

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

16 juillet 2019

Faisant suite à l'examen du 07/05/2019, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 21/05/2019

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 02/07/2019. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 16/07/2019

CONCLUSIONS

CONFIRM RX modèle DM3500, moniteur cardiaque implantable

Demandeur : ABBOTT MEDICAL FRANCE SAS (France)

Fabricant : ST JUDE MEDICAL, INC. (Etats-Unis d'Amérique)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 5)

Indications retenues :

Diagnostic étiologique des syncopes inexpliquées récidivantes après une évaluation initiale clinique (anamnèse - examen physique dont la mesure de la pression artérielle couchée et debout - ECG 12 dérivations), selon les conditions suivantes :

- pour des patients n'ayant pas de facteurs de haut risque de mort subite nécessitant une hospitalisation (existence d'une cardiopathie structurelle ou d'une coronaropathie, anomalies cliniques ou ECG suggérant une syncope rythmique, comorbidités importantes notamment anémie sévère et perturbations électrolytiques) et avec une forte probabilité de récurrence pendant la durée de vie du dispositif ;
- pour des patients à haut risque de mort subite quand le bilan complet initial incluant une exploration électrophysiologique n'a permis ni le diagnostic, ni l'initiation d'un traitement ;
- pour des patients chez lesquels la cause réflexe de la syncope est probable ou certaine, avec épisodes fréquents et traumatiques pour lesquels sont discutés la pose d'un stimulateur cardiaque si une bradycardie sévère est enregistrée.

Diagnostic étiologique des accidents ischémiques cérébraux (chez les patients non contre-indiqués à un traitement préventif secondaire par anticoagulation efficace ou à l'occlusion de l'appendice auriculaire gauche),

	<p>sans qu'une source cardio-embolique ou un trouble de la coagulation n'ait pu être mis en évidence et lorsque les bilans suivants n'ont pas révélé d'étiologie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bilan vasculaire des artères intracrâniennes (IRM et angioIRM ou TDM et angioTDM) et extracrâniennes (echodoppler, angioscanner ou angioIRM des troncs supraaortiques) ; - bilan cardiaque : ECG 12 dérivations, monitoring ECG à la phase aigüe au minimum de 24 heures, échographie transthoracique et transoesophagienne (en l'absence de contre-indication) ou scanner cardiaque et holter de 24 h ; - bilan biologique à la recherche de troubles de la coagulation et/ou de l'hémostase (patients âgés de moins de 55 ans). <p>Tous ces critères doivent être vérifiés par une équipe multidisciplinaire <i>ad hoc</i> impliquant un neurologue neuro-vasculaire et un rythmologue.</p> <p>Le dispositif CONFIRM RX modèle DM3500 n'est pas indiqué chez les patients appareillés d'un stimulateur cardiaque avec sonde auriculaire et dont la programmation est adaptée à la détection de la fibrillation auriculaire.</p>
Service Attendu (SA) :	<p>Diagnostic étiologique des syncopes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Suffisant, en raison de : <ul style="list-style-type: none"> • l'intérêt du diagnostic de l'étiologie des syncopes inexpliquées récidivantes, afin de permettre une prise en charge thérapeutique spécifique, • l'intérêt de santé publique au vu de la gravité des syncopes récidivantes, pouvant engager le pronostic vital. <p>Diagnostic étiologique des accidents ischémiques cérébraux</p> <ul style="list-style-type: none"> - Suffisant, en raison de : <ul style="list-style-type: none"> • l'intérêt de CONFIRM RX modèle DM3500 dans le diagnostic étiologique des accidents ischémiques cérébraux cryptogéniques, • l'intérêt de santé publique au vu de la gravité des accidents ischémiques cérébraux.
Comparateur retenu :	CONFIRM modèle DM2102
Amélioration du SA :	ASA de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'à la date de fin de prise en charge de CONFIRM modèle DM2102 (15/10/2022).

Données analysées :	Aucune étude spécifique à CONFIRM RX modèle DM3500 et à l'application mobile MYMERLIN n'est fournie. Un argumentaire de démonstration d'équivalence technique entre CONFIRM RX modèle DM3500 et CONFIRM modèle DM2102 est fourni.
---------------------	--

Éléments conditionnant le SA :	<ul style="list-style-type: none"> – Spécifications techniques : Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. – Modalités de prescription et d'utilisation : L'implantation du moniteur cardiaque CONFIRM RX modèle DM3500 doit être réalisée sous anesthésie locale en salle de cathétérisme ou au bloc opératoire. La fonction d'activateur patient est accessible <i>via</i> l'application mobile MYMERLIN. Si le patient n'a pas de téléphone portable personnel pour télécharger cette application, la mise à disposition du téléphone portable n'est pas prise en charge sur la LPPR et doit être sans reste à charge pour le patient et pour l'établissement de santé ayant effectué l'implantation du moniteur cardiaque. Pour le diagnostic étiologique des accidents ischémiques cérébraux, la sélection des patients éligibles à la pose du moniteur CONFIRM RX modèle DM3500 doit être réalisée par une équipe multidisciplinaire <i>ad hoc</i> impliquant un neurologue neuro-vasculaire et un rythmologue.
Etudes complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats d'une étude de suivi exhaustive de tous les patients implantés avec les moniteurs cardiaques implantables de la gamme CONFIRM pour le diagnostic étiologique des accidents ischémiques cérébraux. Les objectifs devront être l'évaluation des modifications thérapeutiques et de la survenue d'accidents vasculaires cérébraux/accidents ischémiques transitoires 3 ans après l'implantation du moniteur cardiaque. Lors du renouvellement d'inscription, la Commission attend au minimum les résultats de tous les patients à 1 an de suivi.
Population cible :	<p>Diagnostic étiologique des syncopes La population cible est comprise entre 3 000 et 12 000 patients par an.</p> <p>Diagnostic étiologique des accidents ischémiques cérébraux La population cible est comprise entre 5 400 et 10 800 patients par an.</p>

