



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

14 septembre 2010

CONCLUSIONS	
Nom :	TELIGEN 100 DR (modèle F111) + système LATITUDE , défibrillateur cardiaque implantable double chambre
Modèles retenus :	La demande concerne un modèle à connexions conformes aux normes européennes en vigueur (connecteurs DF-4 / IS-1).
Fabricant :	CARDIAC PACEMAKERS INCORPORATED (ETATS-UNIS D'AMÉRIQUE)
Demandeur :	BOSTON SCIENTIFIC SAS France
Données disponibles :	Les données présentées concernent le modèle antérieur de la gamme, TELIGEN 100 DR modèle F110 avec système LATITUDE. Ces données n'ayant pas permis de démontrer l'intérêt spécifique du système LATITUDE associé aux défibrillateurs BOSTON (avis du 13 juillet 2010) la CNEDiMTS avait accordé un service attendu suffisant sans reconnaître d'amélioration du service attendu. Aucune étude propre à TELIGEN 100 DR (modèle F111) n'est fournie dans le dossier. Néanmoins, la Commission ne remet pas en cause l'extrapolation des données acceptées pour le TELIGEN 100 DR modèle F110, au bénéfice de TELIGEN 100 DR (modèle F111) avec système LATITUDE.
Service Attendu (SA) :	Suffisant : en raison de - L'intérêt thérapeutique des défibrillateurs pour la prévention de la mortalité cardiaque dans les indications retenues. - L'intérêt en termes de santé publique des défibrillateurs cardiaques implantables compte tenu de l'absence d'alternative et de la gravité de l'affection.
Indications :	Celles retenues à la LPPR pour les défibrillateurs cardiaques implantables à connexions conformes aux normes européennes en vigueur.
Eléments conditionnant le SA :	Conditions générales de prise en charge Celles retenues à la LPPR pour les défibrillateurs cardiaques implantables. Modalités de prescription et d'utilisation : Celles retenues à la LPPR. Spécifications techniques : Celles retenues à la LPPR.

Amélioration du SA :	<p>TELIGEN 100 DR (modèle F111) avec réseau de suivi à distance LATITUDE est un défibrillateur double chambre correspondant aux spécifications techniques minimales requises pour l'inscription à la LPPR définies dans l'avis du 07/02/2007. Ce dispositif dispose de fonctions supplémentaires dont la plupart sont proposées sur d'autres défibrillateurs déjà disponibles avec des degrés d'évolution et d'automatisation variables.</p> <p>Certaines de ces caractéristiques pourraient présenter un intérêt clinique, mais la Commission regrette l'absence d'études cliniques spécifiques les concernant.</p> <p>ASA de niveau V (absence d'amélioration), par rapport aux défibrillateurs cardiaques implantables double chambre remplissant uniquement les conditions d'inscription à la LPPR définies dans l'avis du 07/02/2007.</p> <p>La Commission note que le TELIGEN 100 DR est proposé avec une fonction de télétransmission des données (le système LATITUDE) mais les études propres au système fourni (analysées pour l'évaluation du modèle F110 antérieur de la gamme) n'ont pas permis de conclure à une amélioration du service attendu par rapport aux autres défibrillateurs double chambre (avis du 13/08/2010).</p>
Population cible :	La population cible est de l'ordre de 3500 par an.

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande de modification des conditions d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale

■ **Modèles et références**

La demande concerne le modèle F111 à connexions conformes aux normes européennes en vigueur (connecteurs DF-4 / IS-1), associé au système de télétransmission LATITUDE.

■ **Conditionnement : unitaire**

■ **Applications**

La demande d'inscription reprend les indications de prévention primaire et secondaire recommandées par la Société Française de Cardiologie¹.

Historique du remboursement

Pour tout défibrillateur cardiaque implantable (DCI) :

Les DCI sont actuellement inscrits à la LPPR sous nom de marque (Titre III, chapitre 4, section 7). Leur prise en charge est assurée dans la prévention de la mortalité cardiaque par trouble du rythme ventriculaire dans les indications reconnues par la Société Française de Cardiologie².

