

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

28 septembre 2005

CONCLUSIONS	
Nom :	SYMPHONY DR 2550 , stimulateur cardiaque implantable double chambre à fréquence asservie (DDDR).
Modèles et références retenus :	Un seul modèle proposé
Fabricant :	ELA MEDICAL
Demandeur :	SORIN GROUP France SAS
Données disponibles :	- Une étude prospective multicentrique randomisée en simple aveugle (84 patients analysés) qui vise à démontrer la réduction du taux de stimulation ventriculaire obtenue au moyen de l'algorithme AAsafeR par rapport aux solutions usuelles de stimulation double chambre (hystérésis du délai auriculo-ventriculaire et délai auriculo-ventriculaire long). Après 3 mois de suivi, la comparaison des taux moyens de stimulation ventriculaire objective une réduction statistiquement significative du taux de stimulation ventriculaire lorsque l'algorithme AAsafeR est utilisé. - Experts : les experts consultés accordent une confiance suffisante dans le service attendu du dispositif.
Service Rendu (SR) :	Suffisant : - Au vu des données fournies, le stimulateur SYMPHONY DR 2550 a un intérêt thérapeutique dans le traitement des blocs auriculo-ventriculaires paroxystiques et de la dysfonction du nœud sinusal. - Il existe un impact potentiel de la fonction de préférence à la conduction auriculoventriculaire spontanée (AAsafeR) 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 AAsafeR présente sur le stimulateur SYMPHONY DR 2550.
Indications :	- Dysfonction du nœud sinusal avec insuffisance chronotrope associée soit à des anomalies de la conduction auriculo-ventriculaire, soit à une maladie rythmique atriale. - Bloc auriculo-ventriculaire paroxystique
Eléments conditionnant le SR :	
- Spécifications techniques :	Celles de la ligne générique 3489875
- Modalités de prescription et d'utilisation :	Celles de la ligne générique 3489875

Amélioration du SR :	SYMPHONY DR 2550 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 AAIsafeR 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 (TALENT III, 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. Les données à long terme de l'étude SAVE-R concernant la charge en fibrillation auriculaire et les hospitalisations liées à l'insuffisance cardiaque, pour les patients bénéficiant de l'algorithme AAIsafeR, comparativement aux deux groupes contrôles (DAV long et hystérésis du DAV), sont attendues.
Population cible :	De l'ordre de 20 000 stimulateurs par an

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande de modification des conditions 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

- **Applications**

La demande d'inscription concerne les indications de dysfonction du nœud sinusal et de bloc auriculo-ventriculaire paroxystique.

Historique du remboursement

Le stimulateur SYMPHONY DR 2550 était inscrit à la LPP par nom de marque jusqu'au 30 novembre 2004 (Avis de la CEPP du 16 juillet 2003).

Caractéristiques du produit ou de la prestation

- **Marquage CE**

Dispositif médical implantable actif (DMIA), notification par le G Med (0459), France.

- **Description et fonctions assurées**

SYMPHONY DR 2550 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.

La longévité du stimulateur SYMPHONY DR 2550 est estimée à 8,7 ans dans les conditions suivantes : 2,5 V – 0,5 ms – 70 min⁻¹ – 100% stimulation DDDR – 500 Ω ± 1% (jusqu'à l'indication de remplacement).

*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.

■ **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 SYMPHONY DR 2550 doit être utilisé avec le programmeur ELA MEDICAL approprié.

SYMPHONY DR 2550 doit uniquement être utilisé avec des 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 SYMPHONY DR 2550

Une étude réalisée au moyen du stimulateur SYMPHONY DR 2550 est présentée dans le dossier. Cette évaluation clinique non publiée (étude SAVE-R) avait pour objectif principal de démontrer la réduction du taux de stimulation ventriculaire obtenue au moyen de l'algorithme AAIsafeR par rapport aux meilleures solutions de stimulation DDDR « classiques » (délai auriculo-ventriculaire long ou hystérésis du délai auriculo-ventriculaire).

