

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

28 septembre 2005

CONCLUSIONS	
Nom :	ENTRUST VR (modèle D154 VRC) défibrillateur cardiaque implantable simple chambre, à fréquence asservie.
Modèles et références retenus :	Un seul modèle disponible
Fabricant :	MEDTRONIC INC. (Etats Unis)
Demandeur :	MEDTRONIC France S.A.S.
Données disponibles :	- Etudes : de nombreuses études démontrent l'efficacité de la défibrillation cardiaque pour la prévention de la mortalité cardiaque par trouble du rythme ventriculaire dans les indications reconnues par la Société Française de Cardiologie. - Experts : les experts consultés accordent une confiance suffisante dans le service attendu du dispositif.
Service Attendu (SA) :	Suffisant : en raison de - L'intérêt thérapeutique du défibrillateur ENTRUST VR dans la prévention de la mortalité cardiaque par trouble du rythme ventriculaire, dans les indications retenues. - L'intérêt en terme de santé publique des défibrillateurs cardiaques implantables compte tenu de l'absence d'alternative et de la gravité de l'affection.
Indications :	Celles de la LPP (Titre III, chapitre 4, section 7 : défibrillateurs cardiaques implantables, sous section défibrillateurs simple chambre) : Prévention de la mortalité cardiaque par trouble du rythme ventriculaire dans les indications reconnues par la Société Française de Cardiologie, à savoir : - Antécédents d'arrêt cardiaque par fibrillation ventriculaire ou tachycardie ventriculaire sans cause aiguë ou réversible - Tachycardie ventriculaire non soutenue avec séquelle d'infarctus et fraction d'éjection ventriculaire gauche 35 % et tachycardie ventriculaire déclenchable sous traitement médical - Tachycardie ventriculaire soutenue spontanée symptomatique sur cardiopathie avec altération de la fonction contractile - Maladie génétique à haut risque de mort subite par fibrillation ventriculaire sans aucun traitement efficace connu - Syncope(s) de cause inconnue avec tachycardie ventriculaire soutenue ou fibrillation ventriculaire déclenchable - Tachycardie ventriculaire soutenue mal tolérée chez un patient en attente de transplantation cardiaque....
Eléments conditionnant le SA :	
- Spécifications techniques :	Celles de la LPP (Titre III, chapitre 4, section 7 : défibrillateurs cardiaques implantables, sous section simple chambre)
- Modalités de prescription et d'utilisation :	Celles de la LPP (Titre III, chapitre 4, section 7 : défibrillateurs cardiaques implantables, sous section défibrillateurs simple chambre)

Amélioration du SA :	ENTRUST VR est un défibrillateur simple chambre 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 défibrillateurs déjà disponibles avec des degrés d'évolution et d'automatisation variables qui ne permettent pas de les distinguer. ASA de niveau V par rapport aux autres défibrillateurs cardiaques implantables simple chambre inscrits à la LPP, dont le MAXIMO VR 7232.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'à la date de fin de prise en charge de MAXIMO VR 7232 (le 02 septembre 2009)
Conditions du renouvellement :	Des données de matériovigilance seront demandées lors du renouvellement d'inscription.
Population cible :	3 000 implantations / an de défibrillateurs dont 1 350 dispositifs simple chambre

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
- un tournevis dynamométrique
- une broche DF-1.

■ Applications

La demande d'inscription concerne les indications retenues à la LPP (Titre III, chapitre 4, section 7 : défibrillateurs cardiaques implantables, sous section défibrillateurs simple chambre).

Historique du remboursement

ENTRUST VR est le successeur dans la gamme du fabricant du défibrillateur MAXIMO VR 7232. MAXIMO VR 7232 est actuellement inscrit à la LPP (n° 3407475), conformément à l'avis de la CEPP du 12 mai 2004 (Journal Officiel du 30 novembre 2004).

Caractéristiques du produit ou de la prestation

■ Marquage CE

Classe III (DMIA), notification par TÜV Product Service GMBH (0123), Allemagne.

■ Description et fonctions assurées

Les défibrillateurs sont capables de stimuler le ventricule droit comme un stimulateur (stimulation anti-bradycardique). Leur rôle essentiel est cependant autre. Ils ont comme capacité celle de délivrer un choc électrique d'une énergie qui peut atteindre 40 joules et ainsi rétablir le rythme sinusal d'un sujet en fibrillation ou tachycardie ventriculaire (traitement par choc). Parfois, notamment en cas de tachycardie ventriculaire, le défibrillateur peut intervenir sans délivrer de choc électrique, uniquement en faisant intervenir sa fonction de stimulation rapide (stimulation anti-tachycardique).