Sont distingués (3 sous sections) :

- les DCI simple chambre à fréquence asservie
- les DCI double chambre à fréquence asservie
- les DCI avec stimulation atrio-bi-ventriculaire pour resynchronisation dits triple chambre.

Pour le défibrillateur TELIGEN 100 DR (modèle F111) avec système de télétransmission LATITUDE :

Le défibrillateur TELIGEN 100 DR modèle F110, antérieur de la gamme du fabricant, sans système de télétransmission est actuellement inscrit à la LPPR (n°3444536).

¹ Aliot E. et al. Arch Mal Cœur Vaiss 2006 ; 99 : 141-154

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

DMIA, classe III, notification par le BSI (n°0084) , Royaume Uni.

■ Description et fonctions assurées

Les défibrillateurs sont capables de détecter une tachycardie ventriculaire ou une fibrillation ventriculaire et de délivrer :

- un traitement par stimulation anti-tachycardique (SAT) pour arrêter une tachycardie ventriculaire et/ou
- une série de chocs à énergie programmée pour arrêter une tachycardie ventriculaire ou une fibrillation ventriculaire.

Ils ont en outre les fonctions d'un stimulateur cardiaque (simple, double ou triple chambre).

Les caractéristiques du TELIGEN 100 DR (modèle F111) associé au système LATITUDE sont :

Modèle	Dimensions l x h x e (mm)	Volume (cm ³)	Masse (grammes)	Type de connecteur(s)		Energie maximale délivrée (J)	Longévité* (années)
				VD	Atrial		
F111	61,7 x 74,0 x 9,9	31,5	72	DF4	IS-1	35	6,3

*La longévité est estimée suivant les conditions décrites dans les spécifications techniques minimales pour un défibrillateur simple, double ou triple chambre (avis du 07/02/2007).

LATITUDE : ce système de suivi des patients permet la communication à distance du défibrillateur avec un communicateur placé au domicile du patient et le transfert des informations dans une base de données centrale.

- Un boîtier externe appelé communicateur lit automatiquement les informations contenues dans le défibrillateur implanté, et les envoie au serveur sécurisé au moyen d'une ligne téléphonique analogique conventionnelle.

Ce système dispose d'une option avec un questionnaire hebdomadaire sur les symptômes. Six points sont abordés : la fatigue, la sensation de faiblesse ou d'étourdissement, le gonflement, la capacité d'exercice, le nombre d'oreillers et la fréquence des réveils pour essoufflement. Lorsque cette option est sélectionnée par le médecin, le patient reçoit un message de rappel sur son communicateur.

- Les données enregistrées par la prothèse sont combinées aux réponses du patient aux questions sur les symptômes. Elles peuvent être en plus combinées aux mesures fournies par une balance ou un tensiomètre (accessoires facultatifs non concernés par la demande d'inscription à la LPPR) par une connexion sans fil.
- Les données recueillies sont accessibles à tout moment aux utilisateurs autorisés sur un site internet dédié.

Chaque patient peut être associé à 2 médecins : « l'un chargé du suivi du dispositif (habituellement un rythmologue) et l'autre chargé du suivi clinique (habituellement un cardiologue ou un spécialiste de l'insuffisance cardiaque) ». Des comptes d'accès peuvent être ajoutés pour les autres médecins et le personnel du centre de rythmologie.

Deux services spécifiquement dédiés (EUR TECH Service et LATITUDE Customer Service) ont été mis en place ; le premier à Bruxelles pour l'Europe et le second pour les Etats-Unis.