Cette étude prospective multicentrique en simple aveugle a randomisé 135 patients ayant l'un des critères d'inclusion suivants : dysfonction sinusale, syndrome de brady-tachycardie ou bloc paroxystique. Le patient devait avoir une conduction auriculo-ventriculaire normale au repos (délai PR < 250 ms). Les patients ayant un bloc auriculo-ventriculaire permanent, un intervalle PR > 250 ms, des troubles du rythme atriaux d'une durée supérieure à 30% de la période du suivi, ou bénéficié d'une cardioversion depuis moins d'un mois ne pouvaient être inclus.

Seuls 84 patients ayant effectué au moins 3 mois de suivi (analyse intermédiaire prévue par le protocole) ont fait l'objet d'une comparaison des taux de stimulation ventriculaire mesurés :

	AAIsafeR	Délai AV long	Hystérésis du délai AV
N	28	26	30
Taux de stimulation ventriculaire (%)	0,04 ± 0,19	7,3 ± 19,9 [¥]	35 ± 35 [§]

Comparaison par rapport au mode AAIsafeR : [¥] p = 0,006 ; [§] p < 0,0001

Le taux moyen de stimulation ventriculaire qui est de 35 % lorsque la stimulation double chambre est programmée en mode hystérésis passe à 0,04 % lorsque la fonction AAIsafeR est exploitée. Cette différence est statistiquement significative (p < 0,0001).

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

Matériorigilance :

Depuis 2002, 17 733 stimulateurs SYMPHONY DR 2550 ont été fabriqués. 8 pannes sans incidence clinique ont été rapportées soit un taux de dysfonctionnement de 0,5 %.

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.

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

- Bloc auriculo-ventriculaire du 2nd ou du 3^{ième} 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 stimulable 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.

SYMPHONY DR 2550 est muni d'un algorithme préservant la conduction physiologique tout en garantissant la sécurité du mode DDD en cas d'anomalie de la conduction. Cette fonction de préférence à la conduction auriculo-ventriculaire spontanée nommée AAI-safeR 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^{ième} degré nécessitant une stimulation ventriculaire permanente. Pour cela le stimulateur SYMPHONY DR 2550 doit être réservé à la prise en charge des dysfonctions sinusales et des blocs auriculo-ventriculaires paroxystiques.

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 SYMPHONY DR 2550 dans le traitement des blocs auriculo-ventriculaires paroxystiques et 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.

Dans les blocs auriculo-ventriculaires, les symptômes sont fréquents. Ils sont en relation avec la bradycardie ou l'arythmie ventriculaire (étourdissements, syncopes, absences). Certains blocs auriculo-ventriculaires peuvent engager le pronostic vital.

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

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 SYMPHONY DR 2550.

La mise à disposition de l'algorithme AAsafeR 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 AAsafeR 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 SYMPHONY DR 2550 et la survenue d'une insuffisance cardiaque ou d'arythmies délétères reste à démontrer.

Il existe un impact potentiel de la fonction AAsafeR 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 AAsafeR présente sur le stimulateur SYMPHONY DR 2550.

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

⁴ Sweeney MO. Et al for the MOde 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 SYMPHONY DR 2550 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 SYMPHONY DR 2550 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 dans les indications retenues (blocs auriculo-ventriculaires paroxystiques et dysfonction du nœud sinusal avec insuffisance chronotrope associée soit à des anomalies de la conduction auriculo-ventriculaire, soit à une maladie rythmique atriale).

Amélioration du Service Attendu

1) Caractéristiques supplémentaires du défibrillateur SYMPHONY DR 2550 en plus des spécifications techniques minimales décrites par la ligne générique des stimulateurs double chambre de type DDDR (ligne 3489875)

SYMPHONY DR 2550 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 : 8,7 ans dans les conditions de mesure requises
- Une commutation automatique de mode
- Un algorithme anti-TRE (tachycardies par ré-entrée électronique)
- Un algorithme d'overdrive dynamique
- Un algorithme de suppression des pauses post-extrasystoliques
- Un algorithme d'accélération sur extrasystoles auriculaires
- Un réglage automatique de la sensibilité
- Une fonction auto-seuil ventriculaire
- Des fonctions mémoires étendues avec un logiciel (AIDA) de simplification de la programmation et d'interprétation des données enregistrées.
- Le mode AAIsafeR de préférence à la conduction auriculo-ventriculaire spontanée : 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 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.

