

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

28 septembre 2005

CONCLUSIONS	
Nom :	ENRHYTHM , stimulateur cardiaque implantable double chambre à fréquence asservie (DDDR).
Modèles et références retenus :	Un seul modèle proposé.
Fabricant :	MEDTRONIC Inc.
Demandeur :	MEDTRONIC France S.A.S.
Données disponibles :	- Une étude prospective multicentrique randomisée en simple aveugle avec cross-over (2 périodes de 1 mois – 49 sujets analysés parmi 146 inclus) qui vise à démontrer la sécurité du nouveau dispositif et la réduction du taux de stimulation ventriculaire obtenue au moyen de l'algorithme MVP. La comparaison des taux médians de stimulation ventriculaire objective une réduction statistiquement significative du pourcentage de stimulation ventriculaire lorsque l'algorithme MVP est activé.
Service attendu (SA) :	Suffisant : - Au vu des données fournies, le stimulateur ENRHYTHM a un intérêt thérapeutique dans le traitement de la dysfonction du nœud sinusal avec insuffisance chronotrope associée soit à des anomalies de la conduction auriculo-ventriculaire, soit à une maladie rythmique atriale. - Il existe un impact potentiel de la fonction de préférence à la conduction auriculoventriculaire spontanée (MVP) sur le système de soins, mais celui-ci ne peut être 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 de préférence à la conduction auriculo-ventriculaire spontanée présente sur le stimulateur ENRHYTHM.
Indications :	Dysfonction du nœud sinusal avec insuffisance chronotrope associée soit à des anomalies de la conduction auriculo-ventriculaire, soit à une maladie rythmique atriale.
Eléments conditionnant le SA :	
- Spécifications techniques :	Celles de la ligne générique 3489875
- Modalités de prescription et d'utilisation :	Celles de la ligne générique 3489875

Amélioration du SA :	ENRHYTHM est un stimulateur correspondant en tous points aux spécifications techniques minimales requises pour l'inscription sur la LPP. Ce dispositif propose en plus, 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. En revanche, la mise à disposition de l'algorithme MVP permettant de réduire le taux de stimulation ventriculaire non désiré, devrait améliorer les conditions de prise en charge des patients implantés. ASA de niveau III par rapport aux stimulateurs double chambre asservis ne disposant pas de la fonction de préservation de la conduction auriculo-ventriculaire spontanée (ENPULSE, IDENTITY ADX, INSIGNIA ULTRA, T70).
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Conditions du renouvellement :	Des données de matériovigilance seront demandées lors du renouvellement d'inscription. Des données à long terme (plus de 2 ans) démontrant l'intérêt de l'algorithme MVP sur la diminution des AVC et la réduction des hospitalisations liées à l'insuffisance cardiaque seront demandées.
Population cible :	De l'ordre de 16 500 stimulateurs par an

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

ARGUMENTAIRE

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

- **Conditionnement :** Unitaire

Le conditionnement comporte :

- le dispositif implantable
- une clé dynamométrique

- **Applications**

La demande d'inscription concerne l'indication de dysfonction du nœud sinusal.

Historique du remboursement

Le stimulateur ENPULSE (dispositif de génération antérieure à ENRHYTHM) était inscrit à la LPP par nom de marque jusqu'au 13 mai 2005.

Caractéristiques du produit ou de la prestation

- **Marquage CE**

DMIA, notification par TÜV Product service GMBH (0123), Allemagne.

- **Description et fonctions assurées**

ENRHYTHM 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.

*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.

Le stimulateur ENRHYTHM se distingue du dispositif de génération antérieure (ENPULSE) par l'ajout de deux nouveaux algorithmes :

- La thérapie de stimulation antitachycardique atriale.
- La préférence à la conduction auriculoventriculaire spontanée ou managed ventricular pacing (MVP).

L'algorithme thérapie de stimulation antitachycardique atriale est déjà présent dans le stimulateur AT 500 examiné par la CEPP (avis du 17 mars 2004). L'algorithme MVP de préférence à la conduction auriculo-ventriculaire spontanée est également déjà présent dans les défibrillateurs du type INTRINSIC examiné par la CEPP (avis du 20 octobre 2004).

La longévité du stimulateur ENRHYTHM est estimée à 9,4 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).

■ **Acte ou prestation associée**

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 ENRHYTHM doit être utilisé avec le programmeur MEDTRONIC approprié.

