

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

28 septembre 2005

CONCLUSIONS	
Nom :	OVATIO DR 6550 , défibrillateur cardiaque implantable double chambre, à fréquence asservie.
Modèles et références retenus :	Un seul modèle disponible
Fabricant :	ELA Medical (France)
Demandeur :	SORIN GROUP France SAS
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 OVATIO DR 6550 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 double 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 $\geq 35\%$ 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....
Eléments conditionnant le SA :	- Spécifications techniques : - Modalités de prescription et d'utilisation :
	Celles de la LPP (Titre III, chapitre 4, section 7 : défibrillateurs cardiaques implantables, sous section défibrillateurs double chambre) Celles de la LPP (Titre III, chapitre 4, section 7 : défibrillateurs cardiaques implantables, sous section défibrillateurs double chambre)

Amélioration du SA :	OVATIO DR 6550 est un défibrillateur double 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 double chambre inscrits à la LPP, dont le ALTO 2 DR 624.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'à la date de fin de prise en charge de ALTO 2 DR 624 (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 1 650 dispositifs double 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 débrayable
- un bouchon isolant de connecteur de défibrillation 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 double chambre).

Historique du remboursement

OVATIO DR 6550 est le successeur dans la gamme du fabricant du défibrillateur ALTO 2 DR 624. ALTO 2 DR 624 est actuellement inscrit à la LPP (n° 3416681), conformément à l'avis de la CEPP du 30 avril 2003 (Journal Officiel du 30 novembre 2004).

Caractéristiques du produit ou de la prestation

■ Marquage CE

Classe III (DMIA), notification par le GMED (n°0459), France.

■ 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 OVATIO DR 6550 est de 4,8 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 OVATIO DR 6550 doit être utilisé avec le programmeur ELA MEDICAL 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 OVATIO DR 6550)

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 OVATIO DR 6550 :

La Commission a donné un avis favorable à l'inscription du défibrillateur antérieur au OVATIO DR 6550 dans la gamme du fabricant. Il s'agit du ALTO 2 DR 624 (avis du 30 avril 2003).

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 Coeur 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

Le défibrillateur OVATIO DR 6550 comporte toutes les fonctions du ALTO 2 DR 624. La différence entre les deux défibrillateurs réside en des modifications matérielles et logicielles :

- modifications matérielles : diminution de la consommation électrique, réduction du volume du boîtier, augmentation de l'énergie maximale délivrable lors du choc, accélération de la télémétrie.
- modifications logicielles : mise à disposition du mode de stimulation AAsafeR préservant la conduction auriculo-ventriculaire intrinsèque et d'algorithmes de repli et de lissage plus perfectionnés. Création d'une nouvelle zone d'arythmie (tachycardies ventriculaires très rapides).

Aucune étude spécifique au OVATIO DR 6550 n'est fournie par la firme

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 du défibrillateur OVATIO DR 6550 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^{19, 6}.

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.

OVATIO DR 6550 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 OVATIO DR 6550 est conforme à toutes les spécifications techniques minimales de la LPP (Titre III, chapitre 4, section 7: défibrillateurs cardiaques implantables, sous section défibrillateurs double chambre).

- Modalités de prescription et d'utilisation.

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

En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le service attendu par le défibrillateur double chambre OVATIO DR 6550 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 OVATIO DR 6550 en plus des spécifications techniques minimales requises

Le défibrillateur OVATIO DR 6550 est un défibrillateur correspondant en tout point aux caractéristiques nécessaires pour appartenir à la gamme des défibrillateurs implantables double chambre.

Il dispose de toutes les fonctions thérapeutiques et diagnostiques supplémentaires du défibrillateur ALTO 2 DR 624 (cf avis de la CEPP du 30 avril 2003).

- 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.

OVATIO DR 6550 dispose par rapport à son prédécesseur de diverses améliorations soulignées par les experts :

- une énergie maximale délivrable lors du choc de 34 joules,
- des algorithmes de repli et de lissage plus perfectionnés
- une nouvelle zone d'arythmie programmable (tachycardies ventriculaires rapides).
- le mode de stimulation AAIsafeR préservant la conduction auriculo-ventriculaire intrinsèque. Ce mode de stimulation est issu du stimulateur SYMPHONY DR 2550.

Par ailleurs, le défibrillateur OVATIO DR 6550 est compatible avec les différentes sondes disponibles sur le marché actuellement.

2) Choix du comparateur

La Commission a décidé de comparer le OVATIO DR 6550 aux autres défibrillateurs double chambre inscrits à la LPP, dont le ALTO 2 DR 624.

OVATIO DR 6550 est un défibrillateur double 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 principale différence entre les deux défibrillateurs (OVATIO DR 6550 et ALTO 2 DR 624) réside dans la mise à disposition de l'algorithme AAIsafeR permettant la préservation de la conduction auriculo-ventriculaire spontanée.

Plusieurs études^{20, 21, 22, 23, 24} 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 AAIsafeR permet de limiter la stimulation ventriculaire aux situations où elle est nécessaire. Ceci se manifeste par une réduction du pourcentage cumulé de stimulation ventriculaire.

Néanmoins, la Commission souligne que :

- les patients inclus dans quatre de ces études^{20, 21, 23, 24} n'ont pas d'indication de défibrillation telle que retenue par la CEPP,
- l'étude DAVID²² montre l'effet délétère d'un mode de stimulation double chambre au moyen d'une programmation caricaturale imposant une stimulation ventriculaire à 70 impulsions par minute ce qui n'est habituellement pas le cas,
- le pourcentage de stimulation ventriculaire cumulé demeure un critère de substitution non validé,
- la corrélation directe entre le pourcentage cumulé de stimulation ventriculaire et la survenue d'une insuffisance cardiaque ou d'arythmies délétères reste à démontrer.

La commission juge donc non recevable l'extrapolation des constatations effectuées au cours des études^{20, 21, 22, 23, 24} citées au bénéfice d'une réduction du pourcentage cumulé de stimulation ventriculaire obtenue au moyen de l'algorithme AAIsafeR.

La Commission d'Evaluation des Produits et Prestations s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) du défibrillateur OVATIO DR 6550 par rapport aux autres défibrillateurs double chambre inscrits à la LPP, dont le ALTO 2 DR 624.

²⁰ Lamas GA. Et al. N Engl J Med. 2002 ; 346 : 1854-1862.

²¹ Sweeney MO. Et al for the MOde Selection Trial (MOST) Investigators. Circulation. 2003 ;107 : 2932-2937.

²² Wilkoff BL. Et al. The DAVID Trial. JAMA. 2002 ; 288 : 3115-3123.

²³ Andersen HR. Et al. Lancet 1997;350:1210-1216

²⁴ Skanes AC. Et al. for the CTOPP Investigators. J Am Coll Cardiol. 2001 ; 38:167-172

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 ALTO 2 DR 624 (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 Higgins²⁵, 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.

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