Informations relatives aux données personnelles	<p><u>Protection des données à caractère personnel</u> Le demandeur déclare être en conformité avec les règles relatives à la protection des données personnelles.</p> <p><u>Hébergement des données de santé</u> Le demandeur déclare que l'utilisation du moniteur cardiaque implantable CONFIRM RX modèle DM3500 associé au système MERLIN.NET implique un hébergement des données de santé au sens de l'article L.1111-8 du code de la santé publique. Le certificat de conformité prévu à cet article a été produit.</p> <p><i>L'application des règles relatives à la protection des données de santé et des règles relatives à l'hébergement des données de santé ne relève pas de la compétence de la CNEDiMITS. L'avis de la CNEDiMITS ne préjuge donc pas du respect de ces règles.</i></p>
---	---

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. MODELES ET REFERENCES

Descriptif	Référence
Moniteur cardiaque implantable CONFIRM RX	DM3500
Application pour la télésurveillance MYMERLIN for CONFIRM RX	APP1000
Outil d'incision	DM3520
Outil d'insertion	DM3510

01.2. CONDITIONNEMENT

Le conditionnement du moniteur cardiaque et des outils d'incision et d'insertion est unitaire et stérile.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

Diagnostic étiologique des syncopes inexpliquées récidivantes après une évaluation initiale clinique (anamnèse - examen physique dont la mesure de la pression artérielle couchée et debout - ECG 12 dérivations), selon les conditions suivantes :

- pour des patients n'ayant pas de facteurs de haut risque de mort subite nécessitant une hospitalisation (existence d'une cardiopathie structurale ou d'une coronaropathie, anomalies cliniques ou ECG suggérant une syncope rythmique, comorbidités importantes notamment anémie sévère et perturbations électrolytiques) et avec une forte probabilité de récurrence pendant la durée de vie du dispositif ;
- pour des patients à haut risque de mort subite quand le bilan complet initial incluant une exploration électrophysiologique n'a permis ni le diagnostic, ni l'initiation d'un traitement ;
- pour des patients chez lesquels la cause réflexe de la syncope est probable ou certaine, avec épisodes fréquents et traumatiques pour lesquels sont discutés la pose d'un stimulateur cardiaque si une bradycardie sévère est enregistrée.

Diagnostic étiologique des accidents ischémiques cérébraux (chez les patients non contre-indiqués à un traitement préventif secondaire par anticoagulation efficace ou à l'occlusion de l'appendice auriculaire gauche), sans qu'une source cardio-embolique ou un trouble de la coagulation n'ait pu être mis en évidence et lorsque les bilans suivants n'ont pas révélé d'étiologie:

- bilan vasculaire des artères intracrâniennes (IRM et angioIRM ou TDM et angioTDM) et extracrâniennes (échodoppler, angioscanner ou angioIRM des troncs supraaortiques) ;
- bilan cardiaque : ECG 12 dérivations, monitoring ECG à la phase aigüe au minimum de 24 heures, échographie transthoracique et transoesophagienne (en l'absence de contre-indication) ou scanner cardiaque et holter de 24 h ;
- bilan biologique à la recherche de troubles de la coagulation et/ou de l'hémostase (patients âgés de moins de 55 ans).

Tous ces critères doivent être vérifiés par une équipe multidisciplinaire *ad hoc* impliquant un neurologue neuro-vasculaire et un rythmologue.

CONFIRM RX n'est pas indiqué chez les patients appareillés d'un stimulateur cardiaque avec sonde auriculaire et dont la programmation est adaptée à la détection de la fibrillation auriculaire.

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Le compareur revendiqué est le moniteur cardiaque implantable CONFIRM modèle DM2102.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR de CONFIRM RX modèle DM3500.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

DMIA, notification par TUV SUD Product Service GmbH (n°0123), Allemagne.

03.2. DESCRIPTION

Le système de cardio-fréquence-métrie se compose des 3 principaux éléments suivants :

1. Le moniteur cardiaque

Le moniteur cardiaque implantable CONFIRM RX modèle DM3500 est un dispositif programmable qui surveille en continue l'activité cardiaque d'un patient. Il détecte et enregistre automatiquement les arythmies du patient. Il peut également être activé par le patient pour enregistrer le rythme cardiaque au cours d'épisodes symptomatiques.

Le dispositif est implanté sous la peau au niveau du thorax. Deux électrodes placées sur le boîtier du dispositif détectent continuellement l'ECG sous-cutané du patient. Il peut être implanté pendant plusieurs mois ou plusieurs années (longévité de 2 ans).

Caractéristiques techniques

Volume :	1,4 cm ³
Poids :	3,0 g
Dimensions H x L x P :	49 mm x 9,4 mm x 3,1 mm
Mémoire stockage :	60 min d'électrocardiogramme max

Le moniteur cardiaque implantable CONFIRM RX modèle DM3500 est compatible avec la réalisation d'IRM à 1,5 Tesla.

Le moniteur cardiaque implantable CONFIRM RX modèle DM3500 est une évolution du moniteur CONFIRM modèle DM2102.

