

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

14 juin 2006

CONCLUSIONS	
Nom :	T70 DR , stimulateur cardiaque implantable double chambre à fréquence asservie (DDDR).
Modèles et références retenus :	T70A1
Fabricant :	VITATRON B.V.
Demandeur :	VITATRON Sarl
Données disponibles :	La plupart des fonctions ne sont pas étayées par des données cliniques. Sont disponibles : - 3 études concernant les fonctions dédiées à la fibrillation auriculaire. - 1 étude concernant la fonction de conseil thérapeutique Ces études ne permettent pas d'en démontrer l'intérêt clinique.
Service Rendu (SR) :	Suffisant pour l'inscription sur la ligne générique n° 3489875 des stimulateurs double chambre, type DDDR
Indications :	Celles de la ligne générique 3489875
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 :	ASR de niveau V par rapport aux autres stimulateurs DDDR inscrits sur la ligne générique 3489875
Type d'inscription :	Ligne générique 3489875
Population cible :	De l'ordre de 33 000 stimulateurs par an
Conditions du renouvellement	Sans objet

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 (LPP) mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

■ **Conditionnement :** Unitaire

Le conditionnement comporte :

- 1 stimulateur cardiaque T70 DR, modèle T70A1
- 1 clé dynamométrique à usage unique

■ **Applications**

La demande d'inscription concerne les indications retenues à la LPPR pour tous les stimulateurs DDDR dans les conditions suivantes de garantie :

- 8 ans avec une amplitude de stimulation de 2,5 V maximum et une durée d'impulsion de 0,5 ms maximum.
- Si ces valeurs étaient dépassées sur une période cumulée de plus de 3 mois, la garantie de longévité ne serait pas applicable.

Historique du remboursement

Le T70 DR a été inscrit à la LPP sous nom de marque, pour une durée de 5 ans (avis de la CEPP du 1^{er} décembre 2004).

Son inscription sous nom de marque est parue au JO n°47 du 24 février 2005 pour la période du 24 février au 13 mai 2005.

Caractéristiques du produit ou de la prestation

■ Marquage CE

Dispositif médical implantable actif (DMIA), classe III, notification par KEMA Medical (0344), Pays-Bas

■ Description et fonctions assurées

T70 DR est un stimulateur de type DDDR*.

Il dispose de nombreuses fonctions thérapeutiques et diagnostiques, notamment des algorithmes concernant la fibrillation auriculaire (FA) et une fonction de conseil thérapeutique pour la FA.

Il possède une longévité calculée de 8,2 ans dans les conditions suivantes : 2,5 V – 0,5 ms – 70 min⁻¹ – 100% stimulation DDDR – 500 Ω $\pm$ 1% (jusqu'à l'indication de remplacement) avec les fonctions diagnostiques et la mémorisation des EGM activées.

■ 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 T70 DR doit être utilisé avec un des deux programmes suivants : Medtronic/Vitatron 9790c ou Vitatron CareLink et le logiciel Vitatron Série T.

Le T70 DR est compatible avec les sondes IS1 unipolaires ou bipolaires.

L'acte associé à l'implantation d'un stimulateur est référencé à la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM).

*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.

Service rendu

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 T70 DR

Fonctions dédiées à la FA :

Etude AFTherapy : Cette étude prospective multicentrique randomisée en simple aveugle, sur 372 patients visait à évaluer l'efficacité du stimulateur sur la FA (3^{ème} phase), avec ou sans activation des algorithmes. Les résultats sur 97 patients analysés montrent une réduction significative de la charge en FA.

Cette étude méthodologiquement faible, comporte de nombreux biais ne permettant pas de savoir si les différences observées sont le fait uniquement de la fonction du stimulateur.

Etude VIP : Cette étude prospective, non comparative, multicentrique visait à identifier les patients répondeurs aux algorithmes de suppression/prévention des épisodes de FA. Seuls 182 des 585 patients inclus ont été analysés. Lors de la phase diagnostique, les patients étaient classés en 2 groupes : le groupe 1 traité par stimulation continue (overdrive) et le groupe 2 par stimulation déclenchée (détails en annexe).

