaient une FEVG>40%. L'IMC moyen s'élevait à 28,3 kg/m². Environ la moitié des patient (48%) avaient une cardiomyopathie ischémique et 62% avaient un dispositif cardiaque implantable.

Parmi les 50 patients implantés, 49 patients étaient suivis à 1 mois (1 perdu de vue) et 45 à 6 mois (4 décès et 1 retrait de patient de l'étude par l'investigateur).

Les résultats inhérents au critère principal d'efficacité sont décrits dans le tableau suivant :

	6 mois avant l'implantation	6 mois après l'implantation	HR IC95%
Hospitalisations pour IC, n	60 (2,39)	23 (0,97)	0,41* [NR]

***Réduction du Risque Relatif : 59%**

Les taux d'absence de DSRC et d'échec du capteur s'élèvent à 100%.

Les valeurs de PAP systoliques, diastoliques, et moyennes à l'état basal et à 6 mois de suivi pour les 50 patients sont présentées ci-dessous :

	Etat basal	6 mois
PAP systolique mmHg	49,7±15	45,5±14
PAP diastolique mmHg	25,5±7,5	23,6±6,9
PAP moyenne mmHg	35,2±10	31,6±10

L'observance quotidienne des 50 patients s'élève à 87,4±20,8% (médiane 97,1% [IQR 85,7-99,5])

***Commentaires :** Il s'agit de résultats intermédiaires de l'étude en cours COAST France en termes de patients inclus et de durée de suivi.*

❖ **Etude observationnelle générée sur bases de données médico-administratives (Abraham et al. 2019)**

L'objectif de cette cohorte historique de patients appariés bénéficiaires de Medicare/Medicaid était de déterminer le lien entre une surveillance ambulatoire hémodynamique et l'incidence d'hospitalisations pour IC à 1 an en pratique clinique aux Etats-Unis.

Les patients inclus dans cette analyse étaient :

- Des cas** : patients bénéficiaires des programmes « fee for service » en continu de Medicare (partie A : hôpital et B : ambulatoire) pour au moins 12 mois avant et après l'implantation d'un capteur de PAP CARDIOMEMS ;
- Des témoins** : patients avec au moins une hospitalisation dans les 12 derniers mois avant la date d'implantation du patient apparié (date d'ancrage).

Les patients ont été appariés par la méthode des scores de propension selon un ratio 1:1. L'appariement des patients sur scores de propension a pris en compte : 5 comorbidités hormis l'IC ischémique (diabète, hypertension, troubles rénaux, troubles pulmonaires et arythmie), les facteurs démographiques et la fréquence/délai des hospitalisations pour IC.

Les critères de jugement correspondaient notamment aux taux d'hospitalisations pour IC et au nombre de jours perdus cumulés en raison d'une hospitalisation pour IC ou d'un décès à 1 an après la date d'ancrage.

Un total de 1087 patients ont été inclus dans les « cas » et appariés à 1087 patients « témoins ». Les caractéristiques des patients étaient similaires en termes d'âge (72.7±10.2ans vs 72.9±10.1ans), de sexe (35.1% de femmes dans chaque groupe) et de comorbidités.

Les principaux résultats après prise en compte du score de propension sont repris comme suit :

	Groupe Traitement N=1087	Groupe Contrôle N=1087	HR	IC95%	p
Taux d'hospitalisations pour IC	0,65	0,88	0,76	[0,65-0,89]	10 ⁻³
Taux de mortalité	0,23	0,30	0,70	[0,59-0,83]	
Jours perdus/patient en raison d'une hospitalisation pour IC ou un décès	50	68,4	0,73	[0,63-0,85]	
Jours perdus/patient en raison d'une hospitalisation toutes causes ou décès	56,9	74,5	0,77	[0,68-0,88]	

Commentaires : Il s'agit d'une étude générée sur bases médico-administratives de recueil rétrospectif avec méthode d'appariement par scores de propension. Des réserves sont émises limitant l'interprétation des résultats au regard de l'indication revendiquée :

- Indications d'implantation de CARDIOMEMS manquantes ;
- Données hémodynamiques et médicamenteuses non renseignées ;
- Difficulté d'établir un lien de causalité entre la surveillance des données de PAP et les résultats observés. Un biais de sélection ne peut être exclu ;
- Effet de la télésurveillance difficilement évaluable en l'absence des données d'observance des patients concernant la lecture des données de PAP et des données d'observance des médecins concernant le suivi des courbes transmises.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Les évènements indésirables rapportés dans l'étude **CHAMPION** et dans les études observationnelles : **PAS-US**, **COAST-UK** et **MEMS HF** au suivi d'1 an sont repris dans les tableaux ci-dessous (les pourcentages décrits correspondent aux taux de patients ayant eu un ou plusieurs évènements indésirables) :

- **Taux de DSRC = évènement indésirable définitivement lié ou possiblement lié au capteur de PAP ou aux systèmes électroniques traité par méthode invasive (hormis un cathétérisme du cœur droit ou traitement médicamenteux en IM) ou ayant causé un décès ou l'explantation du dispositif**

	DSRC		Objectif de performance	p
	Oui*	Non		
CHAMPION N=575	8 (1,4%)	98,6%	80%	<10 ⁻⁴
PAS-US N=1214	5 (0,4%)	99,6%		-
MEMS-HF N=236	4 (1,7%)	98,3% [95,8-100%]		
COAST-UK N=103	2 (1,9%)	98%		

*CHAMPION (évènements observés dans les 6 premiers mois) : 1 échec de largage du système nécessitant un piège pour le retrait du système ; 1 thrombus pulmonaire in situ pendant le cathétérisme suite à l'inflation du ballonnet du cathéter de Swan-Ganz, traité par anticoagulation ; 1 hémoptysie durant l'implantation nécessitant une intubation, une bronchoscopie et une transfusion ; 1 douleur thoracique atypique ; 1 AIT ; 1 embolie artérielle ; 1 exacerbation d'arythmie atriale pendant le cathétérisme. ; 1 choc cardiogénique

PAS-US : non renseignées

MEMS-HF : 1 infection, 1 hémoptysie, 1 déplacement/migration, 1 endocardite

COAST-UK : 2 hospitalisations pour IC liées à 1 dysfonctionnement du SE patient – aucune lecture transmise à l'hôpital

- **Taux d'échec du capteur = dysfonctionnement lié à une absence de lecture de la PAP après exclusion d'une panne des systèmes électroniques externes**

	Echec du capteur		Objectif de performance	p
	Oui*	non		
CHAMPION N=550	0	100%	90%	<10 ⁻⁴
PAS-US N=1200	1 (0,1%)	99,9%		-
MEMS-HF N=234	1 (0,4%)	99,6% [95,8-100%]		
COAST-UK N=100	1 (1%)	99%		

*PAS-US : non renseigné

MEMS-HF : non renseigné

COAST-UK : pour 1 patient, implantation réussie mais aucune lecture possible après résolution du système électronique et patient ultérieurement retiré de l'étude

- **Autres évènements indésirables** colligés à 1 an dans les études susmentionnées-hors PAS-US- sont décrits en suivant :

