

Avis de la Commission

31 mars 2004

Dispositif : **INSIGNIA ULTRA DR 1290**, stimulateur cardiaque implantable double chambre à fréquence asservie (DDDR)

Conditionnement : le conditionnement comporte :

- le stimulateur à implanter
- un tournevis
- le manuel d'utilisation

Fabricant : **GUIDANT Corporation Cardiac Rythm Management (USA)**

Demandeur : **GUIDANT France**

Nature de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale
--

Secrétariat de la Commission : afssaps

I - Caractéristiques du produit ou de la prestation

Marquage CE

Dispositif médical implantable actif (DMIA), notification par British Standards Institution (0086).

Fonctions assurées

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.

INSIGNIA ULTRA DR 1290 est un stimulateur multiprogrammable de type DDDR.

Le mode DDD correspond à une stimulation atriale et ventriculaire, une détection atriale et ventriculaire, une inhibition par les événements atriaux et ventriculaires.

Applications

Dans le cadre des indications générales reconnues par les sociétés savantes, les stimulateurs cardiaques implantables double chambre de type DDDR sont pris en charge dans les situations suivantes :

- Bloc auriculo-ventriculaire du 2nd ou du 3^{ème} degré nécessitant une stimulation ventriculaire permanente ou intermittente (si la conduction auriculo-ventriculaire est préservée) :
 - chez le patient ayant une insuffisance chronotrope, lorsque le maintien d'une activité physique est possible,
 - et si l'oreillette est stimulable de façon prédominante,
- Dysfonction du nœud sinusal avec insuffisance chronotrope associée soit à des anomalies de la conduction auriculo-ventriculaire, soit à une maladie rythmique atriale.

La fibrillation auriculaire chronique et permanente n'est pas une indication de la stimulation double chambre DDD(R).

Modalités d'utilisation

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

Le stimulateur INSIGNIA ULTRA DR 1290 doit être utilisé avec un programmeur /enregistreur/moniteur Guidant modèle 2920 muni du logiciel CONSULT modèle 2892.

INSIGNIA ULTRA DR 1290 est compatible avec les sondes dont le connecteur est au standard IS1.

Durée de vie du dispositif

La longévité du stimulateur INSIGNIA ULTRA DR 1290 est estimée à 6,4 ans dans les conditions suivantes : 2,5 V – 0,5 ms – 70 min⁻¹ – 100% stimulation DDDR – 500 Ω $\pm$ 1% (jusqu'à l'indication de remplacement).

II – Service rendu

1. Caractère de gravité

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

La dysfonction sinusale peut voir apparaître au cours du temps une fibrillation auriculaire, avec les complications thrombo-emboliques associées et évoluer vers une insuffisance cardiaque.

Dans les blocs auriculo-ventriculaires, les symptômes sont fréquents. Ils sont en relation avec la bradycardie ou l'arythmie ventriculaire (étourdissements, syncopes, absences). Le pronostic vital peut être compromis.

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. Rapport performances/risques

Performances

Selon un rapport de l'ANAES¹, «les indications de pose de stimulateur cardiaque ne reposent pas sur des études à fort niveau de preuve. Des études randomisées sont en cours. Cependant, l'historique de la stimulation cardiaque et l'observation clinique rendent la réalisation de telles études non éthiques dans les blocs auriculo-ventriculaires».

«Les patients doivent être pris en charge sur le plan clinique, malgré les incertitudes issues de cette analyse de la littérature, selon l'expérience clinique accumulée au cours des décennies précédentes».

La subdivision en trois classes et trois niveaux de preuves selon les définitions américaines a été adoptée². Selon les cas, les indications sont de classe I, IIa ou IIb ; et les niveaux de preuves B ou C.

Niveaux de preuves
<i>A : fondé sur des données provenant de plusieurs études randomisées comprenant un grand nombre de patients</i>
<i>B : fondé sur des données provenant d'un nombre limité d'études randomisées comprenant un faible nombre de patients ou de bons travaux non randomisés ou de registres d'observations</i>
<i>C : fondé sur un consensus des experts consultés</i>
Classes (grades de recommandations)
<i>Classe I : situations dans lesquelles il y a une preuve et/ou un accord général pour dire que le traitement est bénéfique, utile et efficace</i>
<i>Classe II : situations dans lesquelles il y a des éléments contradictoires et/ou des divergences d'opinion sur l'utilité et l'efficacité du traitement :</i> <i>- II a : le poids des preuves est plutôt en faveur de la technique</i> <i>- II b : le poids des preuves est insuffisant pour avoir une opinion.</i>
<i>Classe III : situations dans lesquelles il y a une preuve et/ou un accord général pour dire que le traitement n'est ni utile ni efficace ou éventuellement nuisible</i>