Le système de télétransmission LATITUDE permet :

- Un télésuivi planifié : le communicateur lit automatiquement les informations contenues dans le défibrillateur implanté, aux heures programmées par le médecin (interrogation selon un intervalle défini).
- Un télésuivi à la demande du patient : le communicateur permet d'effectuer jusqu'à 5 interrogations non programmées à l'initiative du patient. Cette possibilité peut être désactivée.
- Des alertes : le système génère des alertes pour des situations qui peuvent varier en fonction du modèle de dispositif implanté, concernant la santé du patient ou l'intégrité du système. Il existe 2 niveaux :
 - les alertes rouges (urgences) : le personnel du centre d'appels est autorisé à signaler les alertes rouges par téléphone aux médecins, en plus de la diffusion systématique de ces données sur internet. Par défaut ces signalements téléphoniques sont effectués entre 9h et 17 h y compris les jours fériés mais pas les week-ends. Le médecin peut refuser ce mode de signalement s'il préfère consulter le site internet quotidiennement, ou de faire adresser ces alertes à un autre membre de son équipe.
 - les alertes jaunes (attirant l'attention des praticiens) : elles sont signalées sur internet et en option par fax, ou éventuellement par le centre d'appels.

■ **Acte associé**

Les modalités d'implantation doivent être conformes à celles de la Société Française de Cardiologie².

L'implantation d'un défibrillateur peut être pratiquée sous anesthésie générale ou locale. Dans ce dernier cas, le test de défibrillation se fera obligatoirement sous une courte anesthésie générale. Le dispositif est relié à deux sondes endocavitaires placées au niveau de l'oreillette et du ventricule droits.

L'acte associé à l'implantation d'un défibrillateur est référencé à la classification commune des actes médicaux (CCAM).

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables

1.1.1 Pour tout défibrillateur cardiaque implantable

L'analyse des données disponibles jusqu'en 2007 a conduit la Commission à reconnaître un service rendu suffisant pour la défibrillation dans des indications étendues à certaines situations de prévention primaire de la mort subite (avis du 07/02/2007).

Une synthèse des essais menés en prévention primaire dans 3 catégories de situations cliniques est présentée en annexe :

- le post infarctus : études MADIT II³ et DINAMIT⁴
- les cardiomyopathies dilatées non ischémiques : études CAT⁵, AMIOVIRT⁶ et DEFINITE⁷
- l'insuffisance cardiaque : études COMPANION⁸ et SCD-HeFT⁹.

² Arch Mal Cœur Vaiss 2004 ; 97 : 915-919

³ Moss AJ et al. N Engl J Med 2002 ; 346 : 877-883

⁴ Hohnloser SH et al. N Engl J Med 2004 ; 351 : 2481-2488

⁵ Bänsch D. et al. Circulation 2002 ; 105 : 1453-1458

⁶ Strickberger SA. et al. JACC 2003 ; 41 : 1707-1712

⁷ Kadish A. et al. N Engl J Med 2004 ; 350 : 2151-2158

⁸ Bristow MR. Et al. N Engl J Med 2004 ; 350 : 2140-2150

⁹ Bardy GH. Et al. N Engl J Med 2005 ; 352 : 225-237

1.1.2 Pour le défibrillateur cardiaque TELIGEN 100 DR (modèle F111) avec système LATITUDE

- TELIGEN 100 DR (modèle F111) associé au système LATITUDE répond aux conditions définies pour les défibrillateurs double chambre dans l'avis du 07/02/2007.

- Aucune étude spécifique au défibrillateur TELIGEN 100 DR (modèle F111) n'est présentée.

- L'analyse des données présentées pour le modèle antérieur de la gamme, TELIGEN 100 DR modèle F110 avec système LATITUDE n'avait pas permis de démontrer l'intérêt du système LATITUDE appliqué aux défibrillateurs BOSTON (avis du 13 juillet 2010).

Aucune nouvelle étude propre à la télétransmission LATITUDE appliquée aux défibrillateurs BOSTON n'a été fournie.

Néanmoins, la Commission ne remet pas en cause l'extrapolation des données mentionnées au chapitre précédent, au bénéfice de TELIGEN 100 DR (modèle F111) avec système LATITUDE.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Quelles que soient les situations cliniques retenues, le défibrillateur vise à prévenir la mort subite par arythmie ventriculaire maligne ou fibrillation ventriculaire.