En plus des fonctions citées plus haut, les défibrillateurs double chambre détectent le signal de l'oreillette. Ils peuvent donc stimuler les deux cavités (oreillette et ventricule droits).

La longévité calculée du défibrillateur ENTRUST VR est de 6,5 ans entre la mise en service et la fin de vie de l'appareil (EOL) dans les conditions retenues pour les spécifications techniques minimales décrites à la LPP : 1 choc pleine énergie / trimestre, stimulation 3,5 V à 0,5 ms, 500 Ω et 100 % stimulation.

■ **Acte ou prestation associée**

Les modalités d'implantation doivent être conformes à celles de la Société Française de Cardiologie¹.

Le défibrillateur ENTRUST VR doit être utilisé avec le programmeur MEDTRONIC approprié. Les connecteurs de sondes sont compatibles au standard IS-1 / DF-1.

L'acte associé à l'implantation d'un défibrillateur est référencé à la Classification commune des actes médicaux (CCAM).

¹ Recommandations sur l'implantation et la surveillance des défibrillateurs automatiques implantables juillet 2004 : www.cardio-sfc.org

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. Evaluation et recommandations concernant les défibrillateurs cardiaques implantables (ces données ne sont pas spécifiques au défibrillateur ENTRUST VR)

Les défibrillateurs cardiaques implantables doivent être utilisés en prévention de la mortalité cardiaque par trouble du rythme ventriculaire, dans les indications publiées par les sociétés savantes américaines² (American College of Cardiology et American Heart Association) et européennes^{3, 4} (Société Européenne de Cardiologie). La Société Française de Cardiologie a adapté ces indications à la pratique médicale française.

La subdivision en trois classes et trois niveaux de preuves selon les définitions américaines a été adoptée*. Selon cette classification, les indications françaises des défibrillateurs cardiaques implantables sont de classes I et IIb et de niveaux de preuves A, B, et C.

L'analyse des données disponibles a conduit la Commission à reconnaître un service rendu suffisant pour la défibrillation^{5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16}.

1.1.2. Pour le défibrillateur cardiaque ENTRUST VR :

La Commission a donné un avis favorable à l'inscription du défibrillateur antérieur au ENTRUST VR dans la gamme du fabricant. Il s'agit du MAXIMO VR 7232 (avis du 12 mai 2004).

Le défibrillateur ENTRUST VR comporte toutes les fonctions du MAXIMO VR 7232. La différence entre les deux défibrillateurs réside dans la mise à disposition d'une fonction de stimulation anti-tachycardique au cours de la charge des condensateurs préalablement à la délivrance éventuelle du choc.

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

³ Hauer RNW et al. Eur Heart J 2001 ; 22 : 1074-1081

⁴ Arch Mal Cœur 2000 ; 93(10) : 1227-1232

* 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

⁵ ANAES, Les défibrillateurs cardiaques implantables, juillet 1997

⁶ ANAES, Les défibrillateurs cardioverters implantables ventriculaires : actualisation, janvier 2001

⁷ AVID investigators. N Engl J Med 1997 ; 337 : 1576-1583

⁸ Bigger T. for the CABG-Patch trial investigators N Engl J Med 1997 ; 337 : 1569-1575

⁹ Buxton A.E. et al. N Engl J Med 1999 ; 341 : 1882-1890

¹⁰ Connolly S.J. et al. Circulation 2000 ; 101 : 1297-1302

¹¹ Connolly S.J. et al. Eur Heart J 2000 ; 21 : 2071 - 8

¹² Frank R et al. Ann Cardiol Angéiol 2000 ; 49 : 238-244

¹³ Kuck K.H. et al. Circulation 2000 ; 102 : 748-754

¹⁴ Moss A.J. et al. N Engl J Med 1996 ; 335 : 1933-1940

¹⁵ Valenti R. et al. Eur Heart J 1996 ; 17 : 1565 - 71

¹⁶ Wever EF et al. Circulation 1995 ; 91 : 2195-2203

Une étude de faisabilité spécifique au défibrillateur ENTRUST double chambre est fournie par la firme pour démontrer que l'ajout de cette fonction ne modifie pas l'efficacité du dispositif pour la prise en charge des troubles du rythme cardiaque.

