



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

AVIS DE LA COMMISSION

23 novembre 2010

CONCLUSIONS	
Nom :	PARADYM RF SonR 9770 , défibrillateur cardiaque implantable triple chambre à fréquence asservie
Modèles retenus :	La demande concerne un modèle à connexions conformes aux normes européennes en vigueur (connecteurs DF-1 / IS-1).
Fabricant :	SORIN CRM S.R.L (ITALIE)
Demandeur :	SORIN GROUP FRANCE SAS
Données disponibles :	- <u>Études communes à tous les défibrillateurs</u> : 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 concernant l'ensemble des défibrillateurs automatiques implantables simple, double et triple chambre¹). De même, plusieurs études évaluant l'intérêt de la resynchronisation cardiaque associée à la défibrillation ainsi qu'une méta-analyse avaient conduit la Commission à reconnaître un service rendu suffisant pour la défibrillation associée à la resynchronisation. - <u>Études propres à PARADYM RF SonR 9770</u> : Aucune n'est fournie dans le dossier.
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 par la Commission pour les défibrillateurs triple chambre (avis du 07/02/2007).
Éléments conditionnant le SA :	Conditions générales de prise en charge : Celles retenues pour les défibrillateurs cardiaques implantables par la Commission (avis du 07/02/2007). Modalités de prescription et d'utilisation : Celles retenues par la Commission (avis du 07/02/2007). Spécifications techniques : Celles retenues par la Commission (avis du 07/02/2007).

¹ http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_473420/defibrillateurs-cardiaques-automatiques-implantables-dci [consulté le 30 juin 2010]

Amélioration du SA :	PARADYM RF SonR 9770 est un défibrillateur triple 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. Certaines de ces caractéristiques pourraient présenter un intérêt clinique, mais la Commission regrette l'absence d'études cliniques spécifiques les concernant. ASA de niveau V (absence d'amélioration), par rapport aux défibrillateurs cardiaques implantables triple chambre remplissant uniquement les conditions d'inscription sur la LPPR définies dans l'avis du 07/02/2007.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Conditions du renouvellement :	L'entreprise devra s'engager à participer à un protocole de suivi de toutes les implantations réalisées dans les établissements de santé listés par les ARS (DCI simple, double et triple chambre) dont les objectifs sont définis dans l'avis de la Commission du 07/02/2007.
Population cible :	La population cible de PARADYM RF SonR 9770 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 un modèle à connexions conformes aux normes européennes en vigueur (connecteurs DF-1 / IS-1).

■ Conditionnement : unitaire

Le conditionnement comporte :

- le dispositif implantable,
- un tournevis débrayable,
- un bouchon isolant de connecteur de défibrillation DF-1.

■ Applications

La demande d'inscription reprend les indications de prévention primaire et secondaire recommandées par la Société Française de Cardiologie².

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 PARADYM RF SonR 9770 :

Le défibrillateur PARADYM SonR 8770, antérieur de la gamme du fabricant, est actuellement inscrit à la LPPR (n°3457102).

² 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 PARADYM RF SonR 9770 sont :

Modèle	Dimensions (mm)	Volume (cm ³)	Masse (grammes)	Type de connecteur(s)			Energie maximale délivrée (J)	Longévité* (années)
				VD	Atrial	VG		
9770	69,5 x 73,4 x 11	39	95	DF-1, IS-1	IS-1	IS-1	42	4,5

*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).

Le PARADYM RF SonR 9770 reprend les fonctions principales de détection et de stimulation du modèle 8770 antérieur de la gamme. Il dispose en plus d'une fonction de test automatique de seuil de stimulation ventriculaire droite, d'une fonction télécardiologie et d'un vecteur de stimulation ventriculaire gauche supplémentaire.

■ Acte associé

Les modalités d'implantation doivent être conformes à celles de la Société Française de Cardiologie³.

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 trois sondes endocavitaires placées au niveau de l'oreillette et du ventricule droits, et du ventricule gauche via le sinus coronaire.

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

³ Arch Mal Cœur Vaiss 2004 ; 97 : 915-919

Service rendu (indications déjà prises en charge) :

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 II⁴ et DINAMIT⁵
- les cardiomyopathies dilatées non ischémiques : études CAT⁶, AMIOVIRT⁷ et DEFINITE⁸
- l'insuffisance cardiaque : études COMPANION⁹ et SCD-HeFT¹⁰.