L'étude d'évaluation clinique non publiée qui est présentée dans le dossier compare sur une période de trois mois les pourcentages de stimulation ventriculaire obtenu avec l'algorithme AAIsafeR par rapport à deux autres stratégies usuelles de préservation de la conduction auriculo-ventriculaire spontanée.

Le taux moyen de stimulation ventriculaire est de 35 % et 7,3 % dans les groupes exploitant respectivement la fonction hystérésis du délai auriculo-ventriculaire et délai auriculo-ventriculaire long. Le groupe disposant de l'algorithme AAIsafeR a un taux moyen de stimulation ventriculaire ramené à 0,04 %. Cette différence est statistiquement significative.

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 SYMPHONY DR 2550 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 SYMPHONY DR 2550 aux autres stimulateurs de même type remboursés.

Néanmoins les experts soulignent l'intérêt de l'algorithme de préservation de la conduction auriculo-ventriculaire spontanée (AAIsafeR) proposé par SYMPHONY DR 2550 par rapport aux stimulateurs évalués récemment mais ne disposant 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 SYMPHONY DR 2550 par rapport aux stimulateurs ne disposant pas de la fonction de préservation de la conduction auriculo-ventriculaire spontanée (TALENT III, 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.

Les données à long terme de l'étude SAVE-R concernant la charge en fibrillation auriculaire et les hospitalisations liées à l'insuffisance cardiaque, pour les patients bénéficiant de l'algorithme AAlsafeR, comparativement aux deux groupes contrôles (DAV long et hystérésis du DAV), sont attendues.

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 (soit environ 16 500) répondent à l'indication de dysfonction sinusale retenue par la commission. L'indication de bloc auriculo-ventriculaire paroxystique devrait porter la population cible à environ 20 000 par an.

Au total, La population cible de SYMPHONY DR 2550 est de l'ordre de par 20 000 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 SAVE-R (non publiée)			
Objectif de l'étude	Démontrer le bénéfice clinique du mode AAsafeR par l'analyse comparative des pourcentages de stimulation ventriculaire obtenu à 3 mois entre trois groupes : - o groupe AAsafeR, - o groupe hystérésis du délai auriculo-ventriculaire (DDD/CAM), - o groupe DDD avec un délai auriculo-ventriculaire long (250 ms).			
DM utilisé	Stimulateur SYMPHONY DR 2550			
Type d'étude	- étude prospective - multicentrique (- randomisée			
Patients	- 135 patients randomisés après une période de suivi préalable de 1 mois. - <u>critère d'inclusion</u> : dysfonction sinusale, syndrome de brady-tachycardie ou bloc paroxystique. Le patient doit avoir une conduction auriculo-ventriculaire normale au repos (délai PR < 250 ms). - <u>critère de non inclusion</u> : Bloc auriculo-ventriculaire permanent, PR> 250 ms, durée des troubles du rythme atriaux > 30% de la durée du suivi, cardioversion depuis moins d'un mois			
Protocole et durée de suivi	- durée totale de suivi de l'étude : 1 an			
Critères d'évaluation	taux de stimulation ventriculaire dans les trois groupes.			
Résultats	les résultats portent sur 84 patients analysés car ayant effectué 3 mois de suivi			
		AAsafeR	DDD avec DAV long	Hystérésis du DAV (mode DDD/CAM)
	N	28	26	30
	Taux de stimulation ventriculaire	0,04 ± 0,19	7,3 ± 19,9*	35 ± 35 ^s
	Nombre de patients ayant aucune stimulation ventriculaire	27 (96%)	18 (69%)	5 (17%)
Comparaison par rapport au mode AAsafeR : * p =0,006 ; ^s p<0,0001				