	CHAMPION N=575 (Partie 1)	MEMS-HF (N=236)	COAST-UK (N=103)
E.I grave lié à la procédure	7 (1,2%) (saignement n=3 hospitalisation liée au traitement anticoagulant n=1, exacerbation d'arythmie atriale pendant le cathétérisme n=1, réaction fébrile n=2)	21* (7,6%) (saignement n=2, décompensation IC n=1, hémoptysie n=2, infection n=4, perforation artère pulmonaire n=1, IR n=3, migration/déplacement n=3, FC anormale n=2, endocardite n=1, pseudo anévrisme n=1, mort subite n=1)	7 (4%) (saignement n=1, hémoptysies n=2, IR n=1, hypotension n=1, œdème pulmonaire n=1, essoufflement n=1)
E.I non grave lié au dispositif ou à la procédure	17 (2,2%) (inconfort et complications au niveau du point de ponction n=7, troubles cardiaques n=4, élévation de créatinine sérique n=1, hémoptysie n=2, dyspnée n=1,	12 (5%) (FAV n=1, saignements n=2, ecchymose n=1, dysfonctionnement du SE patient n=1, échec du capteur de pression n=1, lectures impossibles n=1, capteur non détaché du	9 (7,8%) (décompensation d'IC n=1, thrombus n=1, complication au point de ponction n=1, dysfonctionnement du

	vertiges n=1, perforation vasculaire n=1)	système de délivrance n=1, migration du capteur n=3, thrombus de l'artère fémorale n=1)	capteur n=1, autres n=5)
Décès non liés au dispositif ou à la procédure	50/270 dans le bras traitement dont 40 d'origine cardiaque 64/280 dans le bras contrôle dont 48 d'origine cardiaque	31 (13%) dont 3 d'origine cardiaque possiblement liés à la procédure	10 dont 8 d'origine cardiaque

*21 évènements incluant les 4 DSRC suscités dans MEMS-HF; IR = insuffisance rénale ; FAV= fistule artérioveineuse

Il n'y a pas eu d'autres évènements indésirables liés au dispositif ou à la procédure pendant la partie 2 en ouvert de l'étude CHAMPION, toutefois les effectifs étaient limités à long terme.

Les évènements indésirables rapportés à 6 mois pour les 50 premiers patients français dans l'étude **COAST FR** sont décrits ci-dessous:

COAST FR (N=50)	
E.I grave lié à la procédure	3 (6%) (décompensation d'IC n=1, fièvre n=1 et recalibration du capteur n=1)
E.I non grave lié au dispositif ou à la procédure	5 (10%) (capteur non détaché du système de délivrance n=2, hyperkaliémie n=1, douleur à la poitrine non cardiaque n=1, migration du capteur n=1)
Décès non liés au dispositif ou à la procédure	4 dont 3 d'origine cardiaque et 1 de cause inconnue

4.1.1.3.2. MATÉRIOVIGILANCE

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur concernent la période du 15 juillet 2014 au 31 juillet 2019 en France, en Europe (hors France) et dans le Monde (hors Europe). Les évènements de matériovigilance relatifs aux systèmes électroniques hospitaliers et patients sont rapportés aux nombres de lectures réalisées et issues de Merlin.net.

- Capteur CM 2000 :

	France	Europe	Monde
Evènements de matériovigilance			
Mesures inexactes	-	11	545
Problème de formes d'ondes (amortissement)	-	1	66
Saignements	-	9	52
Décès	-	1	44
Problème patient ^a	-	9	31
Problème de signal (perte, incorrect, intermittent) / Problème avec le signal d'acquisition	1	5	34
Procédure abandonnée	-	2	24
Moyeu séparé du cathéter	-	2	16
Migration (mouvements inattendus, délogé/déplacé)	-	5	16
Difficulté de déploiement	-	1	12
Hospitalisation	-	1	10
Mouvements avec le cathéter de déploiement		-	9
Facteurs patient	-	-	9 ^b
Embolies	-	-	8
Difficulté à l'insertion	-	-	6
Problème de calibration	-	-	6
Perforation (cardiaque ou non)	-	1	6
Hémoptysie	-	-	5
Réaction allergique	-	1	5

	France	Europe	Monde
Retrait/échec avancé	-	1	5
Tissus endommagés	-	-	4
Infection (myocardique ou non)	-	3	4
Bloc cardiaque	-	-	3
Erreur traitement médical	-	-	3
Arrêt cardiaque	-	-	3
Dyspnée	-	-	3
Inconfort	-	-	3
Insuffisance rénale	-	2	-
Evènement cardiopulmonaire	-	-	2
Sonde délogée	-	-	2
Capteur collé au guide	-	-	2
Insuffisance cardiaque gauche	-	-	2
Erreur d'utilisation	-	-	2
Syncope			2
Préoccupation des utilisateurs ^c	-	-	2
Effusion pleurale	-	-	2
Hypotension	-	-	2
Hématome épidural	-	-	2
Douleur/sensibilité	-	-	2
Anévrisme/pseudo-anévrisme	-	1	2
Erreur de l'utilisateur	-	1 ^d	-
Usure ^e	-	-	1
Echec d'insertion	-	-	1
Echec de rétractation	-	-	1
Problème non spécifié	-	-	1
Problème à l'opération	-	1 ^f	1 ^g
Choc cardiogénique	-	-	1
AVC	-	-	1
Problème de diagnostic	-	-	1
Courbure	-	-	1
Endocardite	-	-	1
Hémolyse	-	-	1
Complication chirurgicale	-	-	1
Œdème pulmonaire	1	1	1
Problème avec le résultat patient ^h	-	-	1
Difficulté au retrait	-	-	1
Ischémie cardiaque	-	-	1
Incident vasovagal	-	-	1
Tachycardie ventriculaire	1	2	1
Fibrillation ventriculaire	-	1	-
Fibrillation auriculaire	1 ⁱ	-	-
Retrait électif	-	-	1
Thrombose	-	-	1

^a Problème patient : selon le demandeur, il s'agit de toute complication déclarée par le patient tel qu'une tête légère, de la fatigue, un hématome, une formation de caillot, une déshydratation (etc.) ne pouvant être classée dans les autres catégories d'évènements.

^b Facteur patient : difficulté rencontrée par le médecin implanteur vis-à-vis de l'anatomie des patients (anatomie tortueuse, artère trop large...)

^c Préoccupation des utilisateurs : verbalisation de la part des praticiens d'un doute concernant la précision des mesures du capteur

^d Erreur de l'utilisateur : selon le demandeur, il s'agit d'une utilisation du capteur non conforme aux recommandations de la notice d'utilisation.

^e Usure : expression du médecin implanteur d'un ressenti vis-à-vis du cathéter : une inquiétude quant à la netteté et à la rigidité de l'extrémité du cathéter

^f Sonde d'un défibrillateur délogée nécessitant une intervention chirurgicale

^g Problème lors de l'opération, le patient ayant une toux et une hémoptysie

^h Problème avec le résultat patient : douleur thoracique exprimée par le patient quelques heures après l'opération, le médecin a déterminé que la douleur n'était probablement pas due au capteur, le patient est sorti de l'hôpital par la suite après disparition de la douleur

ⁱ non liée à la procédure ou au DM

Systeme électronique patient i3 CM1100 : Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur ne rapportent la survenue d'aucun évènement indésirable impliquant le système électronique patient en France.