¹ ANAES, évaluation clinique et économique des stimulateurs cardiaques, mai 1999

² Gregoratos G et al. J Am Coll Cardiol 1998 ; 31 : 1175-1209

Risques

Les risques présentés ci-après sont communs à l'ensemble des stimulateurs cardiaques. Aucun n'est spécifique au stimulateur INSIGNIA ULTRA DR 1290.

Ainsi, l'implantation d'un stimulateur cardiaque peut entraîner des complications¹ :

- ♦ liées à l'acte médico-chirurgical (implantation)
 - déplacement des sondes : 1,1 à 6 %, souvent précoce, nécessite une réintervention
 - hémorragies et hématomes : 0,5 à 1,5 %
 - perforation du cœur, de la plèvre, des poumons, hémothorax : 0,35 à 1,7 %
 - infections : 0,23 à 4 %
 - locales
 - générales, parfois tardives, de pronostic sévère (mortalité > 30 %)
 - thromboses veineuses symptomatiques ou non
- ♦ électrophysiologiques précoces ou tardives
 - syndrome du pacemaker : 0,2 à 26 %
 - reconversion des stimulateurs cardiaques (en dehors du syndrome du pacemaker)
 - fibrillation auriculaire et thromboembolie
- ♦ liées à la fiabilité et à la sécurité des stimulateurs cardiaques
 - interférences électromagnétiques
 - autres : sur/sous-détection, batterie hors service prématurément, ...

L'analyse des données¹ montre que:

- les risques liés à l'utilisation des stimulateurs cardiaques dépendent de nombreux facteurs dont l'expérience du centre qui semble être le facteur le plus lié au taux de réintervention
- la détection d'une complication relève à la fois des méthodes de diagnostic et du rythme de suivi.

Ces données sont en faveur d'un encadrement de l'utilisation des stimulateurs cardiaques.

- les interférences électromagnétiques créées par certains appareils contre-indiquent leur utilisation chez les patients porteurs de stimulateur cardiaque ou nécessitent des précautions particulières. Il s'agit des IRM, de la cobaltothérapie, du bistouri électrique, de la lithotritie extracorporelle, de la défibrillation transthoracique. En milieu industriel, chaque cas doit être étudié. En revanche, les risques dans la vie courante sont négligeables.

Les interférences électromagnétiques potentielles avec de nombreux appareils dans l'environnement domestique et hospitalier ainsi que la conduite à tenir doivent être connues des médecins et des patients.

Au total, le rapport performances/risques des stimulateurs en général est favorable à leur utilisation.

Néanmoins, dans le cadre de l'évaluation de ces dispositifs en vue de leur remboursement, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations conditionne leur service rendu à des spécifications techniques minimales et à des conditions de prescription et d'utilisation.

3. Exposé des alternatives thérapeutiques

Le rapport ANAES¹ et l'analyse de la littérature montrent qu'il n'y a pas d'autre alternative thérapeutique dans les blocs auriculo-ventriculaires, et dans la dysfonction du nœd sinusal.

Il n'y a pas d'alternative à l'implantation d'un stimulateur cardiaque.

4. Intérêt pour la santé publique

Dans les conditions d'indication, compte tenu de l'absence d'alternative et de la gravité de l'affection, les stimulateurs cardiaques présentent un intérêt en terme de santé publique.

III – Éléments conditionnant le service rendu

Indications

Celles retenues pour la ligne générique des stimulateurs cardiaques implantables double chambre de type DDDR (ligne 3489875).

Spécifications techniques minimales

Celles retenues pour la ligne générique des stimulateurs cardiaques implantables double chambre de type DDDR (ligne 3489875).

Le stimulateur INSIGNIA ULTRA DR 1290 répond à toutes ces spécifications techniques minimales.

Modalités d'inscription et d'utilisation

Celles retenues pour la ligne générique des stimulateurs cardiaques implantables double chambre de type DDDR (ligne 3489875).

La Commission d'Evaluation des Produits et Prestations s'est prononcée pour un service rendu suffisant du stimulateur cardiaque implantable INSIGNIA ULTRA DR 1290.