Dans ces pathologies, trois voies thérapeutiques sont actuellement utilisables. Elles sont complémentaires :

- les traitements pharmacologiques
- l'ablation par cathéter : ses indications sont bien délimitées. Cette technique concerne peu de patients dans l'indication de prévention de la mort subite d'origine cardiaque. Elle est complémentaire des autres traitements antiarythmiques et devrait faire partie des techniques disponibles dans un centre implanteur
- les différents types de défibrillateurs cardiaques implantables

En dehors de l'ablation par cathéter dans de rares cas, il n'existe pas d'alternative à l'implantation d'un défibrillateur cardiaque dans la prévention de la mortalité cardiaque par trouble du rythme ventriculaire dans les indications retenues.

Au vu des données fournies, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique aux défibrillateurs dans la prévention de la mortalité cardiaque par trouble du rythme ventriculaire dans les indications retenues.

L'intérêt thérapeutique spécifique de TELIGEN 100 DR (modèle F111) avec système LATITUDE ne peut être précisé. Sa place dans la stratégie thérapeutique est donc celle de tous les défibrillateurs double chambre.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

Selon un rapport de l'ANAES¹⁰, "la mort subite de l'adulte est définie comme un décès inattendu qui survient dans l'heure qui suit l'apparition des premiers symptômes. Sur le plan clinique et étiologique, les troubles du rythme cardiaque sont responsables de la grande majorité des morts subites ; la fibrillation ventriculaire représentant l'anomalie rythmique principalement incriminée (80 % des cas).

¹⁰ ANAES, Les défibrillateurs cardiovecteurs implantables ventriculaires : actualisation, janvier 2001

La fibrillation ventriculaire fait habituellement suite à une tachycardie ventriculaire qui s'accélère et se transforme en fibrillation. La maladie coronarienne représente la principale cause de la fibrillation ventriculaire, mais d'autres étiologies sont rencontrées, notamment l'insuffisance cardiaque, les cardiomyopathies (dilatées ou hypertrophiques), la dysplasie arythmogène du ventricule droit, le syndrome de Brugada ou le syndrome du QT long."

Le taux de survie d'une mort subite cardiaque est inférieur à 5 %, lorsque les secours sont appelés, dans la majorité des pays industrialisés¹¹. D'autre part, les patients qui ont survécu à un premier épisode sont exposés au risque de récurrence : 40 % d'entre eux décèdent dans les deux années suivantes (étude CASCADE)¹².

La pathologie concernée met en jeu le pronostic vital du patient.

2.2 Épidémiologie de la pathologie

Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité en France à l'origine de près de 180 000 décès par an. Vingt millions de personnes sont concernées par les démarches de prévention des maladies cardiovasculaires.

L'arrêt cardiaque extra-hospitalier est de pronostic gravissime. Son taux de survie est inférieur à 5 % et l'on estime à des milliers le nombre de décès annuels. Selon une étude de l'Institut médico-légal de Paris, 70 % des victimes de mort subite sont sans antécédent cardiologique connu. L'arrêt cardiaque survient dans 85 % des cas à domicile et dans 35 % durant le sommeil. La cause du décès est dans 80 % des cas d'origine coronarienne, dans 10 % d'origine myocardiopathique et dans 5 %, valvulaire. Les maladies génétiques représentent un très faible pourcentage étiologique.

2.3 Impact

La mort subite de l'adulte est un problème majeur de santé publique.

Chaque année en France, un grand nombre de décès pourraient être évités, si l'alerte et les premiers gestes de survie étaient entrepris par l'entourage en attendant l'arrivée des secours spécialisés. Tout citoyen devrait pouvoir porter secours avec des gestes simples. Mais quelle que soit la rapidité d'intervention, le pourcentage de patients réanimés restera toujours modeste.

Dès lors, il est apparu capital de tracer une politique de santé publique qui prenne en compte ces réalités et inscrive dans la durée une démarche de prévention adaptée aux constats des cliniciens et des épidémiologistes. C'est le but qui était poursuivi par le Ministère chargé de la santé, dans le plan 2002-2005.

Pour les DCI, un protocole national (EVADEF) a été réalisé, associant les équipes de 16 centres hospitaliers universitaires. Il visait notamment à déterminer les indications de ces défibrillateurs.