ENRHYTHM est uniquement compatible avec les 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

1.1.1 Pour les stimulateurs cardiaques implantables :

L'analyse des données disponibles a conduit la Commission à reconnaître un service rendu suffisant pour la stimulation cardiaque double chambre.

La subdivision en trois classes et trois niveaux de preuves selon les définitions américaines a été adoptée¹. Selon les cas, les indications sont de classe I, IIa ou IIb^{***} ; et les niveaux de preuves B ou C.

1.1.2 Pour le stimulateur cardiaque ENRHYTHM

Une étude réalisée au moyen du stimulateur ENRHYTHM est présentée dans le dossier. Cette évaluation clinique non publiée avait pour principaux objectifs de démontrer la sécurité du nouveau dispositif et démontrer la réduction du taux de stimulation ventriculaire obtenue au moyen de l'algorithme MVP.

Cette étude prospective multicentrique randomisée en simple aveugle avec cross-over a inclus 146 patients ayant une indication de classe I ou II pour l'implantation d'un stimulateur double chambre selon les recommandations ACC/AHA/NASPE.

Sur le total des 71 sujets ayant effectué 2 mois de suivi, 1 patient a subi un effet grave lié au dispositif (ré-initialisation électrique de l'appareil en mode VVI à 65 cpm) Cet événement a été suivi d'une action correctrice (modification logicielle) de la part de la firme permettant d'écarter la survenue d'un nouvel événement de ce type.

Seuls 49 patients parmi les 71 ayant effectué au moins 2 mois de suivi ont fait l'objet d'une comparaison des taux de stimulation ventriculaire mesuré lors de chaque période (avec ou sans algorithme MVP).

Le taux médian de stimulation ventriculaire qui est de 83,0 % lorsque l'algorithme est inactif passe à 0,5 % lorsque celui-ci est activé. Cette différence est statistiquement significative ($p < 0,01$).

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Le rapport ANAES² et l'analyse de la littérature montrent qu'il n'y a pas d'alternative thérapeutique à la stimulation cardiaque dans les blocs auriculo-ventriculaires, et dans la dysfonction du nœud sinusal.

¹ Gregoratos G et al. J Am Coll Cardiol 1998 ; 31 : 1175-1209

^{***} Subdivision en 3 classes (I, IIa-IIb, III) et 3 niveaux de preuve (A, B, C) selon les définitions américaines

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

² ANAES, évaluation clinique et économique des stimulateurs cardiaques, mai 1999

Actuellement, la LPP retient pour les stimulateurs cardiaques double chambre asservis les indications 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.

ENRHYTHM est muni d'un algorithme préférence à la conduction auriculo-ventriculaire spontanée ou managed ventricular pacing (MVP). Cet algorithme exerce une surveillance de l'état de la conduction auriculo-ventriculaire. La conduction spontanée qui subsiste est respectée afin d'éviter les stimulations ventriculaires inutiles. Lors de la survenue d'un bloc auriculo-ventriculaire paroxystique, le système est capable de délivrer une impulsion ventriculaire de secours. Cet algorithme ne présente aucun intérêt pour le traitement des blocs auriculo-ventriculaires du 2nd ou du 3^{ème} degré nécessitant une stimulation ventriculaire permanente. Pour cela le stimulateur ENRHYTHM doit être réservé à la prise en charge des dysfonctions sinusales.

Il n'y a pas d'alternative à l'implantation d'un stimulateur cardiaque dans les indications retenues.

Au vu des données fournies, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au stimulateur ENRHYTHM dans le traitement de la dysfonction du nœud sinusal avec insuffisance chronotrope associée soit à des anomalies de la conduction auriculo-ventriculaire, soit à une maladie rythmique atriale.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

La dysfonction sinusale peut entraîner une fibrillation auriculaire, avec les complications thrombo-emboliques associées et/ou évoluer vers une insuffisance cardiaque. La dysfonction sinusale est à l'origine d'une dégradation marquée de la qualité de vie.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

Selon le rapport de l'ANAES² exploitant les données du Collège Français de Stimulation Cardiaque, les maladies du sinus et les blocs auriculo-ventriculaires représentent respectivement 24,1 % et 38,2 % des indications de primo-implantations françaises de stimulateurs cardiaques. Les implantations sont le plus souvent effectuées chez des hommes (environ 59%) et concernent surtout des patients de plus de 50 ans (95 %).

