

Avis de la Commission

1^{er} décembre 2004

Dispositif : T70DR, stimulateur cardiaque implantable double chambre à fréquence asservie (DDDR)

Modèles : T70A1

Conditionnement : le conditionnement interne comporte :

- le stimulateur à implanter
- une clé dynamométrique
- une documentation

Fabricant : VITATRON Medical B.V. (Pays Bas)

Demandeur : VITATRON France SARL

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 Kema Medical (0344) Pays-Bas.

■ 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.

T70DR 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 T70DR doit être utilisé avec l'un des deux programmeurs suivants : Medtronic/Vitatron 9790c ou Vitatron CareLink et le logiciel Vitatron Série T.

T70DR est compatible avec les sondes IS1 unipolaires ou bipolaires.

■ Durée de vie du dispositif

La longévité du stimulateur T70DR est estimée à 8,2 ans dans les conditions suivantes : 2,5 V – 0,5 ms – 70 min⁻¹ – 100% stimulation DDDR – 500 $\Omega \pm 1\%$ (jusqu'à l'indication de remplacement), avec les fonctions diagnostiques et la mémorisation des EGM activées.

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 T70DR.

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, hémithorax : 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.

La Commission a donné un avis favorable à l'inscription des stimulateurs DDDR C60DR (avis du 17 décembre 2003) et SELECTION 9000 (avis du 30 avril 2003) qui sont associés dans le T70DR.

Par ailleurs, le fabricant déclare :

- n'avoir reçu aucune notification de matériovigilance concernant le stimulateur T70DR (les données portent sur 859 appareils commercialisés dans le monde).
- n'avoir pas reçu de données de matériovigilance spécifiques au stimulateur SELECTION 9000 (sur 13 758 unités commercialisées)
- avoir recensé 12 retours de stimulateurs C60DR, néanmoins après vérification tous ces appareils fonctionnaient normalement (10 284 unités commercialisées).

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 – Eléments 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 T70DR 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 T70DR.

IV – Amélioration du Service Rendu

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

T70DR est un stimulateur correspondant en tous points aux spécifications techniques minimales requises pour cette gamme de produit. Il présente en plus :

- Une longévité de 8,2 ans
- Un algorithme anti-TRE (tachycardies par ré-entrée électronique)
- Un délai auriculo-ventriculaire « intelligent » favorisant la conduction auriculo-ventriculaire spontanée
- Une préférence pour l'activation ventriculaire spontanée
- Un lissage de la fréquence cardiaque (flywheel) : cette fonction permet d'éviter la chute brutale du rythme à la fréquence de base programmée chez les patients présentant des phases de bradycardies paroxystiques.
- La possibilité de programmer un mode OOO, permettant d'inhiber totalement le stimulateur.
- Une commutation automatique de mode cycle à cycle : cette fonction permet de préserver la stimulation synchronisée auriculo-ventriculaire³.
L'analyse cycle à cycle du rythme atrial permettrait une réponse plus rapide du stimulateur. Une étude technique⁴ et une étude clinique⁵ sur des appareils antérieurs au T70DR, ont confirmé l'efficacité de la commutation automatique de mode de la firme.
- Des fonctions mémoires et diagnostiques étendues, toutes disponibles en permanence après interrogation, avec un codage couleur des données qui en facilite l'utilisation. Des électrogrammes endocavitaires ou EGM mémorisés avec une fréquence d'échantillonnage de 800 Hz (2 fois 3 minutes en mode DDD(R) et jusqu'à 12 minutes en mode VVI(R)). Ces fonctions améliorent les possibilités de suivi du patient.
- Un traitement entièrement numérique des données, pour la fonction de stimulation et la fonction de détection.
Le choix technologique du tout numérique devrait permettre un filtrage plus sélectif et programmable des signaux, offrant une meilleure discrimination. Une détection basée sur l'analyse de forme sera probablement possible. Cependant les données fournies ne permettent pas de déterminer le bénéfice clinique de la technologie numérique par rapport aux appareils disponibles qui disposent d'un traitement partiellement analogiques des données.
- Une fonction de conseils thérapeutiques signalant toute observation inhabituelle et suggérant un diagnostic et une conduite à tenir.
Cette fonction a été évaluée par plusieurs essais sur des dispositifs antérieurs au T70DR :
 - un registre prospectif multicentrique, sur 512 patients suivis pendant un an⁶.
 - une étude non publiée dont l'objectif primaire était l'évaluation du capteur d'asservissement du C60DR (dispositif antérieur), avait pour objectif secondaire l'évaluation de la convivialité et de l'utilité des nouvelles fonctions diagnostiques.