Les différences au niveau des caractéristiques techniques entre les moniteurs CONFIRM modèle DM2102 et CONFIRM RX modèle DM3500 sont détaillées ci-après :

	CONFIRM DM2102	CONFIRM RX DM3500
Dimensions (mm)	56 x 18 x 8	49 x 9,4 x 3,1
Volume (cm ³)	6,5	1,4
Poids (g)	12	3,0
Espacement entre électrodes (mm)	39	39,85
Surface moyenne des électrodes (mm ²)	53	10,8
Matériau du boîtier et des électrodes externes	Titane	Titane
Matériaux biocompatibles de la tête du boîtier	Résine époxy	Tecothane et résine époxy
Isolation	Parylène	Parylène

Pile	Eagle Picher modèle LTC-3PN-S2	Eagle Picher modèle ICM Battery CFx
Longévité	3 ans	2 ans

2. Le programmeur

Le programmeur MERLIN (modèle 3650), utilisé par le médecin, permet de définir les paramètres de détection, les critères déclenchant la mémorisation et l'examen des données stockées par le moniteur cardiaque. Un aimant est utilisé pour l'interrogation du CONFIRM RX modèle DM3500 avec le programmeur MERLIN. Il permet d'activer la technologie BLUETOOTH dans le moniteur cardiaque implantable CONFIRM RX modèle DM3500 juste avant chaque interrogation évitant ainsi la surconsommation de batterie.

Les différences en termes de paramètres programmables entre les moniteurs CONFIRM modèle DM2102 et CONFIRM RX modèle DM3500 sont détaillées ci-après :

	CONFIRM DM2102	CONFIRM RX DM3500
Enregistrement ECG FA	Marche-arrêt	
Durée FA (min)	0,5, 1, 2, 5, 10	0,5, 1, 2, 6, 10, 20, 30, 60
Enregistrement ECG asystolie	Marche-arrêt	
Durée d'asystolie (s)	3 à 5s par pas de 0,5s	2 à 8 par pas de 1s
Enregistrement ECG bradycardie	Marche-arrêt	
Durée bradycardie (nombre de battements/min)	30- 40- 50	
Enregistrement ECG tachycardie	Marche-arrêt	
Durée tachycardie (nombre de battements/min)	120 à 250	
Inhibition des interférences	Oui	
Déclenchement sur tachycardie	Oui	
Nombre de cycles de tachycardie	Oui	
Déclenchement sur bradycardie	Oui	
Déclenchement sur asystole (durée)	Oui	
Stockage des ECG dans la mémoire à court terme	4 minutes	14 minutes
Stockage des ECG dans la mémoire à long terme	47 minutes (disponible pour toute combinaison d'épisodes activés par le patient ou en détection automatique)	60 minutes (disponible pour toute combinaison d'épisodes activés par le patient ou en détection automatique)
Déclenchement par le patient	Oui, programmable	
Déclenchement automatique	Oui, programmable	
Réponse à l'activité	Inhibition ; moniteur ; arrêt	Inhibition, programmable, activée ou désactivée
Réponse au bruit	Inhibition	
Durée programmable des épisodes de FA (min)	> 0,5, >1, >2, >5, > 10	0,5, 1, 2, 6, 10, 20, 30, 60
Diagnostics d'épisode	Oui	
Histogramme de fréquence cardiaque	Oui	Oui
Fréquence ventriculaire moyenne	Oui	Oui

L'enregistrement automatique d'un tracé avec le moniteur CONFIRM RX modèle DM3500 est strictement identique à celui effectué avec CONFIRM modèle DM2102.

Une fonction d'enregistrement automatique a été développée car tous les patients ne déclenchent pas l'enregistrement d'un tracé au décours d'une syncope et certains événements se révèlent asymptomatiques.

Les arythmies activant automatiquement l'enregistrement d'un épisode sont les suivantes :

- asystole, d'une durée programmable en secondes ;
- bradycardie, la fréquence seuil est programmable ;
- tachycardie, la fréquence seuil et le nombre de cycles de tachycardie sont programmables ;
- fibrillation atriale, d'une durée programmable en minutes.

Les paramètres de cette fonction d'enregistrement automatique sont programmables via l'appareil MERLIN par le praticien.

3. L'activateur patient est remplacé par le smartphone du patient avec application

L'activateur patient (présent pour CONFIRM modèle DM2102) est remplacé par le smartphone du patient qui communique et échange des données avec le moniteur cardiaque implantable CONFIRM RX modèle DM3500 via le BLUETOOTH après appariement avec l'application MYMERLIN for CONFIRM RX dédiée. Il permet au patient de déclencher la mémorisation d'un tracé mais aussi de collecter l'enregistrement réalisé.

Le moniteur cardiaque implantable CONFIRM RX modèle DM3500 doit être apparié avec l'application. Cette procédure est préférablement réalisée à l'hôpital afin d'assister le patient. Lorsque le patient décide d'enregistrer ses symptômes, l'application doit être activée et le patient sélectionne le type de symptômes qu'il a ressenti via le bouton bleu « enregistrer les symptômes ». Le téléphone mobile initie alors la connexion avec le moniteur cardiaque implantable, puis enregistre l'épisode avant d'envoyer les données sur MERLIN.NET. Au cours de cette procédure, le téléphone mobile doit se trouver à moins d'1,50 m du patient. Ces tracés enregistrés à la demande du patient sont conservés prioritairement dans la mémoire de l'appareil et ne peuvent pas être effacés par des événements enregistrés lorsque la capacité maximale de mémorisation (c'est-à-dire 60 minutes) est atteinte. Nominale, jusqu'à 6 tracés de 9 minutes déclenchés par le patient peuvent être mémorisés, laissant le reste de la mémoire aux tracés mémorisés automatiquement.

