



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

09 juin 2009

modifiant l'avis du 12 décembre 2007

CONCLUSIONS	
Nom :	REPLY DR , stimulateur cardiaque implantable double chambre à fréquence asservie (DDDR) conforme aux normes européennes de connexion en vigueur.
Modèles et références retenus :	Un seul modèle proposé
Fabricant :	ELA MEDICAL
Demandeur :	SORIN GROUP France SAS
Données disponibles :	Une analyse des données de la littérature et l'avis de professionnels réunis dans un groupe de travail concernant les stimulateurs cardiaques conventionnels sont décrits dans le rapport « Stimulateurs cardiaques conventionnels : place respective des stimulateurs simple et double chambre - Révision de la nomenclature inscrite à la Liste des Produits et Prestations Remboursables».
Service Attendu (SA) :	Suffisant : - le stimulateur REPLY DR correspond en tous points aux spécifications techniques minimales requises pour l'inscription sur la LPP. - Il existe un intérêt thérapeutique des fonctions de préservation de la conduction auriculo-ventriculaire spontanée (algorithmes dédiés, hystérésis du délai auriculo-ventriculaire, délai auriculo-ventriculaire long programmable), et leur programmation est recommandée dans la dysfonction sinusale. Au vu des données fournies, l'intérêt thérapeutique spécifique de l'algorithme AAIsafeR du stimulateur REPLY DR ne peut être précisé. - Il existe un impact potentiel de la fonction AAIsafeR sur le système de soins, mais celui-ci ne peut être évalué en l'absence de données cliniques suffisantes. Au total, les données disponibles ne permettent pas de préciser l'intérêt de santé publique attendu de la fonction AAIsafeR présente sur le stimulateur REPLY DR.
Indications :	Toutes celles des stimulateurs DDDR conformes aux normes européennes de connexion en vigueur
Eléments conditionnant le SA :	
- Spécifications techniques :	Celles de la ligne générique des stimulateurs DDDR conformes aux normes européennes de connexion en vigueur (mises à jour dans l'avis de la CEPP du 17/02/2009).
- Modalités de prescription et d'utilisation :	

Amélioration du SA :	Le stimulateur REPLY DR propose en plus des spécifications techniques minimales, plusieurs fonctions thérapeutiques et diagnostiques dont la plupart sont proposées sur d'autres stimulateurs déjà disponibles avec des degrés d'évolution et d'automatisation variables qui ne permettent pas de les distinguer. La mise à disposition de l'algorithme AAlsafeR permettant de réduire le taux de stimulation ventriculaire non désiré devrait améliorer les conditions de prise en charge des patients implantés. La Commission recommande de préserver la conduction auriculo-ventriculaire spontanée chez les patients en dysfonction sinusale. ASA de niveau V par rapport aux autres stimulateurs double chambre asservis disposant d'autres fonctions de préservation de la conduction auriculo-ventriculaire spontanée (algorithmes dédiés, hystérésis du délai auriculo-ventriculaire, délai auriculo-ventriculaire long programmable).
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'au 30/08/2010
Conditions du renouvellement :	Une démonstration de l'efficacité sur la mortalité serait souhaitable mais nécessiterait l'inclusion d'un nombre élevé de patients. La commission demande des données à long terme (plus de 2 ans) démontrant l'intérêt l'algorithme AAlsafeR sur : - la survenue d'une fibrillation auriculaire, - et la diminution des accidents vasculaires cérébraux et/ou la réduction des hospitalisations liées à l'insuffisance cardiaque. Le protocole d'étude devra préciser la programmation des appareils dans les différents bras. Le renouvellement d'inscription sera subordonné à l'analyse des résultats. Des données de matériovigilance seront demandées. Le renouvellement d'inscription sera subordonné à l'analyse des résultats.
Population cible :	44 100 à 47 300 implantations par an

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

La Commission d'Evaluation des Produits et Prestations (CEPP) s'est autosaisie afin de revoir la nomenclature des stimulateurs cardiaques implantables conventionnels (simple et double chambre pris en charge par l'assurance maladie) car de nouveaux éléments ont été portés à sa connaissance :

- nouvelles données de la littérature
- évolution des technologies
- hétérogénéité des pratiques.

Cette évaluation répond aussi à la saisine du Ministre qui demande « une actualisation des indications et l'élaboration de recommandations pour l'implantation de chaque type de stimulateurs cardiaques ». Cette saisine de 2008 est motivée par le constat d'une utilisation hétérogène des stimulateurs (analyse des prescriptions associées aux groupes homogènes de séjours).

Le service évaluation des dispositifs de la Haute Autorité de Santé (HAS) a ainsi procédé à une revue de la littérature et à une interrogation des professionnels en vue de l'évaluation du service rendu de ces dispositifs par la CEPP. Cette évaluation est décrite dans un rapport de la HAS¹

La CEPP a estimé opportun de revoir l'ensemble de la nomenclature des stimulateurs cardiaques implantables conventionnels (simple et double chambre). REPLY DR, actuellement inscrit sous nom de marque, est concerné par cette révision.

