

Avis de la Commission

4 février 2004

Dispositif : IDENTITY ADX XL DR, stimulateur cardiaque implantable double chambre à fréquence asservie (DDDR)

Modèle : 5386

Conditionnement : le conditionnement interne comporte :

- le stimulateur à implanter
- un kit de connexion
- une clé dynamométrique n°2
- trois clés allen supplémentaires (2, 4, 6) pour la déconnexion des anciens stimulateurs.

Fabricant : St Jude Medical INC. (Etats-Unis)

Demandeur : St Jude Medical France SAS

Nature de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L165-1 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 TÜV Product Service GMBH (0123).

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.

IDENTITY ADX XL DR 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 stimuable 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 IDENTITY ADX XL DR doit être utilisé avec un programmeur modèle 3510/3500 pourvu du logiciel modèle 3307/version 4.4 ou plus récent.

Le stimulateur IDENTITY ADX XL DR est compatible avec les sondes uni/bipolaires IS1 ou 3,2 mm.

Durée de vie du dispositif

La longévité du stimulateur IDENTITY ADX XL DR est estimée à 11 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
A : fondé sur des données provenant de plusieurs études randomisées comprenant un grand nombre de patients
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
C : fondé sur un consensus des experts consultés
Classes (grades de recommandations)
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
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 :
- II a : le poids des preuves est plutôt en faveur de la technique
- II b : le poids des preuves est insuffisant pour avoir une opinion.
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

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 IDENTITY ADX XL DR.

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 %
- reversion 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.

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 nœud 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.

En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le service rendu par les stimulateurs cardiaques implantables 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.

Néanmoins, la Commission conditionne leur service rendu à des spécifications techniques minimales et à des conditions de prescription et d'utilisation.

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 IDENTITY ADX XL DR 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 IDENTITY ADX XL DR.

IV – Amélioration du Service Rendu

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

IDENTITY ADX XL DR est un stimulateur correspondant en tous points aux spécifications techniques minimales requises pour cette gamme de produit. Néanmoins, il présente en plus des fonctions thérapeutiques et diagnostiques supplémentaires :

- 120 secondes d'électrogrammes endocavitaires mémorisés (EGMs) enregistrables sur 2 canaux : il s'agit d'une fonction holter embarquée qui permet le diagnostic automatique et rétrospectif des arythmies. Ces EGMs remplacent des marqueurs dont on connaissait les limites. 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 auriculaires souvent asymptomatiques, bien que graves (1 essai non comparatif sur 56 patients avec des appareils de génération antérieure d'une autre firme³), ce qui rend particulièrement indiqué chez des patients susceptibles d'avoir des troubles atriaux ou ventriculaires.

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

- Une mesure 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^{4,5}.

La longévité calculée du stimulateur IDENTITY ADX XL DR est ainsi égale à 11 ans dans les conditions fixées pour les spécifications techniques minimales, et peut atteindre 12 ans avec cette fonction activée.

Cet allongement de la durée de vie de l'appareil réduit de fait 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 ventriculaire n'est pas confirmée par la détection d'une réponse évoquée, l'appareil délivre une impulsion de secours afin de garantir une contraction

³ Pollak W. et al. Pace 2001 ; 24 (Pt II) : 424-429

⁴ Simeon L. et al. Pace 2000 ; 23 (Pt II) : 1788-1791

⁵ Boriani G. et al. Pace 2000 ; 23 (Pt II) : 1783-1787

ventriculaire. La sécurité et les performances de cet algorithme ont fait l'objet de 2 essais non comparatifs publiés^{6,7}.

- Une fonction NIPS (Non Invasive Programmed Stimulation) qui permet de réaliser des études électrophysiologiques répétées de façon non invasive.

- Une fréquence automatique de repos: cette fonction permet de stimuler à une fréquence inférieure à la fréquence de base pendant les phases de sommeil ou de repos, et donc de mieux respecter le rythme circadien. Cette fonction est disponible sur la plupart des appareils de dernière génération.

- Une possibilité de stimuler à 7,5 V, intéressante en cas d'élévation du seuil chez un patient.