IV – Amélioration du Service Rendu

Comparaison aux spécifications techniques minimales décrites par la ligne générique des stimulateurs double chambre de type DDDR (ligne 3489875)

INSIGNIA ULTRA DR 1290 est un stimulateur correspondant en tout point aux caractéristiques requises pour appartenir à la gamme des stimulateurs double chambre de type DDDR. Néanmoins, il présente en plus des fonctions thérapeutiques et diagnostiques supplémentaires :

- 220 secondes d'électrogrammes endocavitaires mémorisés (EGMs) enregistrés sur 2 canaux : il s'agit d'une fonction Holter embarquée qui permet le diagnostic automatique et rétrospectif des arythmies. L'application d'un aimant permet en outre de corrélérer les symptômes du patient à la réalité électrocardiographique. Ces véritables mémoires implantées permettent une meilleure connaissance de l'histoire naturelle des pathologies présentées par le patient, un diagnostic rapide de dysfonctionnement d'entraînement ou d'écoute, et une adaptation au mieux du traitement au patient. En particulier, cette fonction permet de détecter, et de traiter, des arythmies souvent asymptomatiques bien que graves.³

D'autres dispositifs possèdent une telle fonction avec des enregistrements de résolution et de durée variables.

- Un asservissement double capteur (accéléromètre + capteur ventilation minute) : l'association des deux capteurs permet une adaptation plus physiologique à l'effort. Le capteur ventilation minute permet d'adapter la fréquence de stimulation aux besoins métaboliques du patient.

Selon les experts, l'asservissement double capteur est indiqué pour les patients ayant une incompétence chronotropique symptomatique : patients à activité physique notable en particulier pour ceux avec des risques d'augmentation inappropriée de la fréquence cardiaque (activité physique ou sportive importante par exemple).

- Une surveillance continue de l'impédance des sondes.

- Une mesure automatique du seuil ventriculaire (AUTOCAPTURE) : cette fonction teste en permanence le seuil de stimulation du patient, et adapte automatiquement l'amplitude des impulsions. Elle permet d'augmenter la longévité de la pile par rapport au même appareil programmé à amplitude fixe en délivrant l'énergie juste nécessaire

La longévité calculée du stimulateur INSIGNIA ULTRA DR 1290 est ainsi égale à 6,4 ans dans les conditions fixées pour les spécifications techniques minimales, et peut atteindre 8,2 ans avec cette fonction activée⁴.

Cet allongement de la durée de vie de l'appareil réduit les complications liées au changement du boîtier, et le rend particulièrement indiqué chez les sujets jeunes ou dépendants de la stimulation.

De plus, cet algorithme améliore la sécurité du patient car il permet de vérifier l'efficacité de la stimulation (signal de réponse évoqué). A chaque cycle, si la stimulation

³ Nowak B et al Europace. 2003 ; 5 : 103-9.

⁴ GUIDANT Corporation Cardiac Rythm Management, clinical report of the INSIGNIA ULTRA pacemaker. 2003

ventriculaire n'est pas confirmée par la détection d'une réponse évoquée, l'appareil délivre une impulsion de secours afin de garantir une contraction ventriculaire⁴.

- Un hystérésis de fréquence dont le but est de préserver un rythme spontané. Cette fonction est disponible sur la plupart des appareils de dernière génération.

- Un hystérésis du délai auriculo-ventriculaire permet une meilleure expression de l'activité ventriculaire spontanée et d'économiser une stimulation ventriculaire droite inutile. Une désynchronisation des deux ventricules qui aurait un effet délétère sur le plan hémodynamique⁵, et augmenterait le risque de fibrillation atriale⁶ peut ainsi être évitée.

- Un algorithme anti-TRE (tachycardies par ré-entrée électronique)

- Une période réfractaire auriculaire post-ventriculaire (PRAPV) dynamique. Cette fonction a pour objectif d'empêcher le canal atrial de détecter une dépolarisation atriale rétrograde et d'initier une tachycardie potentielle par réentrée électronique.

- Un algorithme de réponse à la chute de fréquence.

- Deux algorithmes de protection ventriculaire en cas d'arythmies supra-ventriculaires :

il s'agit des algorithmes de réponse au flutter atrial, et régulation de la fréquence ventriculaire (RFV).