Les experts consultés accordent une confiance suffisante dans le service attendu du dispositif.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Actuellement, la LPP prend en charge les défibrillateurs dans la **prévention de la mortalité cardiaque par trouble du rythme ventriculaire** dans les indications reconnues par la Société Française de Cardiologie, à savoir :

- Antécédents d'arrêt cardiaque par fibrillation ventriculaire ou tachycardie ventriculaire sans cause aiguë ou réversible
- Tachycardie ventriculaire non soutenue avec séquelle d'infarctus et fraction d'éjection ventriculaire gauche $\geq 35\%$ et tachycardie ventriculaire déclenchable sous traitement médical
- Tachycardie ventriculaire soutenue spontanée symptomatique sur cardiopathie avec altération de la fonction contractile
- Maladie génétique à haut risque de mort subite par fibrillation ventriculaire sans aucun traitement efficace connu
- Syncope(s) de cause inconnue avec tachycardie ventriculaire soutenue ou fibrillation ventriculaire déclenchable
- Tachycardie ventriculaire soutenue mal tolérée chez un patient en attente de transplantation cardiaque.

Selon le rapport de l'ANAES⁶, deux autres voies thérapeutiques sont actuellement utilisables dans l'arythmie ventriculaire maligne et la fibrillation ventriculaire :

- Les techniques ablatives :
 - Ablation par cathéter : ses indications sont bien délimitées. Cette technique concerne peu de patients dans l'indication de prévention de la mort subite d'origine cardiaque. Elle est complémentaire des autres traitements antiarythmiques et devrait faire partie des techniques disponibles dans un centre implanteur.
 - Ablation chirurgicale : cette technique a pratiquement disparu.
- Les traitements pharmacologiques qui sont en général associés à la thérapie par défibrillateur, dans les indications actuellement retenues.

En dehors de l'ablation par cathéter dans de rares cas, il n'existe pas d'alternative à l'implantation d'un défibrillateur cardiaque dans la prévention de la mortalité cardiaque par trouble du rythme ventriculaire dans les indications retenues.

Au vu des données fournies, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au défibrillateur ENTRUST VR dans la prévention de la mortalité cardiaque par trouble du rythme ventriculaire dans les indications retenues.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

Selon un rapport de l'ANAES⁶, *"la mort subite de l'adulte est définie comme un décès inattendu qui survient dans l'heure qui suit l'apparition des premiers symptômes. Sur le plan clinique et étiologique, les troubles du rythme cardiaque sont responsables de la grande majorité des morts subites ; la fibrillation ventriculaire représentant l'anomalie rythmique principalement incriminée (80 % des cas).*

La fibrillation ventriculaire fait habituellement suite à une tachycardie ventriculaire qui s'accélère et se transforme en fibrillation. La maladie coronarienne représente la principale cause de la fibrillation ventriculaire, mais d'autres étiologies sont rencontrées, notamment l'insuffisance cardiaque, les cardiomyopathies (dilatées ou hypertrophiques), la dysplasie arythmogène du ventricule droit, le syndrome de Brugada ou le syndrome du QT long."

Le taux de survie d'une mort subite cardiaque est inférieur à 5 %, lorsque les secours sont appelés, dans la majorité des pays industrialisés¹⁷. D'autre part, les patients qui ont survécu à un premier épisode sont exposés au risque de récurrence : 40 % d'entre eux décèdent dans les deux années suivantes¹⁸ (étude CASCADE).

La qualité de vie des patients souffrant de tachycardie ventriculaire est altérée par les récurrences de tachycardie qui nécessitent des hospitalisations répétées.

La pathologie concernée met en jeu le pronostic vital du patient et altère sa qualité de vie de façon importante.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

On estime à 300 000 environ le nombre annuel de morts subites aux Etats-Unis, dont la moitié est d'origine cardiovasculaire. Transposé à la France, ce chiffre serait voisin de 30 à 50 000^{6, 19}.

2.3 Impact

L'implantation éventuelle de défibrillateurs chez des populations insuffisamment sélectionnées représenterait un risque de sécurité sanitaire et engendrerait des coûts inutiles, d'où la nécessité d'encadrer la prescription.

ENTRUST VR répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

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

¹⁷ Goldstein S. et al., Circulation 1985 ; 71 : 873-80

¹⁸ Maynard C. et al., Am J Cardiol 1993 ; 72 : 1296-300

¹⁹ Tunstall-Pedoe H. et al. Circulation 1994 ; 90 : 538-612

Eléments conditionnant le Service Attendu

- Spécifications techniques minimales

Le défibrillateur ENTRUST VR est conforme à toutes les spécifications techniques minimales de la LPP (Titre III, chapitre 4, section 7 : défibrillateurs cardiaques implantables, sous section défibrillateurs simple chambre).