- 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 hémodynamique⁸, et augmenterait le risque de fibrillation atriale⁹, peut ainsi être évitée.

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

- Une période réfractaire auriculaire post-ventriculaire (PRAPV) automatique. 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.

- Une commutation automatique de mode: cette fonction permet de préserver la stimulation synchronisée auriculo-ventriculaire.

Les avantages de la commutation de mode sont les suivants¹⁰: 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

⁶ Clarke M. et al. Pace 1998 ; 21 : 1567 - 959

⁷ Lau C. et al. Pace 2000 ; 23 : 953-959

⁸ Tse HF et al. JACC 1997 ; 29(4) : 744-749

⁹ Sweeney M et al. Circulation 2003 ; 107 : 2932-2937

¹⁰ Sutton R. et al.. Am J Cardiol 1999 ; 83 : 202D-210D.

pourra éprouver des rythmes ventriculaires rapides prolongés avant que la commutation ne se produise. Il faut donc faire un compromis dans la programmation.

L'étude de Kamalvand¹¹ sur des appareils de différentes firmes, et de génération antérieure à l'IDENTITY ADX XL DR a confirmé l'efficacité clinique de la commutation automatique de mode, et la préférence de ce mode par les patients interrogés. L'étude comparait 3 modes de stimulation : DDDR avec commutation, DDDR sans commutation, et VVIR, chez les patients ayant des antécédents de tachyarythmie atriale. Cependant, dans cette étude, la moyenne de la durée d'exercice et la fréquence maximale lors d'un test d'effort ne sont pas significativement différentes entre les modes DDDR avec ou sans commutation.

- 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 en plus 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. Or ses complications sont graves, allant jusqu'à l'accident vasculaire cérébral.

Une étude (ADOPT-A) multicentrique randomisée sur 288 patients utilisant des stimulateurs antérieurs, a mis en évidence une réduction relative de 25% de la charge de FA paroxystique ou persistante¹². Cette réduction est significative et se maintient au cours de temps. Deux études (OASES et INOVA) dont les résultats ont fait l'objet de communications fin 2003 semblent confirmer l'intérêt de cet algorithme.

Cet algorithme est particulièrement indiqué pour les sujets présentant une cardiopathie ou des troubles du rythme atrial.

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

Le comparateur retenu par la Commission est le stimulateur IDENTITY XL DR.

Toutes les fonctions du stimulateur IDENTITY ADX XL DR sont disponibles sur le stimulateur IDENTITY XL DR.

Les différences entre les deux versions du stimulateur XL DR sont les suivantes :

- amélioration des fonctions mémoires, notamment avec la possibilité de suivre la charge en fibrillation auriculaire,
- nouveau logiciel de programmation.

Il n'est présenté aucune donnée concernant ces modifications.

¹¹ Kamalvand K. et al. JACC 1997 ; 30 (2) : 496-504.

¹² Carlson M. et al. JACC 2003 ; 42(4) : 627-633

Pour cet ensemble de fonctions, IDENTITY ADX XL DR est intéressant dans les situations suivantes :

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

Au total, 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 IDENTITY ADX XL DR par rapport au stimulateur IDENTITY XL DR.

V – Conditions du renouvellement

Le renouvellement sera subordonné à la présentation d'études confirmant la portée clinique des caractéristiques techniques du stimulateur IDENTITY ADX XL DR, 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 2002¹³, 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 Cardiaque¹⁴, le nombre d'implantations définitives réalisées par an en primo-implantation est de 26 065, représentant 77 % des dossiers enregistrés.

¹³ Dodinot B. Stimucœur 2003 ; 31(2) : 126-140

¹⁴ Salvador-Mazenq M. Stimucœur 2003 ; 31 (3) : 200-204

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.

Au total, la population cible retenue pour le stimulateur IDENTITY ADX XL DR 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 :	IDENTITY ADX XL DR stimulateur cardiaque implantable double chambre à fréquence asservie de type DDDR
SR :	Suffisant
Eléments conditionnant le SR	
Indications	Celles de la ligne générique 3489875I
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 IDENTITY XL DR.
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 IDENTITY ADX XL DR, 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).