Ce dernier a fait l'objet d'une évaluation menée avec un stimulateur antérieur de ce fabricant chez des patients en fibrillation atriale permanente avec indication de pose d'un stimulateur cardiaque⁷. La réalisation d'un test de marche de 6 minutes avec mesure du nombre d'intervalles RR contigus différents de plus de 30 % les uns des autres chez montre que la stimulation ventriculaire avec l'algorithme RFV activé diminue significativement la variabilité des intervalles RR, sans accroître la fréquence cardiaque moyenne.

- Un algorithme de commutation de mode nommé réponse au tachycardies atriales. Celui-ci permet de préserver la stimulation synchronisée auriculo-ventriculaire.

Les avantages de la commutation de mode sont les suivants⁸ : les patients présentant des tachycardies atriales paroxystiques peuvent devenir très symptomatiques à cause de la détection de l'arythmie, qui est responsable de stimulations ventriculaires rapides. Si un mode de non détection atriale permanent est programmé, ces patients ne ressentiront pas de rythme rapide, mais il n'y aura pas de synchronisme auriculo-ventriculaire pendant les périodes de rythme sinusal. La commutation de mode permet à ces patients de bénéficier d'une stimulation physiologique pendant les périodes d'activité atriale normale, et d'être asymptomatiques lors des tachycardies atriales (commutation du stimulateur).

En revanche, la sensibilité doit être assez haute pour assurer la détection des arythmies atriales. Les tachycardies sinusales peuvent entraîner des commutations inappropriées. Les critères doivent donc être assez rigoureux pour éviter cela. Ils doivent également éviter qu'il y ait trop de commutations, ce qui peut être désagréable pour le patient. Cependant si les critères sont trop sévères, le patient pourra éprouver des rythmes ventriculaires rapides prolongés avant que la commutation ne se produise. Il faut donc faire un compromis dans la programmation.

⁵ Tse HF et al. JACC 1997 ; 29(4) : 744-749

⁶ Sweeney M et al. Circulation 2003 ; 107 : 2932-2937

⁷ Ciaramitaro G et al Progress in Clinical Pacing. Rome 2002 (abstract)

⁸ Sutton R. et al.. Am J Cardiol 1999 ; 83 : 202D-210D.

- Un algorithme de prévention de la fibrillation auriculaire (FA) : il s'agit d'un algorithme d'overdrive auriculaire.

Parmi les patients candidats à la stimulation cardiaque permanente, certains présentent également des troubles du rythme auriculaire. En particulier, la maladie de l'oreillette se caractérise par une alternance d'épisodes de bradycardie et d'épisodes de FA. La FA est un trouble évolutif apparaissant de manière paroxystique pour devenir permanente en quelques années. Il n'existe pas de facteur prédictif identifiés. Les complications de la FA sont graves, allant jusqu'à l'accident vasculaire cérébral.

Une étude (ADOPT-A) multicentrique randomisée sur 288 patients utilisant un algorithme d'overdrive auriculaire présenté comme similaire au sien par le fabricant du INSIGNIA ULTRA DR 1290, est exposée dans le dossier. Cette étude a mis en évidence une réduction relative de 25% de la charge de FA paroxystique ou persistante⁹. Cette réduction est significative et se maintient au cours de temps.

Cependant, si la similarité des deux algorithmes peut être évoquée, du fait de nombreux facteurs confondants, la Commission s'est prononcée pour une absence d'extrapolation du bénéfice clinique obtenu au moyen du stimulateur implanté lors de l'étude ADOPT-A, au stimulateur INSIGNIA ULTRA DR 1290.

Pour cet ensemble de fonctions, INSIGNIA ULTRA DR 1290 est intéressant dans les situations suivantes :

- sujets dépendants de la stimulation,
- ou présentant une cardiopathie associée,
- ou présentant des troubles du rythme atrial.

⁹ Carlson M. et al. JACC 2003 ; 42(4) : 627-633

Comparaison aux stimulateurs double chambre de type DDDR inscrits sous nom de marque :

Certaines des caractéristiques listées ci dessus sont proposées sur d'autres stimulateurs déjà disponibles avec des degrés d'évolution et d'automatisation variables qui ne permettent pas de les distinguer.

Le comparateur retenu par la Commission est le stimulateur INSIGNIA PLUS DR 1298.

Toutes les fonctions du stimulateur INSIGNIA PLUS DR 1298 sont disponibles sur le stimulateur INSIGNIA ULTRA DR 1290.