³ Sutton R. et al.. Am J Cardiol 1999 ; 83 : 202D-210D.

⁴ Sweesy M. et al. Europace supplements 2000 Jul ; 86/I : D81. (abstract de communication)

⁵ Kamalvand K. et al. JACC 1997 ; 30 (2) : 496-504.

⁶ Schuchert, on behalf of the DORE investigators, NASPE 2003 (abstract de communication)

- les résultats préliminaires de deux études non publiées, C-Star et T-Star, sont aussi présentés mais ne peuvent être retenus par la Commission avant la fin de l'étude.
Au total, les données présentées ne permettent pas de conclure à l'efficacité de cette fonction.

- des fonctions diagnostiques spécifiquement dédiées aux fibrillations atriales (FA) qui permettraient de mieux évaluer la pathologie, de discriminer ses mécanismes de déclenchement, et donc de mieux adapter le traitement au patient.
- cinq algorithmes de suppression/prévention des épisodes de fibrillation auriculaire : 4 fonctions de prévention par stimulation déclenchée (suppression des extrasystoles atriales ou ESA, prévention des pauses post-ESA, stimulation post-effort, et stimulation post-FA), et une fonction de prévention par stimulation continue (overdrive).

Ces algorithmes ont fait l'objet de plusieurs études sur des dispositifs antérieurs au T70DR :

- Une étude prospective multicentrique randomisée en simple aveugle^{7 8} sur un effectif de 372 patients. La 3^{ème} phase de cette étude avait pour objectif d'évaluer l'efficacité du stimulateur sur la FA, avec ou sans activation des algorithmes. Quatre vingt dix sept patients ont été analysés. Il a été vérifié que cet échantillon était représentatif et que la randomisation restait valide. Les résultats mettaient en évidence une réduction de 30,4 % de la charge en FA, un allongement de 68 % de la durée moyenne en rythme sinusal entre 2 épisodes de FA, et une réduction du délai d'apparition de la première récurrence.
- L'étude VIP⁹ prospective, multicentrique, non comparative visant à identifier les patients répondeurs aux algorithmes de suppression/prévention des épisodes de FA. 182 patients ont été analysés, sur les 585 inclus dans l'essai. Lors de la phase diagnostique, les patients étaient classés en 2 groupes « substrats » ou « initiateurs » selon que les épisodes de FA démarrent sur un substrat particulier (délai de conduction inter-atrial, dispersion de la repolarisation atriale) ou à cause d'initiateurs (ESA, système nerveux autonome). Lors de la phase thérapeutique, les appareils étaient programmés en fonction du groupe de patients : « substrats » prévention par stimulation continue (overdrive), « initiateurs » prévention par stimulation déclenchée. Les résultats à 7 mois sont exprimés en charge médiane en FA

	Phase diagnostique	Phase thérapeutique	Evolution	p
Tous les patients	7,5%	4,4%	- 41%	< 0,05
« substrats »	8,3%	10,4%	+ 25%	< 0,05
« initiateurs »	6,7%	3,6%	- 46%	< 0,05

Ces résultats sont en faveur de l'efficacité des algorithmes testés sur le critère retenu. Néanmoins, cette étude met évidence la nécessité de bien identifier le mode de déclenchement de la pathologie afin de choisir au mieux les algorithmes à activer.

- L'étude 3:4¹⁰ comparant l'efficacité sur l'incidence de la FA des fonctions de prévention par stimulation déclenchée associée ou non à la fonction de prévention par stimulation continue, ne peut être retenue avant la fin de l'étude.
- L'étude COCAF¹¹ a mis en évidence que le stimulateur pourrait réduire de façon indirecte le coût de prise en charge de cette pathologie.