La CEPP a demandé au fabricant des données complémentaires éventuelles concernant ce stimulateur.

Historique du remboursement

Le stimulateur REPLY DR est inscrit sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR) jusqu'au 30/08/2010 sous le code 3478660 (avis de la CEPP du 12/12/2007, publication au journal officiel du 12/08/2008).

Caractéristiques du produit ou de la prestation

■ Marquage CE

Dispositif médical implantable actif (DMIA), notification par le G Med (0459), France.

■ Description et fonctions assurées

Le stimulateur REPLY DR est un stimulateur multiprogrammable de type DDDR*.

¹ HAS. Rapport « Stimulateurs cardiaques conventionnels : place respective des stimulateurs simple et double chambre - Révision de la nomenclature inscrite à la Liste des Produits et Prestations Remboursables »

*Le fonctionnement d'un stimulateur est décrit de manière globale par un code international.

La première lettre correspond au site de stimulation, la seconde au site de détection :

- S : simple chambre
- A : atrial
- V : ventriculaire
- D : les deux chambres
- Ø : aucun

La troisième lettre correspond à la réponse à la détection :

- I : inhibé
- T : déclenché
- D : les deux simultanément
- Ø : aucun

La lettre R en quatrième position désigne la possibilité de programmer un asservissement de la fréquence.

Il dispose de nombreuses fonctions diagnostiques et thérapeutiques, notamment un algorithme de prévention de la conduction auriculo-ventriculaire spontanée appelé AAlsafer.

REPLY DR possède toutes les fonctions déjà présentes dans le SYMPHONY DR 2550. Les modifications apportées sont une réduction du volume (8 cm³ versus 10,5), une automaticité supérieure à l'implantation, un enchaînement automatique des tests dans des suivis.

La longévité du stimulateur REPLY DR est estimée à 7 ans dans les conditions suivantes : 2,5 V – 0,5 ms – 70 min⁻¹ – 100% stimulation DDDR – 500 Ω ± 1% (jusqu'à l'indication de remplacement).

■ **Acte ou prestation associée**

Les stimulateurs double chambre sont implantés sous anesthésie locale dans la région pectorale abordée par une simple incision ; ils sont reliés à deux sondes endocavitaires dont les extrémités sont placées au niveau des cavités cardiaques.

Le stimulateur REPLY DR doit être utilisé avec le programmeur ELA MEDICAL approprié.

REPLY DR doit uniquement être utilisé avec des sondes du standard IS-1 bipolaire.

L'acte associé à l'implantation d'un stimulateur 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

Une analyse des données de la littérature et l'avis de professionnels réunis dans un groupe de travail concernant les stimulateurs cardiaques conventionnels sont décrits dans le rapport d'évaluation de la HAS « Stimulateurs cardiaques conventionnels : place respective des stimulateurs simple et double chambre - Révision de la nomenclature inscrite à la Liste des Produits et Prestations Remboursables »¹.

Les études²³⁴ évaluant la préservation de la conduction auriculo-ventriculaire spontanée permettent de confirmer l'intérêt d'une stratégie d'économie du ventricule dans la dysfonction sinusale, sur les critères intermédiaires de pourcentage de stimulation ventriculaire à un et trois mois et de taux de développement d'une fibrillation auriculaire persistante à trois ans.

Cependant, ces critères de jugement sont des critères intermédiaires. Des données cliniques concernant les accidents vasculaires cérébraux, l'insuffisance cardiaque, ou la mortalité sont nécessaires.

La mortalité et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque sont des critères secondaires dans l'étude de Sweeney et al⁴. Les différences observées ne sont pas statistiquement significatives entre les deux groupes. Toutefois une analyse non prévue au protocole permet de suggérer un bénéfice sur les hospitalisations pour insuffisance cardiaque pour les patients chez lesquels une fibrillation auriculaire persistante a été retrouvée (3,2% vs 7,3% p=0,03). Il n'y a pas de différence en terme de mortalité.

² Etude SAVE-R menée sur le stimulateur SYMPHONY DR (SORIN GROUP), non publiée

³ Gillis AM, Purerfellner H, Israel CW, Sunthorn H, Kacet S, nelli-Monti M, *et al.* Reducing unnecessary right ventricular pacing with the managed ventricular pacing mode in patients with sinus node disease and AV block. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29(7):697-705.