	Europe	Monde
Evènements de matériovigilance		
Messages d'erreur	69	778
Dommages	2	14
Erreurs de démarrage	-	10
Signal intermittent	1	8
Brûlé, carbonisé, arc	-	8 ^j
Problème de communication	1	5
Arrêt non commandé	1	3
Erreur au démarrage	1	-
Envoi impossible de lecture	-	1
Problème de matériel	-	1
Surchauffe	-	1
Choc électrique	-	1

^j « Brûlé/carbonisé et arc » correspond à des étincelles à l'arrière de l'unité patient dues au câble d'alimentation. Les unités ont été remplacées sans conséquences pour les patients.

Systeme électronique hospitalier CM3000 :

	France	Europe	Monde
Evènements de matériovigilance			
Messages d'erreur ^k	4	5	41
Erreur de démarrage	-	-	15
Problème d'acquisition du signal	-	-	7
Problème de connexion GSM	-	-	6
Problème d'alimentation	-	-	4
Problème d'imprimante	-	1	3
Etiquetage incorrect	-	-	3
Connexion WIFI impossible	-	-	3
Pas de réponse à l'entrée	-	-	2
Problème d'assemblage	-	-	1
Forme d'onde de pression amortie	-	-	1
Problème matériel	-	-	1
Erreur d'utilisation	-	-	1
Brûlé, arqué	-	-	1

^k unités rendues dans le cadre d'un rappel lié à une erreur système nommée « erreur 5 ». Ce message d'erreur est destiné à alerter lorsque le système électronique dépasse une certaine température, ces unités rappelées peuvent délivrer un faux message d'erreur 5 en raison d'un composant incorrectement configuré dans l'électronique de l'appareil.

Au total, les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie, une étude contrôlée randomisée, trois études observationnelles post-commercialisation ainsi qu'une étude cas-témoins avec appariement par scores de propension ont été retenues.

L'ESC positionne CARDIOMEMS en recommandation de grade IIb-B, à partir des résultats de l'étude CHAMPION dont les limites sont exposées ci-dessous.

L'étude CHAMPION réalisée aux ETATS-UNIS (n=550), dont les inclusions ont eu lieu entre 2007 et 2009, a comparé la surveillance hémodynamique des patients IC de stade NYHA III indépendamment de leur fraction d'éjection en sus de la prise en charge standard (signes et symptômes caractéristiques de l'IC) par rapport à la prise en charge standard sans recours aux données hémodynamiques. Lors de l'analyse principale prévue au protocole au terme de 6 mois, une réduction statistiquement significative de 28% des hospitalisations pour IC dans le groupe traitement (accès aux données de PAP) a été observée. Lors d'une analyse supplémentaire sur la période totale de randomisation, la réduction du taux d'hospitalisations pour IC est de 33% dans le groupe traitement. Toutefois, ces résultats sont potentiellement biaisés en raison de communications entre le sponsor et l'investigateur soulignées par la FDA concernant la gestion des données de PAP de patients du groupe traitement. Ces résultats doivent donc être interprétés avec précaution au même titre que ceux de l'étude ancillaire réalisée cette fois en l'absence d'intervention du sponsor mais pour laquelle la comparabilité des groupes n'est pas garantie. D'autre part, le manque de pertinence du critère de jugement principal d'intérêt ne prenant pas en compte la mortalité et le manque de transposabilité des résultats au parcours recommandé de prise en charge de l'IC cardiaque en France (cf. guide HAS 2014) constituent les autres principales limites de l'étude.

Les études observationnelles post-commercialisation réalisées aux Etats-Unis (PAS-US), en Europe (MEMS-HF) et au Royaume-Uni (COAST-UK) sont présentées à titre exploratoire en l'absence de groupe contrôle. Les taux d'hospitalisations pour IC 1 an avant et 1 an après l'implantation de CARDIOMEMS sont à interpréter au regard des biais inhérents aux comparaisons « avant-après ». Dans ces études, les variations absolues des PAP montrent une dispersion élevée témoignant d'une variabilité inter et/ou intra-individuelle. Les résultats des patients français issus du registre COAST sont difficilement interprétables compte tenu de leur caractère parcellaire.

Concernant l'étude cas-témoins d'Abraham et al. 2019, aucune interprétation des résultats au regard de l'indication revendiquée ne peut être faite en raison de l'absence de caractéristiques cliniques initiales inhérente aux études sur bases de données.

En matière de sécurité, pour l'ensemble des études, les taux d'absence de DSRC et les taux d'absence d'échec du capteur ont atteint les objectifs de performance prédéfinis. Parmi les DSRC rapportés dans l'étude CHAMPION, on note une hémoptysie durant la procédure d'implantation nécessitant une intubation, une bronchoscopie et une transfusion ainsi qu'un thrombus pulmonaire in situ pendant l'inflation du ballon du cathéter d'artère pulmonaire. Néanmoins, des évènements indésirables graves liés à la procédure ont également été recensés et restent notables au regard de leur incidence

comprise entre 1,2% (CHAMPION) et 7,6% (MEMS-HF). Des complications vasculaires au niveau des accès fémoraux étaient également rapportées. Les évènements de matériovigilance relatifs au capteur, font état principalement de mesures inexactes, de problèmes de forme d'ondes, de difficultés d'implantation (procédure abandonnée, difficultés de déploiement, moyeu séparé du cathéter), de migrations, de saignements, d'hospitalisations et de décès.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

La stratégie thérapeutique recommandée par la HAS en 2015⁶ pour la prise en charge du patient insuffisant cardiaque en post-hospitalisation fait appel à l'expertise et à des compétences médicales, paramédicales et sociales. Elle repose sur une approche pluridisciplinaire et pluriprofessionnelle, concertée et coordonnée. Les composantes de ces programmes multifacettes doivent associer une préparation de la sortie par l'équipe hospitalière, un relais hôpital-ville et un suivi du patient de retour à domicile.

Le suivi du patient de retour à domicile nécessite un suivi commun par le médecin traitant et le cardiologue. Ce binôme définit, en fonction des risques prioritaires des patients, l'intensité du suivi, la stratégie thérapeutique, les modalités de surveillance et d'alerte. Ils prennent en compte l'avis des autres membres de l'équipe pluriprofessionnelle ainsi que celui du patient.

Le suivi médical peut être complété par différentes modalités de suivi intensif avec notamment des visites à domicile d'un infirmier, un suivi structuré par téléphone ou une télésurveillance, Le niveau de certitude sur le bénéfice attendu reste de niveau variable selon les types d'interventions. Les modalités et les indications des programmes de télésurveillance (médicale ou non médicale) restent dans ce contexte un champ à valider.

Dans tous les cas, le suivi du patient de retour à domicile doit être spécifique et coordonné. Il doit débuter moins de 7 jours après la sortie (visite ou consultation du médecin traitant) avec une durée de suivi variable comprise entre 2 à 6 mois, renouvelable, selon la situation des patients. Il comprend :

- L'optimisation du traitement de l'insuffisance cardiaque ;
- Une surveillance clinique et biologique adaptée associée à une réévaluation régulière par le cardiologue. Le dosage d'un peptide natriurétique (BNP) peut être effectué fréquemment pour adapter le traitement des patients IC ;
- L'organisation d'un accès rapide aux avis et aux soins ;
- La poursuite de l'éducation thérapeutique du patient avec comme compétence de sécurité à acquérir en priorité par le patient l'identification de ses propres symptômes d'aggravation de l'insuffisance cardiaque et le suivi régulier/quotidien de son poids ;
- Une activité physique régulière et adaptée ;
- Une mise à jour du volet de synthèse médicale (VSM) transmis en cas d'hospitalisation.