Ce stimulateur est donc particulièrement indiqué pour les sujets présentant des tachyarythmies atriales paroxystiques documentée, associées à une indication de stimulation double chambre DDDR.

- Une stabilisation de la fréquence ventriculaire, permettant de limiter l'irrégularité des cycles ventriculaires en cas de FA chronique ou persistante. D'après l'expert, l'efficacité de ce type d'algorithme est probable de par son principe, mais non démontrée.

⁷ Jarwe M. et al. Europace Supplements 2001 ; 2 : 477 (abstract)

⁸ Carlizo R. et al. Europace Supplements 2001 ; 2 : B 199 (abstract)

⁹ Lewalter T. et al. AHA (Orlando) 2003, communication orale

¹⁰ Schuchert A. et al. Heart Rhythm, 2004 ; 1 (abstract)

¹¹ Le Heuzey JY CEPI (Rome) 2001, communication orale

Choix du comparateur déjà inscrit sur la liste

Le stimulateur T70DR comporte à la fois les caractéristiques des stimulateurs double chambre C60DR et SELECTION 9000.

La Commission a décidé de procéder à une comparaison par rapport au SELECTION 9000 qui possède déjà des fonctions dédiées à la FA :

Certaines caractéristiques du SELECTION 9000 ont été améliorées pour le T70DR :

- longévité augmentée,
- possibilités de programmation étendues pour les fonctions de base (détection et stimulation).

D'autres fonctions ont été ajoutées :

- algorithme supplémentaire pour la prévention de la FA par stimulation déclenchée (stimulation post-FA),
- fonction de conseils thérapeutiques,
- EGM mémorisés,
- Compatibilité à l'assistance Medtronic.

Il n'existe aucune donnée comparative portée à notre connaissance.

Au total, dans les indications retenues, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations s'est prononcée pour :

- ***une amélioration du service rendu importante (ASR II) du stimulateur T70DR par rapport aux spécifications techniques minimales de la ligne générique des stimulateurs double chambre DDDR (ligne 3489875),***
- ***et une absence d'amélioration du service rendu (ASR V) du stimulateur T70DR par rapport au stimulateur SELECTION 9000.***

V – Conditions du renouvellement

Le renouvellement sera subordonné à la présentation d'études confirmant la portée clinique des caractéristiques techniques du stimulateur T70DR, ainsi que des données actualisées du suivi des dispositifs implantés confirmant le rapport performances/risques favorable.

VI – Population cible

D'après les données 2002 du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Implantation (PMSI), le nombre total d'implantations de stimulateurs cardiaques est de 55 308 par an, dont la moitié dans le secteur privé (chiffres obtenus à partir des actes classants stimulation cardiaque définitive et changement de stimulateur, nombre d'actes avec occurrence).

Acte	Ensemble des établissements	Part du secteur privé
Stimulation cardiaque définitive	42 818	50,4 %
Changement de stimulateur	12 490	60,7 %
TOTAL	55 308	52,8 %

D'après les statistiques communiquées par les fabricants proposant des stimulateurs en France, les ventes de stimulateurs atteignaient un total de 54 508 en 2002¹², 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 Cardiaque¹³, 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.

Au total, la population cible retenue pour le stimulateur T70DR 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.

¹² Dodinot B. Stimucœur 2003 ; 31(2) : 126-140

¹³ Salvador-Mazenq M. Stimucœur 2003 ; 31 (3) : 200-204

**RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION D'EVALUATION
DES PRODUITS ET PRESTATIONS**

NOM :	T70DR stimulateur cardiaque implantable double chambre à fréquence asservie de type DDDR
SR :	Suffisant
Eléments conditionnant le SR	
Indications	Celles de la ligne générique 3489875
Conditions de prescription et d'utilisation	
Spécifications techniques	
ASR :	- <i>amélioration du service rendu importante (ASR II) du stimulateur T70DR par rapport aux spécifications techniques minimales de la ligne générique des stimulateurs double chambre DDDR (ligne 3489875),</i> - <i>et absence d'amélioration du service rendu (ASR V) du stimulateur T70DR par rapport au stimulateur SELECTION 9000.</i>
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 T70DR, 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).