- Modalités de prescription et d'utilisation

Celles de la LPP (Titre III, chapitre 4, section 7 : défibrillateurs cardiaques implantables, sous section défibrillateurs simple chambre).

En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le service attendu par le défibrillateur simple chambre ENTRUST VR 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 ENTRUST VR en plus des spécifications techniques minimales requises

Le défibrillateur ENTRUST VR est un défibrillateur correspondant en tout point aux caractéristiques nécessaires pour appartenir à la gamme des défibrillateurs implantables simple chambre.

Il dispose de toutes les fonctions thérapeutiques et diagnostiques supplémentaires du défibrillateur MAXIMO VR 7232 (cf avis de la CEPP du 12 mai 2004).

- un asservissement de la fréquence
- de nombreuses possibilités de programmation
- des fonctions mémoires étendues
- un algorithme morphologique de détection / classification des arythmies et plusieurs zones programmables.
- un algorithme de stabilisation du rythme ventriculaire (SRV) de prévention du démarrage des tachycardies ventriculaires.

Par rapport à son prédécesseur, ENTRUST VR se distingue par la mise à disposition d'une fonction de stimulation anti-tachycardique au cours de la charge des condensateurs préalablement à la délivrance éventuelle du choc.

Les experts soulignent l'intérêt potentiel de cette nouvelle fonction pour réduire le nombre de choc délivrés tout en assurant la prise en charge de l'arythmie ventriculaire, mais regrettent l'absence d'étude comparative permettant de juger de son intérêt clinique.

Par ailleurs, le défibrillateur ENTRUST VR est compatible avec les différentes sondes disponibles sur le marché actuellement.

2) Choix du comparateur

La Commission a décidé de comparer le ENTRUST VR aux autres défibrillateurs simple chambre inscrits à la LPP, dont le MAXIMO VR 7232.

ENTRUST VR est un défibrillateur simple chambre 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 défibrillateurs déjà disponibles avec des degrés d'évolution et d'automatisation variables qui ne permettent pas de les distinguer.

La Commission d'Evaluation des Produits et Prestations s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) du défibrillateur ENTRUST VR par rapport aux autres défibrillateurs simple chambre inscrits à la LPP, dont le MAXIMO VR 7232.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

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

Durée d'inscription proposée :

Jusqu'à la date de fin de prise en charge de MAXIMO VR 7232 (le 02 septembre 2009)

Population cible

D'après le rapport de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (janvier 2001), environ 1 000 implantations de défibrillateurs ont été réalisées en 2000 en France.

En 2000, un rapport du National Institute for Clinical Excellence recommande l'implantation annuelle de 50 défibrillateurs par million d'habitants au Royaume-Uni.

Si on applique ce taux à la population française, la population cible est alors estimée à environ 3 000 implantations de défibrillateurs par an.

Les proportions de défibrillateurs simple et double chambre sont actuellement de 60 % à 40 % environ en 2001 (dossier fabricant). En se référant à l'étude de Higgins²⁰, elles devaient évoluer pour atteindre respectivement 45 % et 55 % en 2004, soit 1 350 implantations de défibrillateurs simple chambre et 1 650 double chambre, en dehors de toute extension d'indications.

²⁰ Higgins S.L. et al, PACE 2000 ; 23 : 18-25

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Etude	Etude ENTRUST (non publiée)
Objectif de l'étude	Evaluer la sécurité et la performance clinique du défibrillateur double chambre ENTRUST DR.
DM utilisés	Défibrillateur double chambre ENTRUST DR
Type d'étude	Etude multicentrique internationale, prospective et non-randomisée. 11 centres en Europe, 20 aux Etats-Unis.
Sujets étudiés	Critères d'inclusion : • indication de classe I ou II pour l'implantation d'un dispositif antiarythmique; • indication de DAI et des tachyarythmies atriales, ou étant à risque de développer des tachyarythmies atriales; • fibrillation atriale symptomatique et réfractaire aux traitements médicamenteux.
Protocole de traitement	Implantation définitive, durée du suivi prévu: 6 mois.
Durée de suivi	6 mois.
Critères d'évaluation	Objectifs principaux • Taux de patients n'ayant pas de complications liées au système et/ou à la procédure trois mois après l'implantation ; <u>objectif</u> : au moins 80 % • Sensibilité relative pour la détection d'arythmies ventriculaires ; <u>objectif</u> : au moins 95%. Objectifs secondaires • Spécificité incrémentale du défibrillateur permettant d'éviter de délivrer des thérapies ventriculaires lors d'épisodes de TSV spontanés ou induits. • Efficacité de la «Stimulation anti-tachycardique (SAT) pendant la charge» vis-à-vis de tous les épisodes de FV, correctement détectés par le défibrillateur • Performance du défibrillateur à partir de l'analyse d'enregistrements Holter et des données stockées dans la mémoire.