Au regard des limites des données cliniques disponibles, des données de sécurité susmentionnées et compte tenu :

- *Du taux de patients ayant un cathétérisme du cœur droit (12 French) avec échec d'implantation du capteur CARDIOMEMS (entre 1% et 4,4% dans les études) dans un contexte où les patients concernés sont IC au stade fonctionnel NYHA III et exposés à des risques préexistants avec des dispositifs intracardiaques déjà implantés (défibrillateur cardiaque automatique, stimulateur de resynchronisation atriobiventriculaire)*

- De l'absence de données de tolérance à long terme appréciant le risque de thromboses ou d'endocardites infectieuses
- De l'absence d'étude comparant la télésurveillance hémodynamique à une mesure quotidienne du poids et du dosage de BNP dans les 2 groupes
- De l'absence de corrélation directe entre degré d'insuffisance cardiaque et pressions pulmonaires, dont les variations reflètent celles de la volémie mais aussi celles du débit cardiaque (une baisse du débit cardiaque sans variation de la volémie peut ne pas être associée à une augmentation des pressions pulmonaires)

La Commission estime que la place de CARDIOMEMS dans la stratégie thérapeutique de l'IC ne peut être établie.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DU PRODUIT

Les données cliniques disponibles ne permettent pas d'établir l'intérêt de CARDIOMEMS dans l'indication revendiquée.

04.2. INTÉRÊT DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITÉ DE LA PATHOLOGIE

L'insuffisance cardiaque consiste en une incapacité du muscle cardiaque à assurer un débit de sang suffisant pour couvrir les besoins du corps en oxygène, d'abord en cas d'effort puis au repos.

L'insuffisance cardiaque est un syndrome clinique caractérisé par des symptômes (dyspnée, fatigue) et des signes caractéristiques de l'IC (tachycardie, polypnée, râles crépitants pulmonaires, épanchement pleural, turgescence jugulaire, œdèmes périphériques, hépatomégalie) et une anomalie cardiaque structurelle et fonctionnelle objectivée au repos^{5,7}.

La sévérité de l'IC est appréciée par le stade fonctionnel de la Classification de la New York Heart Association (NYHA). Le stade NYHA III correspond à une réduction marquée de l'activité physique : à l'aise au repos, mais une activité physique moindre qu'à l'accoutumée provoque des symptômes et des signes objectifs de dysfonction cardiaque⁵.

L'évolution de la maladie est marquée par des épisodes de décompensation aiguë responsables d'hospitalisations fréquentes chez les personnes âgées. Cette pathologie représente la principale cause d'hospitalisation des sujets après 65 ans dans les pays occidentaux⁴⁰.

La période qui suit une hospitalisation pour insuffisance cardiaque est associée à un sur risque de décès à court et à moyen terme et à un risque majoré de réhospitalisation. Ainsi, la fréquence des décès précoces (dans les 30 à 60 jours suivant l'hospitalisation) est multipliée par 6, les décès à court et à moyen terme (à 6 mois et à 2 ans) par 2, et le risque de réadmissions pour IC dans les deux ans double⁴¹.

⁴⁰ Tuppin P, Cuerq A, de Peretti C, Fagot-Campagna A, Danchin N, Juillière Y, *et al.* First hospitalization for heart failure in France in 2009: Patient characteristics and 30-day follow-up. Archives of Cardiovascular Diseases Volume 106, Issue 11, November 2013, Pages 570-585.

⁴¹ Sridharan L, Klein L. Prognostic factors in patients hospitalized for heart failure. Curr Heart Fail Rep 2013;10(4):380-6.

Malgré une réduction significative de la mortalité en France entre 2000 et 2010, l'IC reste la 3ème cause de mortalité cardiovasculaire derrière les accidents vasculaires cérébraux et les infarctus du myocarde, avec près de 24 000 décès recensés en cause initiale en 2010⁴².

L'insuffisance cardiaque chronique évoluée est une pathologie grave et handicapante, engageant le pronostic vital.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Selon l'étude de Feldman *et al.*⁴³, basée sur les données de la caisse nationale de l'assurance maladie et visant à évaluer la consommation de soins et la cause de décès de patients antérieurement diagnostiqués d'une IC, environ 500 000 patients étaient pris en charge pour IC entre 2011 et 2014, soit 1,4% de la population source (régime général et bénéficiaires de la section locale mutualiste). Environ 86% (429 853 patients) étaient toujours en vie fin 2015 (âge médian : 79 ans IQR [68-86]). Parmi ces derniers, au moins un recours annuel auprès du généraliste était observé pour 95% d'entre eux (médiane=8 IQR [5-13] consultations); cardiologue 42% (médiane=2 IQR [1-3] consultations) et infirmier 78% (médiane=16 IQR [4-100] consultations). Parmi les 500 000 patients avec IC en France, 17% d'entre eux avaient présenté une hospitalisation pour IC en 2014 soit 85 000 patients. Les patients IC au stade NYHA III représentent habituellement 20% de ces patients⁴⁴.

04.2.3. IMPACT

La surveillance de l'IC est assurée par le médecin traitant et le cardiologue du patient. L'information et l'éducation thérapeutique du patient sont complémentaires de ce suivi médical. Cela doit permettre aux patients d'acquérir les compétences nécessaires à l'autosurveillance de leurs symptômes, pour adapter le traitement en cas d'alerte (exemple : une prise de poids de 2-3kg sur quelques jours). De ce fait, le système CARDIOMEMS répond à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DE SANTÉ PUBLIQUE

L'intérêt thérapeutique de CARDIOMEMS ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu du dispositif CARDIOMEMS est insuffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

⁴² Gabet A, Juillière Y, Lamarche-Vadel A, Vernay M, Olié V. National trends in rate of patients hospitalized for heart failure and heart failure mortality in France, 2000-2012. *Eur J Heart Fail.* 2015 Jun;17(6):583-90.

⁴³ Feldman F S, Lesuffleur T, Olié V, Gastaldi-Ménager C, Juillière Y, Tuppin P. French annual national observational study of 2015 outpatient and inpatient healthcare utilization by approximately half a million patients with previous heart failure diagnosis. *Archives of Cardiovascular Diseases* Volume 114, Issue 1, January 2021, Pages 17-32.

⁴⁴ Juillière Y, Jourdain P, Suty-Selton C, Béard T, Berder V, Maître B *et al.* Therapeutic patient education and all-cause mortality in patients with chronic heart failure: A propensity analysis. *October 2012 International Journal of Cardiology* 168 (2013) 388–395.