Le demandeur précise que l'enregistrement d'un tracé par le patient avec le moniteur CONFIRM RX modèle DM3500 est identique à celui effectué avec le modèle DM2102, l'activateur patient est remplacé par le téléphone du patient.

Le demandeur précise qu'il fournira un téléphone portable au patient si ce dernier n'en possède pas.

Le moniteur cardiaque implantable CONFIRM RX modèle DM3500 est compatible avec le système de télésurveillance MERLIN.NET.

Informations relatives aux données personnelles

Protection des données à caractère personnel

Le demandeur déclare être en conformité avec les règles relatives à la protection des données personnelles.

Hébergement des données de santé

Le demandeur déclare que l'utilisation du moniteur cardiaque implantable CONFIRM RX modèle DM3500 associé au système MERLIN.NET implique un hébergement des données de santé au sens de l'article L.1111-8 du code de la santé publique. Le certificat de conformité prévu à cet article a été produit.

L'application des règles relatives à la protection des données de santé et des règles relatives à l'hébergement des données de santé ne relève pas de la compétence de la CNEDiMITS. L'avis de la CNEDiMITS ne préjuge donc pas du respect de ces règles.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Le moniteur cardiaque implantable CONFIRM RX modèle DM3500 est conçu pour déclencher, selon la programmation établie ou à la demande du patient, un enregistrement électrocardiographique.

03.4. ACTES ASSOCIES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 55.50 consulté le 27/03/2019), l'acte associé à l'implantation de tout moniteur ECG est référencé sous le chapitre « Actes diagnostiques sur l'appareil circulatoire ».

DEQA001 Électrocardiographie avec implantation sous cutanée d'un dispositif d'enregistrement continu.

Phase 1 : implantation sous cutanée du dispositif

Phase 2 : ablation du dispositif

DEQP001 Electrocardiographie, avec enregistrement événementiel déclenché et télétransmission

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET DIAGNOSTIQUE / DE COMPENSATION DU HANDICAP / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. RAPPEL DE L'AVIS PRECEDEMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 18 avril 2017¹ du moniteur cardiaque implantable CONFIRM modèle DM2102, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant et une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) par rapport à REVEAL XT dans les mêmes indications que celles revendiquées pour CONFIRM RX modèle DM3500 sur la base des éléments suivants :

- Données de l'avis de la Commission du 23/07/2013 concernant CONFIRM DM2100.
- L'étude prospective multicentrique de Nölker *et al.* 2016 (90 patients) dont l'objectif était d'évaluer la performance diagnostique du moniteur cardiaque implantable CONFIRM DM2102 pour la détection de la fibrillation auriculaire par rapport au moniteur standard non implantable (Holter).
- L'argumentaire de démonstration d'équivalence technique entre CONFIRM DM2102 et REVEAL XT.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Aucune étude spécifique à CONFIRM RX modèle DM3500 et à l'application mobile MYMERLIN n'est fournie. La Commission constate l'absence de données permettant d'évaluer l'impact du remplacement de l'activateur patient présent dans la version antérieure de moniteur CONFIRM modèle DM2102 par l'application mobile MYMERLIN.

¹ Avis de la Commission du 18/04/2017 relatif à CONFIRM modèle DM2102, moniteur cardiaque implantable. HAS ; 2017. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5263_BT_5263.pdf

Argumentaire de démonstration d'équivalence

La demande repose sur une revendication d'équivalence technique entre CONFIRM RX modèle DM3500 et CONFIRM DM2102 qui rend compte de ces différences :

- la miniaturisation du moniteur cardiaque implantable ;
- la longévité plus courte de la pile de 3 à 2 ans ;
- la technologie BLUETOOTH entre le moniteur cardiaque implantable CONFIRM RX modèle DM3500 et le smartphone du patient ;
- la nouvelle application mobile MYMERLIN à télécharger sur le téléphone/tablette personnel(le) du patient qui remplace l'activateur patient présent avec le modèle antérieur du moniteur cardiaque implantable CONFIRM modèle DM2102.

Le site internet de la FDA fait état d'une mise sur le marché américain² selon une procédure de démonstration d'équivalence entre CONFIRM RX modèle DM3500 par rapport à CONFIRM modèle DM2102 et REVEAL LINQ (LNQ11) du 29/09/2017.

04.1.1.3. ÉVÈNEMENTS INDESIRABLES

En France, depuis l'obtention du marquage CE (16/12/2016) jusqu'au 30 juin 2018, les données de matériovigilance fournies par le demandeur rapportent 5 événements relatifs à CONFIRM RX modèle DM3500 sur ■■■■ implantations de ce dispositif : deux cas concernaient un problème de communication, trois cas étaient liés à une sous-détection.

Dans le monde, au 30 juin 2018, ■■■■ boîtiers CONFIRM RX modèle DM3500 ont été vendus depuis le début du marquage CE (16/12/2016) et 910 événements ont été notifiés sur la période de janvier 2017 au 30 juin 2018, détaillés ci-après :

Evènements	Nombre d'évènements
Sous-détection toutes causes	559
Problème de diagnostic toutes causes	60
Problème de batterie, anomalie des données de longévité toutes causes	57
Problème de communication sans fil	41
Détection intermittente toutes causes	34
Erosion toutes causes	27
Absence de détection toutes causes	17
PSTWOS toutes causes	15
Bruit / Artefact	11
Epuisement prématuré	10
Surdétection	10
Problème de communication (dispositif)	9
Problème avec l'ECG/GEMS	9
Message d'erreur toutes causes	9
Migration toutes causes	8
Infection toutes causes	7
Trouble de détection non spécifié	5
Problème patient, autre	4
QRS large	3
Détachement toutes causes	2
Pas d'induction du téléphone	2

² Résumé 510(k) K163407 spécifique à CONFIRM RX modèle DM3500, FDA https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf16/K163407.pdf

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Variation d'amplitude des ondes R	2
Perte/erreur de transmission	2
Réaction allergique	1
Programme, inhabilité	1
Absence d'émission du téléphone / message d'erreur	1
Bruit à la détection / autre problème patient	1
Syndrôme de Twiddler	1
Raison non spécifiée	1
Préoccupation utilisateur	1

Aucun évènement de matériovigilance n'a été déclaré avec l'application mobile MYMERLIN APP1000 en lien avec le CONFIRM RX modèle DM3500.