Résultats	Objectifs principaux 1. Complications à 3 mois liées au système et/ou à la procédure 222 patients implantés avec le dispositif 133 patients inclus dans l'analyse pour cet objectif 22 complications liées au système et/ou à la procédure recensées chez 17 patients Taux médian de patients n'ayant pas de complications liées au système et/ou à la procédure : 87,75 %. 2. Sensibilité relative 778 épisodes confirmés de TV/FV (chez 222 patients) inclus dans l'analyse. Sur ces 778 épisodes, 178 (chez 28 patients) étaient spontanés et 600 (chez 221 patients) étaient induits. Le défibrillateur en a identifié correctement 766 épisodes sur 778 (chez 222 patients), en tant que TV/FV. Pour l'ensemble des épisodes de TV/FV induits ou spontanés, la probabilité qu'ils soient correctement détectés par le défibrillateur est de 98,83%. Objectifs secondaires 1. Spécificité incrémentale 391 épisodes (chez 88 patients) de TSV véritables ont été analysés à partir de tracés EGM. Sur ces 391 épisodes avérés (à la lecture des tracés EGM), le défibrillateur en a correctement identifié 303 (chez 79 patients). La spécificité incrémentale médiane du défibrillateur est égale à 81,10%. 2. Efficacité des thérapies avec la fonction « SAT pendant la charge » 587 épisodes (spontanés ou induits) dans la zone FV, chez 221 patients, ont été correctement détectés par le défibrillateur, alors que la fonction « SAT pendant la charge » était activée. Sur ces 587 épisodes • 583 (chez 221 patients) ont été traités avec succès par le dispositif. Le taux médian d'efficacité thérapeutique est de 99,22% (IC à 95% : 98,31% - 99,72%). • 55 épisodes spontanés, dans la zone FV, chez 10 patients, ont été correctement détectés par le défibrillateur. • La fonction « SAT pendant la charge » a traité correctement 43 de ces épisodes dans la zone FV. Le taux médian d'efficacité thérapeutique est de 69,97% (IC à 95% : 57,74% - 80,50%). • Les 12 épisodes restants, non résolus par la fonction « SAT pendant la charge » ont été traités avec succès par le choc délivré par le défibrillateur. Le taux médian d'efficacité thérapeutique est au final de 98,89% (IC à 95% : 94,35% - 99,96%). Au total, 52 épisodes (spontanés ou induits), dans la zone FV, n'ont pas été traités efficacement par la fonction « SAT pendant la charge ». 3. Performance du système 56 enregistrements ambulatoires Holter ont été réalisés à un mois de suivi. Quatorze (14) enregistrements sur 56 étaient inutilisables en raison de problèmes de qualité du dispositif ambulaire Holter (notamment des enregistrements d'une durée < 20 heures, une perte de télémétrie supérieure à 50%, des cartes mémoire illisibles. Au total, 42 enregistrements Holter ont été analysés, durée cumulée de 983 heures. Durée moyenne d'enregistrement : 23,4 heures par patient (médiane de 23,8 heures) 4. Bilan des effets indésirables 209 effets indésirables ont été recensés chez 110 patients. Parmi ces 209 effets indésirables, 70 (chez 54 patients) ont été considérés comme graves, dont deux décès. L'un des décès a été causé par un infarctus du myocarde, survenu le même jour que l'implantation. Le Comité de Surveillance des Effets Indésirables a classé ce décès comme une mort d'origine cardiaque (non subite), non liée au système mais liée à la procédure. L'autre décès a résulté d'une ischémie myocardique. Le Comité de Surveillance des effets Indésirables a classé ce décès comme une mort d'origine cardiaque (non subite), liée au système et non liée à la procédure. Au total 74 événements indésirables (survenus chez 58 patients) ont été considérés comme liés au système ou à la procédure.
-----------	--