ANNEXE I Données cliniques

<p>Références</p>	<p><u>Etude contrôlée randomisée CHAMPION</u></p> <p>Philip B Adamson, William T Abraham, Mark Aaron, Juan M Aranda Jr, Robert C Bourge, Andrew Smith, <i>et al.</i> CHAMPION trial rationale and design: the long-term safety and clinical efficacy of a wireless pulmonary artery pressure monitoring system. <i>J Card Fail</i> 2011 Jan;17(1):3-10</p> <p>William T Abraham, Philip B Adamson, Robert C Bourge, Mark F Aaron, Maria Rosa Costanzo, Lynne W Stevenson <i>et al.</i> Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. <i>Lancet</i>. 2011 Feb 19;377(9766):658-66</p> <p>Philip B Adamson, William T Abraham, Robert C Bourge, Maria Rosa Costanzo, Ayesha Hasan, Chethan Yadav, <i>et al.</i> Wireless pulmonary artery pressure monitoring guides management to reduce decompensation in heart failure with preserved ejection fraction. <i>Circ Heart Fail</i>. 2014 Nov;7(6):935-44</p> <p>William T Abraham, Lynne W Stevenson, Robert C Bourge, Jo Ann Lindenfeld, Jordan G Bauman, Philip B Adamson, <i>et al.</i> Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. <i>Lancet</i>. 2016 Jan 30;387(10017):453-61</p> <p>Protocole N° CM-06-04-version 1.7-du 24 avril 2008 et rapport final IDEG060187</p>
<p>Type de l'étude</p>	<p>Etude prospective, multicentrique (64 centres), contrôlée, randomisée, de supériorité, en simple aveugle</p>
<p>Date et durée de l'étude</p>	<p>Inclusion entre le 6 septembre 2007 et le 7 octobre 2009</p> <p>Durée totale de suivi : 3 ans (suivis prévisionnels à 1, 3, 6 mois et tous les 6 mois jusqu'à 36 mois)</p> <p>Fin de la période de randomisation : 08/2010</p> <p>Fin de la période en ouvert : 30/04/2012</p>
<p>Objectif de l'étude</p>	<p>Montrer la supériorité de la surveillance quotidienne de la pression artérielle pulmonaire par le capteur CARDIOMEMS comparativement à la prise en charge standard de l'insuffisance cardiaque en termes d'efficacité et de sécurité à 6 mois</p>
<p>METHODE</p>	
<p>Critères de sélection</p>	<p><u>Principaux critères d'inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients ≥ 18 ans - Ayant une IC au stade fonctionnel III NYHA (modéré) depuis au moins 3 mois indépendamment de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (préservée ou réduite) - Si FEVG <40% : traitement par β-bloquant depuis 3 mois et par IEC (ou ARA2) depuis 1 mois sauf contre-indications - Ayant au moins une hospitalisation liée à une décompensation cardiaque dans l'année précédant l'inclusion - Ayant un traitement médical optimal selon les recommandations nationales - IMC ≤ 35 kg/m². Si IMC>35 kg/m² et le tour de poitrine >52 inches et <65 inches, la distance entre la peau du dos du sujet et la branche de l'artère pulmonaire cible devait être < 10cm et confirmée par angiographie pendant le cathétérisme avant implantation du capteur. - Diamètre de l'artère pulmonaire compris entre 7 et 15mm <p><u>Principaux critères de non-inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Infection active - Antécédents d'embolies pulmonaires récurrentes ou de thromboses veineuses profondes - Incapacité à tolérer un cathétérisme du cœur droit selon l'investigateur - Implantation d'un dispositif implantable de resynchronisation cardiaque dans les 3 mois avant l'inclusion - Insuffisance rénale chronique ou débit de filtration glomérulaire < 25 mL/min - Evènement cardiaque majeur (AVC, IDM...) dans les 2 mois précédents la visite de screening - Pathologie cardiaque congénitale ou valves mécaniques du cœur droit

	<ul style="list-style-type: none"> - Transplantation cardiaque dans les 6 mois précédents la visite de screening - Troubles de la coagulation - Les patients non inclus ont été suivis 30 jours pour la sécurité. 																								
Cadre et lieu de l'étude	<p>Etude réalisée dans 64 centres aux Etats-Unis Implantation réalisée sous anesthésie locale. Les patients sont restés sous observation à l'hôpital la nuit suivant l'implantation de CARDIOMEMS. Visites de suivi associant : un examen physique dont le poids, une évaluation du stade NYHA, le recueil des difficultés en lien avec le dispositif, la qualité de vie via le questionnaire MLHFQ et la revue du traitement médicamenteux. Les EI étaient colligés en continue.</p>																								
Produits étudiés	<p>Tous les patients ont été implantés avec CARDIOMEMS et randomisés (1 :1) avant la sortie de l'hôpital soit dans le groupe CARDIOMEMS soit dans le groupe contrôle :</p> <p>Groupe CARDIOMEMS (accès aux données de PAP) : Surveillance hémodynamique des données de PAP issues de CARDIOMEMS en plus de la prise en charge standard de l'IC (ACC/AHA2005). Selon le protocole, les investigateurs se sont basés sur des recommandations standardisées définies <i>a priori</i> pour la gestion des paramètres hémodynamiques. :</p> <p>-> Euvolémie (patients ayant des symptômes minimes de congestion cardiaque et de faible perfusion) Valeurs cibles de PAP « euvolémiques » prédéfinies comme suit : PAP systolique : 15-35mmHg PAP diastolique : 8-20mmHg PAP moyenne : 10-25mmHg Les seuils (mmHg) pouvaient être ajustés spécifiquement pour chaque patient.</p> <p>-> Hypervolémie (symptômes de congestion cardiaque et tendance quotidienne et hebdomadaire d'élévation des données de PAP en dehors des seuils de PAP prédéfinis) Recommandations thérapeutiques= i) Ajouter ou augmenter les diurétiques, ii) ajouter ou augmenter les dérivés nitrés, iii) rééducation des patients sur les apports sodés et hydriques. En cas de signes ou de symptômes d'hypoperfusion en sus de l'hypervolémie, une hospitalisation devait être envisagée en cas de nécessité d'administration de traitements IV et de surveillance télémétrique.</p> <p>-> Hypovolémie (faible perfusion en l'absence de signes ou de symptômes de congestion cardiaque et tendance quotidienne et hebdomadaire de diminution des données de PAP en dehors des seuils prédéfinis) Recommandations thérapeutiques= i) Diminuer ou interrompre les diurétiques et ajustement des apports sodés et hydriques ii) En cas d'hypotension orthostatique, maintenir ou diminuer les vasodilatateurs et/ou dérivés nitrés oraux notamment en cas d'hypotension en position assise ou couchée iii) En cas de signes ou symptômes de faible perfusion en sus de l'hypovolémie : une hospitalisation devait être envisagée en cas de nécessité d'administration de traitements IV et de surveillance télémétrique</p> <p>Recommandations sur la fréquence de lecture des mesures de PAP :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Statut volémique</th> <th>1 fois par semaine</th> <th>2-3 fois par semaine jusqu'à l'euvolémie</th> <th>2-3 fois par semaine jusqu'à stabilisation des pressions</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Euvolémique</td> <td>x</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hypervolémique</td> <td></td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hypovolémique</td> <td></td> <td>x</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Modifications médicamenteuses</td> <td></td> <td></td> <td>x</td> </tr> <tr> <td>Déviations significatives des tendances</td> <td></td> <td></td> <td>x</td> </tr> </tbody> </table> <p>Des alertes étaient programmables en cas de dépassement de ces seuils. Les lectures des courbes de PAP étaient réalisées une fois par semaine ou plus fréquemment si des changements thérapeutiques avaient lieu. Selon le protocole, les plages de PAP en plus des signes, des symptômes, du poids quotidien ou de l'examen physique servaient à déterminer la conduite à tenir médicamenteuse.</p> <p>Groupe contrôle (sans accès aux données de PAP) : Prise en charge standard de l'IC (ACC/AHA2005) non influencé par les données hémodynamiques (l'investigateur n'avait pas connaissance des données hémodynamiques télétransmises).</p>	Statut volémique	1 fois par semaine	2-3 fois par semaine jusqu'à l'euvolémie	2-3 fois par semaine jusqu'à stabilisation des pressions	Euvolémique	x			Hypervolémique		x		Hypovolémique		x		Modifications médicamenteuses			x	Déviations significatives des tendances			x
Statut volémique	1 fois par semaine	2-3 fois par semaine jusqu'à l'euvolémie	2-3 fois par semaine jusqu'à stabilisation des pressions																						
Euvolémique	x																								
Hypervolémique		x																							
Hypovolémique		x																							
Modifications médicamenteuses			x																						
Déviations significatives des tendances			x																						