04.1.1.4. DONNEES MANQUANTES

Des données sur l'évaluation des modifications thérapeutiques et de la survenue d'accidents vasculaires cérébraux/accidents ischémiques transitoires 3 ans après l'implantation du moniteur cardiaque CONFIRM RX modèle DM3500 en vie réelle sont manquantes.

Aucune étude spécifique à CONFIRM RX modèle DM3500 n'est fournie. Un argumentaire d'équivalence entre CONFIRM RX modèle DM3500 et CONFIRM modèle DM2102 est fourni. La procédure de démonstration d'équivalence émis par la FDA entre CONFIRM RX modèle DM3500 par rapport à CONFIRM modèle DM2102 et REVEAL LINQ (LNQ11) du 29/09/2017 a été analysée. La Commission ne formule pas d'objection particulière au sujet de l'équivalence technique revendiquée par l'industriel entre CONFIRM RX modèle DM3500 et CONFIRM modèle DM2102.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE DIAGNOSTIQUE

Diagnostic étiologique des syncopes

Le diagnostic de l'étiologie d'une syncope récidivante inexpliquée est difficile. Il requiert un examen clinique initiale avec notamment la recherche d'une hypotension orthostatique mais implique également le recours à de nombreux examens complémentaires visant à dépister une éventuelle anomalie cardiaque tels que l'électrocardiogramme à 12 dérivations, l'échocardiographie, massage du sinus carotidien, le test d'inclinaison, les explorations électrophysiologiques ou encore le monitoring électrocardiographique.

L'intérêt du moniteur ECG implantable est de corrélérer la récurrence d'une syncope avec l'électrocardiogramme.

Les recommandations européennes publiées en 2009^{3,4}, en matière de diagnostic étiologique des syncopes récidivantes inexpliquées préconisent les moniteurs ECG implantables en phase précoce d'évaluation, chez des patients n'ayant pas de haut risque de mort subite cardiaque nécessitant une hospitalisation immédiate ou une évaluation approfondie, et ayant une forte probabilité de récurrence sur la durée du dispositif. Elles les recommandent également chez les patients à haut risque de mort subite lorsque l'évaluation cardiaque complète n'a permis ni le diagnostic, ni l'initiation d'un traitement.

Cela rejoint la recommandation adoptée en 2006 par l'*American Heart Association*⁵ préconisant de recourir à l'implantation d'un moniteur ECG avant d'autres explorations chez

³ Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope; European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA); Heart Failure Association (HFA); Heart Rhythm Society (HRS), Moya A *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). Eur Heart J. 2009;30:2631-71

⁴ Task Force members; European Heart Rhythm Association (EHRA), Brignole M *et al.* EHRA Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders. Europace. 2009;11:671-87

⁵ Strickberger *et al.* AHA/ACCF scientific statement on the evaluation of syncope: from the American Heart Association Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, Cardiovascular Disease in the Young, and Stroke, and the Quality of Care and

les patients sujets à des syncopes récidivantes, dès lors que les diagnostics d'hypotension orthostatique, de syncope vasovagale et de cardiopathie ont pu être écartés.

En 2010, le NICE a publié des recommandations sur le diagnostic et la prise en charge des patients âgés de 16 ans et plus ayant subi une perte transitoire de conscience. Il recommande que les personnes avec perte de connaissance brèves avec une cause cardiaque suspectée, d'épisodes peu fréquents (toutes les 1-2 semaines ou moins) et les patients avec syncope inexplicite, se voient proposer un moniteur cardiaque implantable⁶. En 2013, l'ESC et l'EHRA⁷, ont préconisé de recourir aux moniteurs cardiaques implantables pour le diagnostic étiologique de syncopes pouvant être causé par une bradycardie.

Diagnostic étiologique des accidents ischémiques cérébraux

D'après les recommandations de la Haute autorité de santé⁸ et de l'*American Heart Association (AHA)/American Stroke Association (ASA)*⁹, les patients ayant eu un Accident vasculaire cérébral (AVC) nécessitent la réalisation des bilans suivants à la recherche d'une cause vasculaire ou cardiaque :

- bilan vasculaire des artères intracrâniennes (IRM et angioIRM ou TDM et angioTDM) et extracrâniennes (echodoppler, angioscanner ou angioIRM des troncs supra aortiques) à la recherche de lésions athéromateuses ou d'une dissection
- bilan cardiaque : ECG 12 dérivations, un monitoring ECG à la phase aigüe au minimum de 24 heures et échographie transthoracique. Un holter de 24 h en cas de suspicion d'une origine cardiaque
- bilan biologique à la recherche de troubles de la coagulation et/ou hémostasie (pour les patients âgés de moins de 55 ans).

Si le patient était appareillé d'un stimulateur cardiaque lors de la survenue de l'AVC, le stimulateur est interrogé.