De même, plusieurs études évaluant l'intérêt de la resynchronisation cardiaque associée à la défibrillation sont disponibles^{11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18}. Ces études ont fait l'objet d'une méta-analyse¹⁹ démontrant une réduction statistiquement significative de la mortalité grâce au dispositif de resynchronisation ventriculaire.

L'analyse des données disponibles jusqu'en 2004 a conduit la Commission à reconnaître un service rendu suffisant pour la défibrillation associée à la resynchronisation.

1.1.2 Pour le défibrillateur cardiaque PARADYM RF SonR 9770

- PARADYM RF SonR 9770 répond aux conditions définies pour les défibrillateurs triple chambre dans l'avis du 07/02/2007.

- Aucune étude spécifique au défibrillateur PARADYM RF SonR 9770 n'est présentée. Néanmoins, la Commission ne remet pas en cause l'extrapolation des données mentionnées au chapitre précédent, au bénéfice de PARADYM RF SonR 9770.

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.

⁴ Moss AJ et al. N Engl J Med 2002 ; 346 : 877-883

⁵ Hohnloser SH et al. N Engl J Med 2004 ; 351 : 2481-2488

⁶ Bönsch D. et al. Circulation 2002 ; 105 : 1453-1458

⁷ Strickberger SA. et al. JACC 2003 ; 41 : 1707-1712

⁸ Kadish A. et al. N Engl J Med 2004 ; 350 : 2151-2158

⁹ Bristow MR. et al. N Engl J Med 2004 ; 350 : 2140-2150

¹⁰ Bardy GH. et al. N Engl J Med 2005 ; 352 : 225-237

¹¹ Lozano I. et al. PACE 2000 ; 23 (II) : 1711-1712

¹² Young JB. et al. JAMA 2003 ; 289 : 2685 – 2694

¹³ Bradley DJ. et al. JAMA 2003 ; 289 : 730 – 740

¹⁴ Cazeau S. et al., N Engl J Med 2001 ; 344 : 873-880

¹⁵ Abraham W. et al., N Engl J Med 2002 ; 346 : 1845 - 1853

¹⁶ Higgins SL et al. J Am Coll Cardiol 2003 ; 42 : 1454-1459

¹⁷ Kühlkamp V. et al. J Am Coll Cardiol 2002 ; 39 : 790 – 797

¹⁸ Bristow MR. et al. N Engl J Med. 2004 ; 350 : 2140-2150.

¹⁹ McAlister FA. et al. Ann Intern Med 2004 ; 141 : 381-390.

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 PARADYM RF SonR 9770 ne peut être précisé. Sa place dans la stratégie thérapeutique est donc celle de tous les défibrillateurs triple chambre.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

Selon un rapport de l'ANAES²⁰, "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).

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 industrialisés²¹. 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)²².

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

2.2 Epidémiologie 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.

²⁰ ANAES, Les défibrillateurs cardiovecteurs implantables ventriculaires : actualisation, janvier 2001

²¹ Goldstein S. et al., Circulation 1985 ; 71 : 873-80

²² Maynard C. et al., Am J Cardiol 1993 ; 72 : 1296-300

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.

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.

PARADYM RF SonR 9770 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 par la Commission pour les défibrillateurs cardiaques implantables (avis du 07/02/2007).

■ Modalités d'utilisation et de prescription :

Celles retenues par la Commission pour tous les défibrillateurs (avis du 07/02/2007).

■ Spécifications techniques minimales :

Celles retenues par la Commission pour les défibrillateurs triple chambre (avis du 07/02/2007).

■ Conformité du défibrillateur PARADYM RF SonR 9770 aux spécifications techniques minimales :

Le défibrillateur PARADYM RF SonR 9770 répond à toutes les spécifications techniques minimales retenues par la Commission (avis du 07/02/2007).

La longévité calculée du défibrillateur PARADYM RF SonR 9770 est de 4,5 ans entre la mise en service et la fin de vie de l'appareil, dans les conditions des spécifications techniques minimales retenues par la Commission (avis du 07/02/2007).

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le service attendu par le défibrillateur triple chambre PARADYM RF SonR 9770 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

1. Pour tout défibrillateur cardiaque implantable

La Commission s'est prononcée pour une amélioration de service attendu de niveau I des défibrillateurs par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles.

2. Pour le défibrillateur PARADYM RF SonR 9770

PARADYM RF SonR 9770 est un défibrillateur triple 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 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 PARADYM RF SonR 9770 par rapport aux défibrillateurs triple 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 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 PARADYM RF SonR 9770 est de l'ordre de 3 500 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