Depuis 2004, sur avis de la Commission, ces appareils sont inscrits à la LPPR. En 2009, leur prise en charge a été étendue à des indications de prévention primaire. L'implantation chez des populations insuffisamment sélectionnées représentant un risque sur les plans sanitaire et financier, un encadrement de la prescription a été mis en place.

L'extension des indications des DCI à la prévention primaire de la mort subite cardiaque renforce la nécessité d'encadrer et de suivre leur utilisation.

Compte tenu de l'absence d'alternative et de la gravité de l'affection, les défibrillateurs cardiaques implantables présentent un intérêt en termes de santé publique.

Au total, le Service Attendu des défibrillateurs en général, est favorable à leur utilisation.

¹¹ Goldstein S. et al., Circulation 1985 ; 71 : 873-80

¹² Maynard C. et al., Am J Cardiol 1993 ; 72 : 1296-300

Néanmoins, dans le cadre de l'évaluation de ces dispositifs en vue de leur remboursement, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé conditionne leur service attendu à des spécifications techniques minimales et à des conditions de prescription et d'utilisation.

TELIGEN 100 DR (modèle F111) avec système LATITUDE répond à un besoin déjà couvert par d'autres dispositifs de même type.

Éléments conditionnant le Service Attendu

- Conditions générales de prise en charge

Celles retenues à la LPPR pour les défibrillateurs cardiaques implantables.

- Modalités d'utilisation et de prescription : celles retenues à la LPPR pour tous les défibrillateurs.

- Spécifications techniques minimales :

Celles retenues à la LPPR pour les défibrillateurs double chambre.

- Conformité du défibrillateur TELIGEN 100 DR (modèle F111) avec système LATITUDE aux spécifications techniques minimales :

Le défibrillateur TELIGEN 100 DR (modèle F111) avec système LATITUDE répond à toutes les spécifications techniques minimales retenues par la Commission (avis du 07/02/2007).

La longévité calculée du défibrillateur TELIGEN 100 DR (modèle F111) avec système LATITUDE est de 6,3 ans entre la mise en service et la fin de vie de l'appareil, dans les conditions des spécifications techniques minimales.

En conclusion, la Commission d'Évaluation des Produits et Prestations estime que le service attendu par le défibrillateur double chambre TELIGEN 100 DR (modèle F111) avec système LATITUDE est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue par l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

Amélioration du Service Attendu

TELIGEN 100 DR (modèle F111) avec système LATITUDE est un défibrillateur double chambre qui propose en plus des spécifications techniques minimales, plusieurs fonctions thérapeutiques et diagnostiques dont la plupart sont proposées sur d'autres défibrillateurs déjà disponibles avec des degrés d'évolution et d'automatisation variables qui ne permettent pas de les distinguer.

Certaines de ces caractéristiques pourraient présenter un intérêt clinique, mais la commission regrette l'absence d'études cliniques spécifiques les concernant.

La Commission note que le TELIGEN 100 DR est proposé avec une fonction de télétransmission des données (le système LATITUDE) mais les études propres au système fournies (analysées pour l'évaluation de modèles antérieurs de la gamme) n'ont pas permis de conclure à une amélioration du service attendu par rapport aux autres défibrillateurs double chambre (avis du 13/08/2010).

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) du défibrillateur TELIGEN 100 DR (modèle F111) avec système LATITUDE par rapport aux défibrillateurs double chambre remplissant uniquement les conditions d'inscription sur la LPPR, définies dans l'avis du 07/02/2007.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Ces conditions sont décrites dans l'avis de la Commission du 07/02/2007 :

La Commission recommande un suivi de toutes les implantations réalisées dans les centres autorisés par les ARH / ARS, dont les objectifs sont :

- connaître le nombre d'implantations
- préciser les caractéristiques de l'ensemble des patients implantés, en conditions réelles d'utilisation (étiologie, indications, DM implanté...), et leur adéquation aux recommandations
- préciser les caractéristiques des patients concernés par une explantation (de sonde ou de boîtier), et motif de cette intervention (fin de vie de l'appareil, alerte de matériovigilance ou autre)

Durée d'inscription proposée : 5 ans

Population cible

La population cible des défibrillateurs cardiaques implantables a été estimée dans l'avis de la Commission du 07/02/2007 :

- la population cible tous types de défibrillateurs confondus et remplacements de boîtier inclus, serait comprise entre 200 et 300 par million d'habitants et par an, soit 12 600 à 18 900 patients par an.