⁴ Sweeney MO, Bank AJ, Nsah E, Koullick M, Zeng QC, Hettrick D, *et al.* Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease. *N Engl J Med* 2007;357(10):1000-8.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Les données disponibles et l'avis du groupe de travail permettent :

- de recommander l'utilisation des stimulateurs double chambre DDDR dans les cas suivants :
 - dysfonctions sinusales à l'exception de celles pouvant être traitées par un stimulateur SSIR. (Le stimulateur doit être programmé de façon à préserver le ventricule)
 - blocs auriculo-ventriculaires (BAV) en rythme sinusal, sauf si une synchronisation auriculo-ventriculaire n'est pas nécessaire ou si le pourcentage de stimulation ventriculaire estimé est faible (certains BAV paroxystiques)
- d'affirmer l'intérêt des stimulateurs double chambre disposant de fonctions de préservation de la conduction auriculo-ventriculaire spontanée dans la dysfonction sinusale, mais ne permettent pas de les distinguer. Dans cette indication, chaque fois qu'un stimulateur double chambre est utilisé, ces fonctions doivent être activées.

Les différentes fonctions de préservation de la conduction auriculo-ventriculaire spontanée sont :

-la programmation d'un délai auriculo-ventriculaire (DAV) long (supérieur à 250 ms) pour laisser plus de chance à une activité spontanée de se manifester.

-les hystérésis qui allongent le DAV afin de rechercher une conduction spontanée, dans la limite de valeurs programmées. Si aucune activité n'est détectée, le délai est raccourci jusqu'à la prochaine tentative.

- les algorithmes de préservation de la conduction auriculo-ventriculaire, plus récents, qui permettent une stimulation atriale préférentielle (mode AAIR) tout en surveillant l'activité ventriculaire, avec une possibilité de commutation immédiate et automatique en mode double chambre en cas de trouble de la conduction auriculo-ventriculaire. Si la conduction est restaurée, l'appareil commute automatiquement en mode AAI. Il s'agit de l'algorithme MVP (MEDTRONIC) et de l'algorithme AAIsafeR (SORIN GROUP).

Au vu des données fournies, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au stimulateur REPLY DR dans toutes les indications retenues pour les stimulateurs double chambre DDDR conformes aux normes européennes de connexion en vigueur.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

Il faut distinguer les dysfonctions sinusales et les blocs auriculo-ventriculaires (BAV).

Blocs auriculo-ventriculaires

Ils sont dus à des troubles de la conduction électrique entre les oreillettes et le myocarde ventriculaire. Anatomiquement, ils peuvent être supra, intra ou infra-hisiens.

Parmi les BAV il faut distinguer :

- ceux qui sont transitoires, réversibles, et qui vont disparaître en même temps que la maladie en cause ou le traitement en cours ;
- ceux qui sont chroniques qui peuvent être soit permanents, soit paroxystiques (un BAV paroxystique n'existe que par moment mais il est en rapport avec une maladie chronique).

Dans les BAV les symptômes sont fréquents. Ils sont en relation avec la bradycardie ou avec des troubles du rythme ventriculaire (lipothymies, syncopes, asthénie). Toutefois certains blocs sont asymptomatiques.

Le pronostic du BAV dépend des symptômes, de la cardiopathie sous-jacente, du degré du BAV, de sa localisation et du rythme d'échappement cardiaque.

Certains BAV peuvent engager le pronostic vital.

Dysfonctions sinusales

La dysfonction sinusale est habituellement l'aboutissement d'un processus dégénératif du nœud sinusal et de la jonction sino-auriculaire. Dans certains cas, le processus dégénératif et la fibrose atteignent aussi le nœud auriculo-ventriculaire.

La dysfonction sinusale peut entraîner des lipothymies ou des syncopes, une asthénie et peut s'intégrer dans le cadre d'une maladie rythmique atriale, ou syndrome brady-tachycardie. Dans cette entité, il existe une dysfonction sinusale associées à une tachycardie supra-ventriculaire de type fibrillation auriculaire, flutter ou tachycardie atriale.

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

2.2 Epidémiologie de la pathologie

Le BAV congénital représente 1/20 000 naissances. Il est associé à une cardiopathie congénitale dans 30 à 50% des cas⁵.

En revanche, les chiffres d'incidence du BAV dégénératif ne sont pas connus.

La dysfonction sinusale est une pathologie fréquente du sujet âgé. Concernant le syndrome du sinus carotidien, les estimations d'incidence varient de 1 à 14% aux Etats-Unis. Au Royaume-Uni, cette incidence est estimée à 16% avec 35 nouveaux cas par million d'habitants et par an. L'âge de survenue est de 70 ans avec une prédominance masculine (7 hommes pour 3 femmes)⁵.

L'incidence du syndrome brady-tachycardie n'est pas connue.

2.3 Impact

Le modèle économique britannique retrouvé dans la littérature⁶ compare les stratégies de stimulation simple et double chambre dans la dysfonction sinusales et le BAV. Ce modèle ne permet pas de déterminer la stratégie la moins coûteuse à long terme. Cependant il ne prend pas en compte les appareils disposant d'algorithmes de préservation de la conduction auriculo-ventriculaire spontanée.