Lorsque les bilans précédemment cités n'ont pas révélés d'étiologie, l'AVC est considéré cryptogénique.

La FA silencieuse ou asymptomatique est une cause majeure d'AVC. Reconnaisant la FA comme une cause majeure d'AVC, l'*American Heart Association (AHA)* et l'*American Stroke Association* recommandent chez les patients ayant eu un AVC ou un AIT sans cause retrouvée, un suivi prolongé du rythme (environ 30 jours) dans les 6 mois suivant l'évènement pour rechercher une FA (recommandation de Classe IIa, niveau d'évidence C)¹⁰.

La détection d'une FA est déterminante dans la prévention secondaire d'un AVC. L'enregistrement d'un épisode de FA permet de définir l'origine cardio-embolique de l'AVC. Le traitement est alors adapté avec l'introduction d'un traitement anticoagulant oral et l'arrêt du traitement antiagrégant plaquettaire. La HAS recommande l'instauration d'un traitement anticoagulant oral chez les patients ayant présenté un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire (AIT) associé à une fibrillation auriculaire non valvulaire, paroxystique ou permanente (recommandation de grade A)¹¹.

Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and the American College of Cardiology Foundation In Collaboration With the Heart Rhythm Society, *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:473-84

⁶ Westby M *et al*. Transient Loss of Consciousness ('Blackouts') Management in Adults and Young People National Clinical Guideline Centre for Acute and Chronic Conditions (UK). London: Royal College of Physicians (UK); 2010

⁷ Brignole M *et al*. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013 Aug;34(29):2281-329

⁸ Haute Autorité de Santé. Accident vasculaire cérébral : prise en charge précoce (alerte, phase préhospitalière, phase hospitalière initiale, indications de la thrombolyse) 2009. Disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/avc_prise_en_charge_precoce_-_recommandations.pdf. [consulté le 20/06/2019]

⁹ Jauch EC *et al*. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013 Mar;44(3):870-947

¹⁰ Kernan WN *et al*. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 Jul;45(7):2160-236

¹¹ Haute Autorité de Santé. Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire. 2014. Disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/avc_recommandation_2014-09-25_13-08-18_537.pdf [consulté le 20/06/2019]

Au vu des données, la Commission estime que CONFIRM RX modèle DM3500 a un intérêt dans le:

1. **Diagnostic étiologique des syncopes inexplicées récidivantes** après une évaluation initiale clinique (anamnèse - examen physique dont la mesure de la pression artérielle couchée et debout - ECG 12 dérivations), selon les conditions suivantes :
 - pour des patients n'ayant pas de facteurs de haut risque de mort subite nécessitant une hospitalisation (existence d'une cardiopathie structurelle ou d'une coronaropathie, anomalies cliniques ou ECG suggérant un syncope rythmique, comorbidités importantes notamment anémie sévère et perturbations électrolytiques) et avec une forte probabilité de récurrence pendant la durée de vie du dispositif ;
 - pour des patients à haut risque de mort subite quand le bilan complet initial incluant une exploration électrophysiologique n'a permis ni le diagnostic, ni l'initiation d'un traitement ;
 - pour des patients chez lesquels la cause réflexe de la syncope est probable ou certaine, avec épisodes fréquents et traumatiques pour lesquels sont discutés la pose d'un stimulateur cardiaque si une bradycardie sévère est enregistrée.

2. **Diagnostic étiologique des accidents ischémiques cérébraux** (chez les patients non contre-indiqués à un traitement préventif secondaire par anticoagulation efficace ou à l'occlusion de l'appendice auriculaire gauche), sans qu'une source cardio-embolique ou un trouble de la coagulation n'ait pu être mis en évidence et lorsque les bilans suivants n'ont pas révélé d'étiologie:
 - bilan vasculaire des artères intracrâniennes (IRM et angiographie par IRM ou TDM et angiographie par TDM) et extracrâniennes (échodoppler, angioscanner ou angiographie par IRM des troncs supraaortiques) ;
 - bilan cardiaque : ECG 12 dérivations, monitoring ECG à la phase aiguë au minimum de 24 heures, échographie transthoracique et transoesophagienne (en l'absence de contre-indication) ou scanner cardiaque et holter de 24 h ;
 - bilan biologique à la recherche de troubles de la coagulation et/ou de l'hémostase (patients âgés de moins de 55 ans).

Tous ces critères doivent être vérifiés par une équipe multidisciplinaire ad hoc impliquant un neurologue neuro-vasculaire et un rythmologue.

Le dispositif CONFIRM RX modèle DM3500 n'est pas indiqué chez les patients appareillés d'un stimulateur cardiaque avec sonde auriculaire et dont la programmation est adaptée à la détection de la fibrillation auriculaire.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données disponibles, l'intérêt de CONFIRM RX modèle DM3500 est établi dans le diagnostic étiologique des :

- syncopes inexplicées récidivantes après évaluation clinique initiale dans les conditions énoncées ci-avant ;
- accidents ischémiques cérébraux cryptogéniques après évaluation clinique initiale dans les conditions énoncées ci-avant.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Diagnostic étiologique des syncopes

Selon les recommandations européennes de 2009³, le diagnostic de syncope est retenue en cas de 1) perte de connaissance totale, 2) transitoire, de durée brève, spontanément résolutive avec retour à un état de conscience normal, 3) sans cause traumatique et 4) après avoir éliminé une épilepsie, une cause psychogénique et autres causes rares.

La gravité de la pathologie tient au risque de récurrence qui peut être associé à une mort subite. Dans 20 à 30% des récurrences, la syncope est d'origine rythmique, d'allure brutale et s'accompagne de traumatismes¹².