	<p>Les patients initialement sous warfarine ont poursuivi leur traitement en post-implantation. Les patients n'ayant pas de traitement initial par AVK ont été traités par bithérapie antiagrégante plaquettaire (aspirine 81mg ou 325mg/j + clopidogrel 75mg/j <i>per os</i>) pendant 1 mois après l'implantation suivie d'une monothérapie par aspirine. Avant la sortie de l'hôpital les patients ont été formés à l'utilisation du système électronique patient pour le recueil des courbes de PAP à domicile.</p>
Co-critères de jugement principaux	<p>Co-critères de jugement principaux avec <u>contrôle de l'inflation du risque alpha</u> :</p> <p>Efficacité : Taux d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque évalués à 6 mois (CEC : comité d'évaluation clinique indépendant)</p> <p>Sécurité : Deux co-critères sont prévus : le taux d'absence de complications liées au dispositif ou aux systèmes électroniques (DSRC : device or system-related complications) et le taux d'absence d'échecs du capteur. De plus, les événements indésirables graves et les hospitalisations ont été adjudiqués par un comité indépendant (DSMB : data safety monitoring board)</p>
Critères de jugement secondaires hiérarchisés et exploratoires	<p>Les critères de jugement secondaires définis a priori étaient évalués séquentiellement au sein d'une hiérarchie en suivant l'ordre suivant :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Variation de la pression artérielle pulmonaire à 6 mois par rapport à l'état basal objectivée par une analyse de l'aire sous la courbe 2. Incidence des patients hospitalisés pour IC à 6 mois 3. Nombre de jours en vie à l'extérieur de l'hôpital à 6 mois 4. Variation de la qualité de vie spécifique de l'IC évaluée à 6 mois par rapport à l'état basal via le questionnaire Minnesota Living With Fear Failure Questionnaire (MLHFQ) <p>Critère de jugement secondaire non hiérarchisé : Survie évaluée par des courbes de Kaplan Meier</p>
Taille de l'échantillon	<p><u>Pour l'hypothèse d'efficacité :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Modèle de régression binomiale négative - Taux d'hospitalisation pour IC estimé à 54% dans le groupe traitement et 85% dans le groupe contrôle - Risque α final = 0,048 - Puissance = 90% <p>->n=496 patients (248 par groupe), 550 sujets inclus pour la prise en compte d'un taux d'attrition</p> <p><u>Pour les deux hypothèses de sécurité :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Test exact pour les proportions binomiales - Risque α final = 0,048 [IC95,2%] - Puissance = 90% 1) hypothèse d'une absence de complications liées au dispositif ou aux systèmes électroniques à 6 mois, seuil $\geq 80\%$ -> n=306 2) hypothèse d'une absence d'échec de prise de pression à 6 mois : seuil $\geq 90\%$, -> n=305 <p>Nombre de sujets nécessaires fondé sur le CJP d'efficacité (n=550)</p>
Méthode de randomisation	<p>Randomisation centrale électronique 1 :1 par blocs de 4, stratification par centres. Pour maintenir l'aveugle, tous les patients devaient prendre la mesure de leur PAP quotidiennement quel que soit le groupe alloué. Les investigateurs étaient en ouvert et suivaient des scripts de communication lors des appels téléphoniques et de manière équilibrée dans les 2 groupes concernant les changements médicamenteux. L'aveugle a été maintenu jusqu'à l'analyse à 6 mois des données de l'ensemble des patients de l'étude.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Variation continues : moyenne, écart-type, médiane et IQR Variation catégorielles : effectifs, pourcentages</p> <p><u>Populations d'analyses :</u></p> <p><i>ITT</i> : Analyse du critère de jugement principal d'efficacité et critères de jugement secondaires hiérarchisés</p> <p><i>Per Protocol</i> : Analyse du critère de jugement principal d'efficacité</p> <p><i>Population Safety</i> : Tous les sujets ayant reçu l'implantation du capteur ou une tentative d'implantation-évaluation des co-critères de jugement de sécurité</p> <p><u>Méthode d'analyse des critères de jugement :</u></p>

Analyse des critères de jugement principaux réalisée au terme du suivi à 6 mois du dernier patient inclus :

- Critère d'efficacité : comparaison entre les 2 groupes à l'aide d'un modèle de régression binomiale négative
- Co-critères de sécurité : Test exact des proportions binomiales ($H1 : P(\text{absence de DSRC à 6M}) \geq 80\%$ et $H1 : P(\text{absence d'échec du capteur de pression}) \geq 90\%$)

Les méthodes statistiques pour l'évaluation des 4 critères de jugement secondaires hiérarchisés sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Critères de jugement 2 ^{es}	Méthode statistique
Variation de la PAP 6M-état basal (aire sous la courbe)	Analyse de covariance avec pression à l'état basal comme covariable
Incidence des patients hospitalisés pour IC à 6 mois	Test exact de Fisher
Nombre de jours en vie à l'extérieur de l'hôpital à 6M	Test de sommes des rangs de Wilcoxon
Variation MLHFQ évaluée à 6M-état basal	Test-t de Student

Contrôle de l'inflation du risque alpha

Gestion de l'inflation du risque α lié à la multiplicité des tests par la méthode de O'Brien-Flemming (analyse intermédiaire réalisée après que 50% des patients aient complété 6 mois de suivi (n=275) : seuil de significativité pour chaque critère intermédiaire d'efficacité et de sécurité $\alpha = 0,005$ et seuil de significativité pour chaque critère final d'efficacité et de sécurité $\alpha = 0,048$)