2.3 Impact

Le dossier du fabricant ne comporte aucune donnée objective permettant d'évaluer l'impact sur santé publique du stimulateur ENRHYTHM.

La mise à disposition de l'algorithme MVP devrait permettre de limiter la stimulation ventriculaire aux seules situations où celle-ci est indispensable. Ceci devrait épargner la batterie et prolonger la longévité du dispositif.

Plusieurs études^{3, 4, 5, 6, 7} ont montré que chez des patients disposant d'une conduction auriculo-ventriculaire intacte, la stimulation ventriculaire forcée favoriserait le développement d'une insuffisance cardiaque et d'arythmies auriculaires.

L'algorithme MVP permet de limiter la stimulation ventriculaire aux situations où elle est nécessaire. Ceci se manifeste par une réduction du pourcentage cumulé de stimulation ventriculaire. Cependant la corrélation directe entre le pourcentage cumulé de stimulation ventriculaire obtenu au moyen de ENRHYTHM et la survenue d'une insuffisance cardiaque ou d'arythmies délétères reste à démontrer.

Il existe un impact potentiel de la fonction de préférence à la conduction auriculo-ventriculaire spontanée sur le système de soins, mais celui-ci ne peut être 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 de préférence à la conduction auriculo-ventriculaire spontanée présente sur le stimulateur ENRHYTHM.

³ Lamas GA. Et al. N Engl J Med. 2002 ; 346 : 1854-1862.

⁴ Sweeney MO. Et al for the MDe Selection Trial (MOST) Investigators. Circulation. 2003 ; 107 : 2932-2937.

⁵ Wilkoff BL. Et al. The DAVID Trial. JAMA. 2002 ; 288 : 3115-3123.

⁶ Andersen HR. Et al. Lancet 1997 ; 350 : 1210-1216

⁷ Skanes AC. Et al. for the CTOPP Investigators. J Am Coll Cardiol. 2001 ; 38 : 167-172

Eléments conditionnant le Service Attendu

■ Spécifications techniques minimales

Le stimulateur ENRHYTHM répond à toutes les spécifications techniques minimales retenues pour la ligne générique des stimulateurs cardiaques implantables double chambre de type DDDR (ligne 3489875).

■ Modalités d'utilisation et de prescription

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

En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le service attendu par le stimulateur double chambre ENRHYTHM 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.

Amélioration du Service Attendu

1) Caractéristiques supplémentaires du défibrillateur ENRHYTHM en plus des spécifications techniques minimales décrites par la ligne générique des stimulateurs double chambre de type DDDR (ligne 3489875)

ENRHYTHM 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 :

- Une longévité accrue : 9,4 ans dans les conditions de mesure requises.
- Une commutation automatique de mode
- Un algorithme anti-TRE (tachycardies par ré-entrée électronique)
- Une stimulation rapide post-commutation
- Une préférence à la stimulation atriale
- Une stabilisation du rythme atrial.
- Un lissage du rythme ventriculaire
- 16,5 minutes d'électrogrammes endocavitaires enregistrables.
- Un réglage automatique de la sensibilité
- La thérapie de stimulation antitachycardique atriale (SAT) : cette fonction permet de délivrer des impulsions de stimulation atriales à une fréquence plus rapide que celle de l'arythmie afin de mettre fin à l'épisode concerné.
- Le mode préférence à la conduction auriculo-ventriculaire spontanée (MVP) : ce mode favorise la conduction auriculo-ventriculaire spontanée en fonctionnant dans un mode de stimulation AAI tant que la conduction auriculo-ventriculaire est normale. En cas de bloc auriculo-ventriculaire l'appareil commute dans un mode DDD permettant le synchronisme auriculo-ventriculaire.

L'algorithme MVP permet de limiter la stimulation ventriculaire aux situations où elle est nécessaire. Ceci se manifeste par une réduction du pourcentage cumulé de stimulation ventriculaire.

L'étude d'évaluation clinique non publiée qui est présentée dans le dossier compare au moyen d'un cross-over les pourcentages de stimulation ventriculaire obtenu avec et sans l'algorithme MVP.

Seuls 49 patients parmi les 71 ayant effectué au moins 2 mois de suivi ont fait l'objet d'une comparaison des taux de stimulation ventriculaire mesuré lors de chaque période (avec ou sans algorithme MVP).