La survenue de syncopes récurrentes inexplicables est à l'origine d'une dégradation marquée de la qualité de vie et peut mettre en jeu le pronostic vital du patient.

Diagnostic étiologique des accidents ischémiques cérébraux

L'accident ischémique cérébral est à l'origine d'une dégradation marquée de la qualité de vie et peut mettre en jeu le pronostic vital du patient. C'est la première cause de handicap acquis de l'adulte, la deuxième cause de démence et la troisième cause de mortalité en France^{13,14}.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Diagnostic étiologique des syncopes

Selon une française prospective publiée, la syncope est un problème médical fréquent responsable de 1,21% des hospitalisations¹². L'incidence de la survenue d'une première syncope est de 6,2/1000 patients/an. L'incidence augmente rapidement après 70 ans. Entre 70 et 79 ans, elle est de 11/1000 patients/an et s'élève à 17/1000 patients/an pour les patients de plus de 80 ans³.

Diagnostic étiologique des accidents ischémiques cérébraux

L'analyse des données du registre Dijonnais des AVC de 1985 à 2004 a montré une stagnation des taux d'incidence annuelle des AVC (taux standardisé par rapport à la population française) en partie liée à la plus grande sensibilité des moyens diagnostiques (CT-scanner, IRM) et aux évolutions nosologiques ; ce taux était de 1,36/1000 patients/an (tous âges et sexes confondus) entre 2000 et 2004^{11,15}.

Le taux d'incidence était plus élevé chez les hommes que chez les femmes (respectivement 166 et 115/100 000/an) et chez les sujets de plus de 85 ans que chez ceux de moins de 85 ans (respectivement 9997 et 1115/100 000/an). L'âge moyen de survenue de l'AVC a reculé entre 1985 et 2004 : en 2004, il était de 71,1 ans chez l'homme (vs 66 ans en 1985) et de 75,6 ans chez la femme (vs 67,9 ans en 1985)^{11,15}.

Dans 20 à 40 % des cas, l'étiologie de l'AVC est inconnue^{16,17,18}. Parmi ces AVC sans cause retrouvée, on estime que 30 % sont dus à une FA.

¹² Blanc *et al.* Prospective evaluation and outcome of patients admitted for syncope over a 1 year period. Eur Heart J. 2002;23:815-820

¹³ Ministère de la Santé et des Sports, Fery-Lemonnier E. La prévention et la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en France. Rapport à Madame la ministre de la santé et des sports. Paris : La documentation Française ; 2009. Disponible sur http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/AVC_-_rapport_final_-_vf.pdf (consulté le 20/06/2019)

¹⁴ Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques, Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. L'état de santé de la population – Rapport 2009-2010. Paris : La documentation Française ; 2010

¹⁵ Béjot Y *et al.* Les apports du registre dijonnais des accidents vasculaires cérébraux en 20 ans d'activité. Rev Neurol 2008 ; 164(2) :138-47

¹⁶ Schulz UG *et al.* Differences in vascular risk factors between etiological subtypes of ischemic stroke: importance of population-based studies. Stroke. 2003 Aug;34(8):2050-9

¹⁷ Grau AJ *et al.* Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. Stroke. 2001 Nov;32(11):2559-66

¹⁸ Kolominsky-Rabas PL *et al.* Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. Stroke. 2001 Dec 1;32(12):2735-40

04.2.3. IMPACT

Dans ce contexte, le dispositif CONFIRM RX modèle DM3500 répond à un besoin diagnostique couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité des syncopes inexpliquées et des accidents ischémiques cérébraux, le dispositif CONFIRM RX modèle DM3500 a un intérêt de santé publique.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu du moniteur CONFIRM RX modèle DM3500 est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes :

1. Diagnostic étiologique des syncopes inexpliquées récidivantes après une évaluation initiale clinique (anamnèse - examen physique dont la mesure de la pression artérielle couchée et debout - ECG 12 dérivations), selon les conditions suivantes :

- pour des patients n'ayant pas de facteurs de haut risque de mort subite nécessitant une hospitalisation (existence d'une cardiopathie structurale ou d'une coronaropathie, anomalies cliniques ou ECG suggérant un syncope rythmique, comorbidités importantes notamment anémie sévère et perturbations électrolytiques) et avec une forte probabilité de récurrence pendant la durée de vie du dispositif ;

- pour des patients à haut risque de mort subite quand le bilan complet initial incluant une exploration électrophysiologique n'a permis ni le diagnostic, ni l'initiation d'un traitement ;

- pour des patients chez lesquels la cause réflexe de la syncope est probable ou certaine, avec épisodes fréquents et traumatiques pour lesquels sont discutés la pose d'un stimulateur cardiaque si une bradycardie sévère est enregistrée.

2. Diagnostic étiologique des accidents ischémiques cérébraux (chez les patients non contre-indiqués à un traitement préventif secondaire par anticoagulation efficace ou à l'occlusion de l'appendice auriculaire gauche), sans qu'une source cardio-embolique ou un trouble de la coagulation n'ait pu être mis en évidence et lorsque les bilans suivants n'ont pas révélé d'étiologie:

- bilan vasculaire des artères intracrâniennes (IRM et angioIRM ou TDM et angioTDM) et extracrâniennes (échodoppler, angioscanner ou angioIRM des troncs supraaortiques) ;

- bilan cardiaque : ECG 12 dérivations, monitoring ECG à la phase aigüe au minimum de 24 heures, échographie transthoracique et transoesophagienne (en l'absence de contre-indication) ou scanner cardiaque et holter de 24 h ;

- bilan biologique à la recherche de troubles de la coagulation et/ou de l'hémostase (patients âgés de moins de 55 ans).