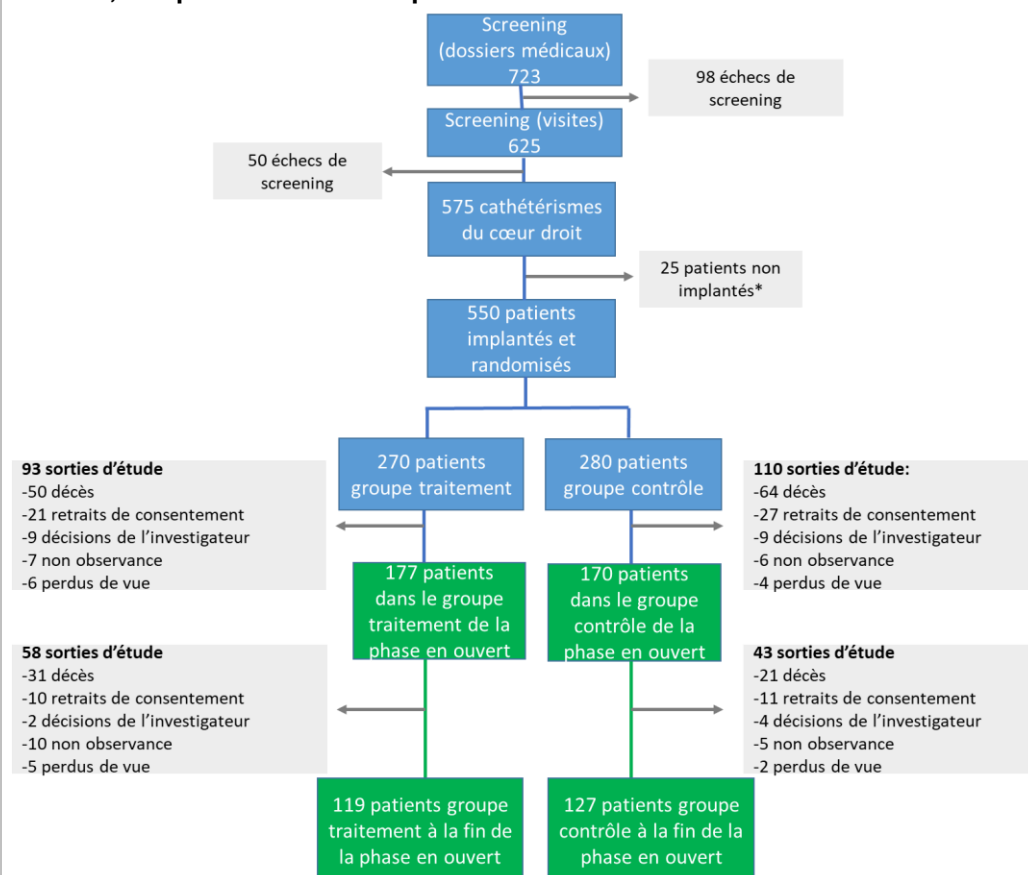
Quatre critères de jugement secondaires analysés séquentiellement avec conclusion d'une démonstration de l'effet pour tous les premiers critères statistiquement significatifs au seuil de 5% jusqu'au premier critère non significatif.

A noter qu'aucun contrôle du risque α n'a été mis en place pour les analyses en sous-groupe ou les critères de jugement secondaires additionnels.

RESULTATS

Au total, 550 patients ont été implantés et randomisés :

Nombre de sujets analysés et durée de suivi



*Dispositifs non déployés (n=19), Dispositifs déployés mais non implantés (N=6 : 2 capteurs non largués et retirés avec succès, 1 tachycardie ventriculaire transitoire, 1 difficulté à maintenir le positionnement du fil-guide liée à une toux chronique, 1 bloc de branche gauche, 1 découverte d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire sur l'angiographie pulmonaire.

Les analyses inhérentes aux critères de jugements principaux étaient rapportées à 6 mois chez 270 patients du groupe CARDIOMEMS et 280 patients du groupe contrôle (populations en ITT)

La partie 1 randomisée (en bleu) a eu lieu jusqu'en août 2010 (18 mois)

La partie 2 en ouvert (en vert) a eu lieu jusqu'en avril 2012

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes

	CARDIOMEMS N=270	Contrôle N=280
Age (années)	61±13	62±13
Hommes	194 (72%)	205 (73%)
IMC (kg/m ²)	31±7	31±7
FEVG (≥40%)	62 (23%)	57 (20%)
Cardiomyopathie ischémique	158 (69%)	174 (62%)
CRT ou CRT-D	91 (34%)	99(35%)
DAI	88 (33%)	98 (35%)
Délai DM-CARDIOMEMS (jours)	868±831	844±733
Comorbidités		
- HTA	207 (77%)	220 (79%)
- Coronaropathie	182 (67%)	2020 (72%)
- Diabète	130 (48%)	139 (50%)
- FA	120 (44%)	135 (48%)
- BPCO	76 (28%)	83 (30%)
- IRC	54(20%)	54 (19%)
Analyses biologiques et hémodynamiques		
Créatininémie (µmol/L)	123,8±44,2	123,8±44,2
DFG (mL/min/1,73m ²)	60±23	62±23
Pression sanguine systolique (mmHg)	121±23	123±21
Pression sanguine diastolique (mmHg)	72±13	72±13
Fréquence cardiaque (bpm)	72±13	73±12
Pression artérielle pulmonaire moyenne (mmHg)	29±10	30±10
Pression artérielle pulmonaire diastolique (mmHg)	18,6±8,5	19,3±8,1
Pression artérielle pulmonaire systolique (mmHg)	44,3±14,2	45,4±15,2
Traitement médicamenteux		
IEC ou ARA2	205 (76%)	222 (79%)
Bêtabloquant	243 (90%)	256 (91%)
Antagoniste de l'aldostérone	117 (43%)	114 (41%)
Diurétique de l'anse	248 (92%)	258 (92%)
Hydralazine	36 (13%)	33 (12%)
Dérivé nitré	64 (24%)	56 (20%)
Diurétiques thiazidiques	50 (18,5%)	53 (18,9%)

Résultats exprimés en moyenne ± ET ou effectif (%)-DCI :Défibrillateurs cardiaques implantables, TRC : stimulateur cardiaque implantable

Résultats inhérents au critère de jugement principal

Résultats inhérents au critère d'efficacité à 6 mois (ITT) :

	Traitement N=270	Contrôle N=280	HR, IC95% p	NNT
Taux d'hospitalisations pour IC à 6 mois	84 (0,32%)	120 (0,44%)	0,72 [0,60 ;0,85] <i>p=2*10⁻⁴</i>	8

Réduction du risque relatif = 28%

Durant la période totale de randomisation, le taux d'hospitalisations pour IC était de 0,46 (182/270) et 0,68 (279/280) dans le groupe traitement vs groupe contrôle (HR =0,67 IC_{95%} [0,55 ;0,8] ; NNT=4)

Résultats inhérents aux co-critères de sécurité à 6 mois (population de sécurité) :

	Non inclus N=25	Traitement N=270	Contrôle N=280	HR, IC95,2% p
Taux de DSRC	2 (8%)	3 (1%)	3 (1%)	Taux d'absence de DSRC 98,6 IC_{95,2%} [97,3-99,4] Borne inférieure ≥seuil 80% p<10⁻⁴
Taux d'échec du capteur	0	0	0	Taux d'absence d'échec du capteur 100 IC_{95,2%} [99,3-100] Borne inférieure ≥seuil 90% p<10⁻⁴

Critères de jugement secondaires hiérarchisés à 6 mois (ITT) et analyse supplémentaire de ces critères à 12M issus du rapport de l'étude CHAMPION et présentés à titre informatif :

	6 Mois			12 mois	
	Traitement N=270	Contrôle N=280	RR, IC95% p	Traitement N=270	Contrôle N=280
Variation moyenne de la PAP 6M-état basal-AUC	-156	+33	NA <i>p=0,008</i>	-201,5 (n=265)	+106,5 (n=272)
Taux de patients hospitalisés pour IC à 6 mois	55 (20%)	80 (29%)	0,71 [0,53 ; 0,96] <i>p=0,03</i>	76 (28%) (n=270)	103 (37%) (n=280)
Nombre de jours en vie à l'extérieur de l'hôpital à 6M	174,4±31,1	172,1±37,8	<i>p=0,02</i>	313,7 (n=270)	307,6 (n=280)
Variation MLHFQ évaluée à 6M-état basal*	45±26	51±25	<i>p=0,02</i>	46,4 (n=155)	50,1 (n=169)

*MLHFQ : Données disponibles pour 465/550 patients à 6 mois. Seul 1% des données (36/9765) étaient imputées.