Ce dernier propose en plus une mesure automatique du seuil ventriculaire (AUTOCAPTURE).

Néanmoins, dans les indications retenues, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service rendu (ASR V) du stimulateur INSIGNIA ULTRA DR 1290 par rapport au stimulateur INSIGNIA PLUS DR 1298.

V – Conditions du renouvellement

Le renouvellement sera subordonné à la présentation d'études confirmant la portée clinique des caractéristiques techniques du stimulateur INSIGNIA ULTRA DR 1290, ainsi que des données actualisées du suivi des dispositifs implantés confirmant le rapport performances/risques favorable.

VI – Population cible

D'après les données 2001 du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Implantation (PMSI), le nombre total d'implantations de stimulateurs cardiaques est de 54 526 par an, dont la moitié dans le secteur privé (chiffres obtenus à partir des actes classants stimulation cardiaque définitive et changement de stimulateur).

Acte	Ensemble des établissements	Part du secteur privé
Stimulation cardiaque définitive	41 826	48 %
Changement de stimulateur	12 700	58 %
TOTAL	54 526	49 %

D'après les statistiques communiquées par les fabricants proposant des stimulateurs en France, les ventes de stimulateurs atteignaient un total de 54 508 en 2002¹⁰, si l'on exclut les boîtiers spécifiques pour stimulation biventriculaire. L'utilisation de boîtiers DDDR utilisés avec un adaptateur en Y porte à environ 1 850 le nombre d'implantations pour stimulation biventriculaire.

Type de stimulateur	2002
SSI	6,8 % soit 3 685
SSIR	21,7 % soit 11 841
VDD(R)	5,6 % soit 3 081
DDD	8,9 % soit 4 884
DDDR	56,9 % soit 31 017
TOTAL	100 % soit 54 508

Enfin, d'après les données du fichier français 2002 du Collège Français de Stimulation Cardiaque¹¹, le nombre d'implantations définitives réalisées par an en primo-implantation est de 26 065, représentant 77 % des dossiers enregistrés.

Les proportions des différents types de stimulateurs implantés en primo- et ré-implantation sont les suivantes :

Type de stimulateur	Primo-implantations	Ré-implantations	Ensemble
SSI	7 %	7 %	6,9 % soit 2 369
SSIR	18 %	28 %	20,3 % soit 6 872
VDD(R)	6 %	4 %	5,6 % soit 1 875
DDD	11 %	10 %	10,8 % soit 3 646
DDDR	58 %	51 %	56,4 % soit 19 088
TOTAL	26 065	7 785	33 850

Les données du PMSI et les statistiques des fabricants sont cohérentes.

Les chiffres rapportés par le fichier français, en nombre d'implantations, sont certainement inférieurs à la réalité puisque basés sur une participation volontaire des centres.

En revanche, les proportions relatives des différents types de stimulateurs sont cohérentes avec celles des fabricants.

¹⁰ Dodinot B. Stimucœur 2003 ; 31(2) : 126-140

¹¹ Salvador-Mazenc M. Stimucœur 2003 ; 31 (3) : 200-204

Au total, la population cible retenue pour le stimulateur INSIGNIA ULTRA DR 1290 est comprise entre 19 088 et 31 017 implantations par an.

Il est à noter une augmentation prévisible dans les années à venir, liée au vieillissement normal de la population et au pic démographique d'après guerre.

RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

NOM :	INSIGNIA ULTRA DR 1290 stimulateur cardiaque implantable double chambre à fréquence asservie de type DDDR
SR :	Suffisant
Eléments conditionnant le SR	
Eléments conditionnant le SR	
Indications	Celles de la ligne générique 3489875
Conditions de prescription et d'utilisation	Celles de la ligne générique 3489875
Spécifications techniques	Celles de la ligne générique 3489875
ASR :	V (pas d'amélioration du service rendu) par rapport au stimulateur INSIGNIA PLUS DR 1298.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Conditions du renouvellement :	Le renouvellement sera subordonné à la présentation d'études confirmant la portée clinique des caractéristiques techniques du stimulateur INSIGNIA ULTRA DR 1290 , ainsi que des données actualisées du suivi des dispositifs implantés confirmant le rapport performances/risques favorable.
Population cible :	La population cible est comprise entre 19 088 et 31 017 implantations de stimulateurs DDDR par an (dont la moitié dans le secteur privé).