Tous ces critères doivent être vérifiés par une équipe multidisciplinaire *ad hoc* impliquant un neurologue neuro-vasculaire et un rythmologue.

Le dispositif CONFIRM RX modèle DM3500 n'est pas indiqué chez les patients appareillés d'un stimulateur cardiaque avec sonde auriculaire et dont la programmation est adaptée à la détection de la fibrillation auriculaire.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

L'implantation du moniteur cardiaque CONFIRM RX modèle DM3500 doit être réalisée sous anesthésie locale en salle de cathétérisme ou au bloc opératoire. La fonction d'activateur patient est accessible *via* l'application mobile MYMERLIN. Si le patient n'a pas de téléphone portable personnel pour télécharger cette application, la mise à disposition du téléphone portable n'est pas prise en charge sur la LPPR et doit être sans reste à charge pour le patient et pour l'établissement de santé ayant effectué l'implantation du moniteur cardiaque.

Pour le diagnostic étiologique des accidents ischémiques cérébraux, la sélection des patients éligibles à la pose du moniteur CONFIRM RX modèle DM3500 doit être réalisée par une équipe multidisciplinaire *ad hoc* impliquant un neurologue neuro-vasculaire et un rythmologue.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARETEUR RETENU

Un argumentaire de démonstration d'équivalence entre CONFIRM RX modèle DM3500 et CONFIRM modèle DM2102 est fourni. Le moniteur CONFIRM RX modèle DM3500 étant une évolution de CONFIRM modèle DM2102 et les indications entre ces deux modèles étant superposables, le comparateur retenu par la CNEDiMTS est le moniteur cardiaque implantable CONFIRM modèle DM2102.

Compareteur : CONFIRM modèle DM2102.

06.2. NIVEAU D'ASA

Aucune étude spécifique à CONFIRM RX modèle DM3500 associé à l'application mobile MYMERLIN à télécharger sur le smartphone comparé à la précédente version de moniteur cardiaque implantable CONFIRM modèle DM2102 n'est fournie.

La Commission s'est donc prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport à CONFIRM modèle DM2102.

07 ETUDES COMPLEMENTAIRES DEVANT ETRE PRESENTEES A L'OCCASION DU RENOUELEMENT DE L'INSCRIPTION

La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats d'une étude de suivi exhaustive de tous les patients implantés avec les moniteurs cardiaques implantables de la gamme CONFIRM pour le diagnostic étiologique des accidents ischémiques cérébraux. Les objectifs devront être l'évaluation des modifications thérapeutiques et de la survenue d'accidents vasculaires cérébraux/accidents ischémiques transitoires 3 ans après l'implantation du moniteur cardiaque. Lors du renouvellement d'inscription, la Commission attend au minimum les résultats de tous les patients à 1 an de suivi.

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

Jusqu'à la date de fin de prise en charge de CONFIRM modèle DM2102 (15/10/2022)

09 POPULATION CIBLE

Diagnostic étiologique des syncopes

La population cible est celle des patients atteints de syncopes inexpliquées récidivantes.

Deux sources de données épidémiologiques sont disponibles :

- D'une part, le nombre de séjours au cours desquels un diagnostic de « syncope ou de collapsus » (diagnostic principal codé R55 selon la classification internationale des maladies, CIM-10) a été posé en 2011 s'élève à 56 173.
- D'autre part, la syncope représente, d'après les données épidémiologiques issues de l'étude Française Blanc JJ *et al.*¹², environ 1,21% des admissions aux urgences des hôpitaux. En France métropolitaine et dans les DOM, les urgences ont accueilli 17,5 millions de passages en 2010¹⁹, soit environ 212 000 admissions pour syncope par an.

De plus, en population générale, 37% des syncopes n'ont aucun diagnostic étiologique²⁰.

Enfin, chez des patients suivis après hospitalisation, la syncope inexpliquée récidive à 18 mois dans 15% des cas²¹.

Au total, la population cible du moniteur cardiaque implantable peut être estimée comme suit :

- *Estimation basse* : 56 173 séjours avec diagnostic de « syncope ou de collapsus » x 37 % de syncopes inexpliquées x 15% de récidives ≈ 3 120.
- *Estimation haute* : 212 000 admissions aux urgences pour syncope par an x 37% de syncopes inexpliquées x 15% de récidives ≈ 11 770.

La population cible de CONFIRM RX modèle DM3500 est comprise entre 3 000 et 12 000 patients par an.

Diagnostic étiologique des accidents ischémiques cérébraux

En France, l'incidence annuelle des AVC a été estimée entre 2000 et 2004 de ce taux était de 1,36/1000 patients/an¹⁵, ce qui représente 90 000 nouveaux cas chaque année.

Dans 20 à 40% des cas, l'étiologie de l'AVC est inconnue^{16,17,18}. Parmi ces AVC sans cause retrouvée, on estime que 30% d'entre eux resteront sans cause retrouvée après les bilans vasculaire, cardiaque et biologique complets.

La population cible de CONFIRM RX modèle DM3500 est comprise entre 5 400 et 10 800 patients par an.

¹⁹ Drees, Le panorama des établissements de santé. Édition 2012. <http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/etabsante2012.pdf>

²⁰ Soteriades ES *et al.* Incidence and prognosis of syncope. N Engl J Med. 2002;347:878-85

²¹ Sarasin FP *et al.* Prospective evaluation of patients with syncope: a population-based study. Am J Med. 2001;111:177-84