Le taux médian de stimulation ventriculaire qui est de 83,0 % lorsque l'algorithme est inactif passe à 0,5 % lorsque celui-ci est activé. Cette différence est statistiquement significative ($p < 0,05$).

Les experts notent ces bons résultats en faveur de l'algorithme mais soulignent que le pourcentage de stimulation ventriculaire cumulé demeure un critère de substitution non validé.

La corrélation directe entre le pourcentage cumulé de stimulation ventriculaire obtenu au moyen de ENRHYTHM et la survenue d'une insuffisance cardiaque ou d'arythmies délétères reste à démontrer.

2) Choix du comparateur

Le dossier ne comporte pas d'étude comparant les performances du stimulateur ENRHYTHM aux autres stimulateurs de même type remboursés.

Néanmoins les experts soulignent l'intérêt de l'algorithme de préservation de la conduction auriculo-ventriculaire spontanée (MVP) proposé par ENRHYTHM par rapport aux stimulateurs évalués récemment mais ne disposent pas d'une telle fonction.

Au total, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations s'est prononcée pour une amélioration modérée du service attendu (ASA III) du stimulateur ENRHYTHM par rapport aux stimulateurs ne disposant pas de la fonction de préservation de la conduction auriculo-ventriculaire spontanée (ENPULSE, IDENTITY ADX, INSIGNIA ULTRA, T70).

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

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

Des données à long terme (plus de 2 ans) démontrant l'intérêt de l'algorithme MVP sur la diminution des AVC et la réduction des hospitalisations liées à l'insuffisance cardiaque seront demandées.

Durée d'inscription proposée :

5 ans.

Population cible

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

D'après les statistiques communiquées par les fabricants proposant des stimulateurs en France, les ventes de stimulateurs atteignaient un total de 54 508 en 2002⁸, si l'on exclut les boîtiers spécifiques pour stimulation biventriculaire.

D'après les données du fichier français 2003 du Collège Français de Stimulation Cardiaque⁹, le nombre d'implantations définitives réalisées par an est de 54 580.

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 : pour les stimulateurs DDDR elles sont de l'ordre de 60,4% du total des implantations.

La population cible retenue pour les stimulateurs double chambre de type DDDR est donc de l'ordre de 33 000 par an.

Les experts estiment que la moitié des patients implantés avec un stimulateur de type DDDR répondent aux exigences d'indication (les dysfonctions sinusales) retenue par la commission pour le stimulateur ENRHYTHM.

Au total, La population cible de ENRHYTHM est de l'ordre de 16 500 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.

⁸ Dodinot B. Stimucoeur 2003 ; 31(2) : 126-140

⁹ Salvador-Mazenq M. Stimucoeur 2003 ; 31 (3) : 200-204

ANNEXES

Nom de l'étude	Etude clinique d'évaluation du stimulateur ENRHYTHM (non publiée)		
Objectifs principaux de l'étude	- Démontrer que le taux de patients n'ayant pas d'effet indésirable sérieux et lié au dispositif est d'au moins 90% à deux mois après implantation. - Démontrer la réduction du taux de stimulation ventriculaire en mode MVP versus le mode de stimulation classique DDDR.		
DM utilisé	Stimulateur ENRHYTHM		
Type d'étude	- étude prospective - multicentrique (18 centres en Europe et Canada; 1 centre Français : CHRU de Lille) - randomisée - simple aveugle avec cross-over.		
Patients	- 71 patients analysés car ayant effectué au moins 2 mois de suivi (146 patients inclus) - critère principal d'inclusion : Indication de classe I ou II pour l'implantation d'un stimulateur double chambre selon les recommandations ACC/AHA/NASPE. - critère de non inclusion : non spécifiés		
Protocole et durée de suivi	- durée totale de suivi de l'étude : 2 mois		
Critères d'évaluation	- taux de patients n'ayant pas d'effet indésirable sérieux et lié au dispositif. - taux de stimulation ventriculaire dans les deux groupes.		
Résultats	Sur le total des 71 sujets ayant effectué 2 mois de suivi, 1 patient a subi un effet grave lié au dispositif (ré-initialisation électrique de l'appareil).		
		MVP OFF	MVP ON
	N	49	49
	Taux médian de stimulation ventriculaire	83,0 %	0,5 %
	Taux moyen de stimulation ventriculaire	64,4 %	8,4 %