Au suivi de 12 mois, les données de qualité de vie relatives au score MLHFQ avec imputation des données manquantes par la méthode LOCF sont représentées ci-dessous (Abraham *et al.* 2016) :

	Traitement N=270	Contrôle N=280
Variation MLHFQ évaluée à 12M-état basal	47	56,5

Autres critères de jugement secondaires à valeur exploratoire à 6 mois :

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires hiérarchisés et exploratoires

	Traitement N=270	Contrôle N=280	HR, IC95% P
Taux de survie sans décès ou 1 ^{ère} hospitalisation pour IC	255 (94%)	260 (93%)	0,77 [0,4 ; 1,5]
Taux d'hospitalisations pour IC au suivi de 15 mois*	158	254	0,63 [0,52 ; 0,77]
Durée d'hospitalisation pour IC (js)	2,2±6,8	3,8±11,1	NA
Nombre de changement médicamenteux pour IC	2468 soit 9,1±7,4/patient	1061 soit 3,8±4,5/patient	NA

*Aveugle maintenu au-delà de 6 mois

Les changements médicamenteux concernaient principalement les diurétiques.

Les analyses en sous-groupe sur le critère de jugement principal d'efficacité en fonction de la FEVG sont présentées à titre exploratoire ci-dessous (Adamson *et al.* 2014) : A l'état basal, la répartition des traitements médicamenteux étaient similaires entre les 2 sous-groupes (principalement IEC/ARA2, Bêtabloquant et diurétiques de l'anse)

	Sous-groupe	Traitement N=270	Contrôle N=280	IRR, IC95%
Hospitalisations pour IC à 6 mois (événements/patient-6mois)	FEVG ≥40% FEVGm= 51% N=119	n=62 11 (0,18)	n=57 19 (0,33)	0,54 [0,4 ; 0,7] RRR=46%
	FEVG <40% FEVGm=23% N=430*	n=208 73 (0,36)	n=222 101 (0,47)	0,76 [0,6 ; 0,9] RRR=24%

*La valeur de FEVG n'était pas renseignée pour 1 patient à l'inclusion. Résultats similaires au suivi moyen de 17,6 mois : sous-groupe FEVG ≥40% : IRR=0,5 IC95% [0,35 ; 0,7] et sous-groupe FEVG<40% : IRR=0.74 IC95% [0.63 – 0.89].

Comme pour la population globale de l'essai, le nombre de changement médicamenteux dans ces 2 sous-groupes était plus important dans le groupe traitement vs groupe contrôle. En réponse à une hypervolémie, les changements médicamenteux étaient principalement liés à une titration des diurétiques (70%) et d'hydralazine ou de dérivés nitrés dans 13% des cas.

Autres critères de jugement secondaires additionnels sur la période totale de randomisation non pré-spécifiés au protocole (Abraham *et al.* 2016) :

	Traitement N=270	Contrôle N=280	HR, IC95%
Décès et taux d'hospitalisation pour IC	232 (0,58)	279 (0,68)	0,69 [0,6 ; 0,8]
Décès	50 (19%)	64 (23%)	0,8 [0,55 ; 1,15]

Décès ou première hospitalisation pour IC	121 (45%)	145 (52%)	0,77 [0,6 ;0,98]
Hospitalisations toutes causes	554 (1,38)	672 (1,65)	0,84 [0,75 ;0,95]
Décès et hospitalisations toutes causes	604 (1,51)	736 (1,8)	0,84[0,76 ;0,94]

Résultats de la phase 2 en ouvert (Abraham *et al.* 2016) :

Groupe contrôle	Partie 1 N=280	Partie 2 N=170	HR,IC95%
Taux d'hospitalisations pour IC	279 (0,68)	64 (0,36)	0,52 [0,40 ;0,69]
Décès et taux d'hospitalisation pour IC	343 (0,84)	85 (0,5)	0,61 [0,48 ;0,78]
Décès	64 (23%)	21 (12%)	0,71 [0,43 ;1,17]
Décès ou 1 ^{ère} hospitalisation pour IC	145 (52%)	49 (29%)	0,53 [0,38 ;0,73]
Hospitalisations toutes causes	672 (1,65)	230(1,3)	0,79 [0,67 ;0,92]
Décès et hospitalisations toutes causes	736 (1,8)	251(1,5)	0,85 [0,72 ;0,99]

Groupe traitement	Partie 1 N=270	Partie 2 N=177	HR,IC95%
Taux d'hospitalisations pour IC	182 (0,48)	78 (0,45)	0,93 [0,70 ;1,22]
Décès et taux d'hospitalisation pour IC	232 (0,61)	109 (0,67)	1,09 [0,86 ;1,39]
Décès	50 (19%)	31 (18%)	1,40 [0,89 ;2,23]
Décès ou 1 ^{ère} hospitalisation pour IC	121 (45%)	55 (31%)	0,85 [0,61 ;1,17]
Hospitalisations toutes causes	554 (1,51)	218 (1,32)	0,87 [0,74 ;1,03]
Décès et hospitalisations toutes causes	604 (1,65)	249 (1,61)	0,97 [0,83 ;1,14]

Effets indésirables 15 EI graves ont été rapportés dont 8 liés au dispositif ou au système (DSRC) et 7 liés à la procédure sur les 575 tentatives d'implantation

Commentaires

- Protocole datant d'avril 2008 postérieur à la date de début d'inclusion indiquée dans la publication (2007) - inclusions rétrospectives ? et publication du protocole en 2011
- Randomisation centralisée permettant une randomisation imprévisible
- Analyse intermédiaire pré spécifiée au protocole avec prise en compte de l'inflation du risque alpha (O'Brien Fleming)
- Le critère de jugement principal n'est pas la mortalité totale, cette dernière étant le critère de jugement le plus pertinent cliniquement dans l'insuffisance cardiaque
- Données accessibles au promoteur et aux investigateurs principaux induisant potentiellement un biais de mesure
- Interaction entre le promoteur, les investigateurs principaux et les centres quant à la gestion des données de PAP induisant un biais de suivi
- Difficultés d'établir un lien de causalité entre les décisions de traitement et les données hémodynamiques
- Analyses en sous-groupe (FEVG préservée ≥40% et réduite<40%) prévues au protocole mais non intégrées dans le plan de gestion du risque alpha et donc présentées à titre exploratoire
- Analyse post-hoc évaluant le CJP sur un sous-groupe de patients avec FEVG>50% non présentée
- Critères de jugement secondaires additionnels analysés sur la période complète de randomisation non pré-spécifiés au protocole
- La transposabilité des données américaines aux conditions réelles de prise en charge actuelle de l'insuffisance cardiaque en France est limitée