Elle est le reflet des besoins de la population française. Cette estimation ne tient pas compte toutefois de la capacité du système de santé français à effectivement proposer une thérapie par défibrillation à l'ensemble des patients qui pourraient en bénéficier.

- la population rejointe d'ici 2 à 3 ans serait plutôt, selon les experts, de l'ordre de 220 par million d'habitants et par an soit 13 860 patients par an dont 60% de patients implantés d'un défibrillateur simple chambre, 15% d'un défibrillateur double chambre et 25% d'un défibrillateur triple chambre.

La population cible de TELIGEN 100 DR (modèle F111) avec système LATITUDE est de l'ordre de 2 100 par an.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Essai (année de publication)	méthode	bras	Objectif primaire	n	Critères d'inclusion	Durée moyenne du suivi (mois)	FEVG moyenne	Différence sur le critère principal
Etudes menées dans le post-infarctus :								
MADIT II 2002	Multicentrique randomisé	DCI vs traitement conventionnel	Mortalité toutes causes	1 232	infarctus datant de moins d'1 mois et FEVG ≤ 30%	20 arrêt prématuré	23%	- 31% (p= 0.016)
DINAMIT 2004	Multicentrique randomisé en ouvert	DCI vs traitement médical optimal	Mortalité toutes causes	674	Infarctus récent (6 à 40 jours), FEVG ≤ 35%, anomalie de la variabilité sinusale	30	28 %	NS
Etudes menées dans les cardiopathies dilatées non ischémiques :								
CAT 2002	Multicentrique randomisé	DCI vs traitement médical conventionnel	Mortalité toutes causes à 1 an	104	CMD non ischémique symptomatique de découverte récente (≤ 9 mois), FEVG ≤ 30%, insuffisance cardiaque NYHA II ou III, sans TV documentée	23 arrêt prématuré	24 %	NS
AMIOVIRT 2003	Multicentrique randomisé	DCI vs amiodarone	Mortalité totale	103	CMD non ischémique, TV non soutenue asymptomatique, insuffisance cardiaque NYHA I à III, FEVG ≤ 35%	24 arrêt prématuré	23 %	NS
DEFINITE 2004	Multicentrique prospectif randomisé	DCI vs traitement médical conventionnel	Mortalité toutes causes	458	FEVG < 36%, insuffisance cardiaque symptomatique, CMD non ischémique, TVNS	29	21 %	NS
Etudes menées dans l'insuffisance cardiaque :								
SCD-HeFT 2005	Multicentrique randomisé	DCI ou amiodarone vs placebo (et traitement conventionnel dans tous les cas)	Mortalité toutes causes	2 521	Insuffisance cardiaque NYHA II ou III, ischémique ou non, FEVG ≤ 35%	45.5 (médiane)	25 % (médiane)	- 23 % (p=0.007)
COMPANION 2004	Multicentrique randomisé	CRT-D ou CRT-P vs contrôle (traitement médical optimal dans tous les cas)	Mortalité toutes causes et hospitalisations toutes causes, à la date du premier évènement	1 520	Insuffisance cardiaque NYHA III ou IV, ischémique ou non, FEVG ≤ 35%, QRS > 120 ms	15,7 (CRT-D) 16,2 (CRT-P) 11,9 (ctrl) arrêt prématuré	21 %	- 20 % avec le CRT-D (p=0.01) - 19 % avec le CRT-P (p=0.014)

CMD = cardiomyopathie dilatée

CRT-D = resynchronisation et défibrillation associée (défibrillateur triple chambre)

CRT-P = resynchronisation (stimulateur triple chambre)

DCI = défibrillateur cardiaque implantable

FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche

TV = tachycardie ventriculaire