L'impact de la fonction AAsafeR sur le système de soins ne peut être donc évalué en l'absence de données suffisantes.

Au total, les données disponibles ne permettent pas de préciser l'intérêt de santé publique attendu de la fonction AAsafeR présente sur le stimulateur REPLY DR.

⁵ Agence régionale de l'hospitalisation d'Ile de France. Rapport sur la rythmologie. SROS 1999-2004 <http://www.urcamif.assurance-maladie.fr/fileadmin/ILE-DE-FRANCE/gestionRisque/organisation_offre_soins/arh/rythmo.pdf> [consulté le 26-8-2008].

⁶ Castelnovo E, Stein K, Pitt M, Garside R, Payne E. The effectiveness and cost-effectiveness of dual-chamber pacemakers compared with single-chamber pacemakers for bradycardia due to atrioventricular block or sick sinus syndrome: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2005;9(43).

Eléments conditionnant le Service Attendu

■ Spécifications techniques minimales

Le stimulateur REPLY DR répond à toutes les spécifications techniques minimales retenues pour la ligne générique des stimulateurs cardiaques implantables double chambre de type DDDR conformes aux normes européennes de connexion en vigueur (mises à jour dans l'avis de la CEPP du 17/02/2009).

■ Modalités d'utilisation et de prescription

Celles retenues pour la ligne générique des stimulateurs cardiaques implantables double chambre de type DDDR conformes aux normes européennes de connexion en vigueur mises à jour dans l'avis de la CEPP du 17/02/2009.

En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le service attendu par le stimulateur double chambre REPLY DR 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 dans l'ensemble des indications retenues pour les stimulateurs DDDR conformes aux normes européennes de connexion en vigueur.

Amélioration du Service Attendu

Le stimulateur REPLY DR a des fonctions thérapeutiques et diagnostiques en plus des spécifications techniques minimales requises.

La fonction AAIsafeR est un mode de préservation de la conduction auriculo-ventriculaire qui permet de limiter la stimulation ventriculaire aux situations où elle est nécessaire. Elle est déjà disponible sur le stimulateur antérieur SYMPHONY DR 2550 (modèle précédent dans la gamme du fabricant).

Le rapport d'évaluation de la Haute Autorité de Santé¹ confirme l'intérêt potentiel des dispositifs disposant de fonctions (algorithmes dédiés, hystérésis du délai auriculo-ventriculaire, programmation d'un délai auriculo-ventriculaire long) de préservation de la conduction auriculo-ventriculaire mais ne permet pas de les différencier. La plupart des stimulateurs DDDR disponibles possèdent de telles fonctions.

Les données disponibles permettent seulement de formuler l'hypothèse de la supériorité des algorithmes dédiés à la préservation de la conduction auriculo-ventriculaire², sur les autres alternatives (hystérésis du délai auriculo-ventriculaire et DAV long programmable). La mise à disposition de l'algorithme AAIsafeR permettant de réduire le taux de stimulation ventriculaire non désiré devrait améliorer les conditions de prise en charge des patients implantés. La Commission recommande de préserver la conduction auriculo-ventriculaire spontanée chez les patients en dysfonction sinusale.

Au total, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) du stimulateur REPLY DR par rapport aux stimulateurs double chambre asservis disposant d'autres fonctions de préservation de la conduction auriculo-ventriculaire spontanée (algorithmes dédiés, hystérésis du délai auriculo-ventriculaire et délai auriculo-ventriculaire long programmable).

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Des données de matériovigilance seront demandées lors du renouvellement d'inscription.

Une démonstration de l'efficacité sur la mortalité serait souhaitable mais nécessiterait l'inclusion d'un nombre élevé de patients.

La commission demande des données à long terme (plus de 2 ans) démontrant l'intérêt l'algorithme AAlsafer sur :

- la survenue d'une fibrillation auriculaire,
- et la diminution des accidents vasculaires cérébraux et/ou la réduction des hospitalisations liées à l'insuffisance cardiaque.

Le protocole d'étude devra préciser la programmation des appareils dans les différents bras.

Le renouvellement d'inscription sera subordonné à l'analyse des résultats.

Durée d'inscription proposée : jusqu'au 30/08/2010.

Population cible

La population cible des stimulateurs est estimée¹ comme suit :

- Stimulateur DDDR (dont REPLY DR) : 70 à 75% des implantations soit 44 100 à 47 300 par an
- Stimulateur VDD(R) : 0 à 5% des implantations soit au maximum 3 200 par an
- Stimulateur SSIR : 25 à 30% des implantations soit 15 700 à 18 900 par an

Une augmentation de 2% par an est prévisible.

La population cible de REPLY DR est estimée comprise entre 44 100 et 47 300.