Les résultats montrent que la charge médiane en FA augmente de façon significative pour le groupe 1 alors qu'elle diminue de façon significative pour le groupe 2.

Cette étude met en évidence la nécessité d'identifier le mode de déclenchement de la pathologie afin de choisir au mieux les algorithmes à activer.

Cependant, les données fournies (abstract) ne permettent pas d'évaluer la pertinence de la méthodologie.

Etude 3:4 : Cette étude comparait 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. Les résultats intermédiaires n'ont pas pu être pris en compte par la Commission.

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

Il est à noter que, de l'avis des experts, le critère de charge en FA utilisé dans les études n'est pas pertinent. C'est un critère intermédiaire qui ne présage en aucun cas de l'efficacité de l'algorithme sur la morbi-mortalité.

Conseil thérapeutique :

Etude T-Star prospective, multicentrique non comparative, de type observatoire ayant pour objectif de valider cette fonction de conseil thérapeutique relative à la FA.

Les résultats préliminaires non publiés n'ont pas pu être retenus par la Commission.

Matéiovigilance :

Au 31 janvier 2006, sur 12 868 T70 DR commercialisés depuis juin 2004, 14 retours produits dont 3 déclarations de matéiovigilance sans précision sur le niveau de gravité.

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 les indications suivantes pour les stimulateurs cardiaques double chambre à fréquence asservie:

- 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 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,

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

Au vu des données fournies, le Service Rendu par le stimulateur T70 DR est suffisant pour l'inscription, prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale, selon la description générique n°3489875 des stimulateurs cardiaques double chambre, type DDDR.

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

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

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.

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.

2.2 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

En 2004, la Commission avait rendu un avis pour le T70 DR avec ASR II en raison, en particulier de la présence de fonctions dédiées à la fibrillation auriculaire.

Cependant, la Commission note que les fonctions dédiées à la FA n'ont pas, en pratique clinique, démontré leur efficacité (tous stimulateurs confondus). De plus, le nombre de patients concernés par cette fonction est très faible, des fonctions équivalentes existent à l'heure actuelle sur plusieurs stimulateurs et il est difficile en pratique clinique de classer les patients avant le choix de l'algorithme.

Le T70 DR répond à un besoin déjà couvert

Aucune étude médico-économique n'est fournie dans le dossier. L'impact d'une garantie de 8 ans ne peut donc pas être évalué.

Éléments conditionnant le Service Rendu

■ Spécifications techniques minimales

Le stimulateur T70 DR 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 rendu par le stimulateur double chambre ADAPTA DR 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 pour la ligne générique 3489875.

Amélioration du Service Rendu

T70 DR est un stimulateur correspondant en tous points aux spécifications techniques minimales requises pour cette gamme de produit (ligne générique 3489875). Néanmoins, les données fournies ne permettent pas de conclure à une supériorité par rapport aux stimulateurs cardiaques double chambre DDDR ne comportant que les spécifications techniques de la ligne générique.

Le fabricant propose une garantie du T70 DR pendant 8 ans avec les restrictions suivantes :

- Amplitude de stimulation de 2,5 Volts maximum, durée d'impulsion 0,5 ms maximum.
- Si ces valeurs étaient dépassées sur une période cumulée de 3 mois (dans les modes DDDR, DDD, SSIR et SSI), la garantie ne serait pas applicable

La Commission considère que les conditions de la garantie sont d'une application difficile en pratique clinique.

La longévité est un paramètre important. Cependant, plusieurs stimulateurs de même type et inscrits sur la ligne générique possèdent des longévités équivalentes, voire supérieures.

Le dossier ne comporte pas d'étude comparant les performances du stimulateur T70 DR aux autres stimulateurs de même type inscrits sous ligne générique.

Au total, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service rendu du stimulateur T70 DR (ASR V) par rapport aux stimulateurs DDDR inscrits sur la ligne générique 348987).

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement : Sans objet

Durée d'inscription proposée : Sans objet

Population cible

D'après les données 2003 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 54 583 par an (chiffres obtenus à partir des actes classants stimulation cardiaque définitive et changement de stimulateur, nombre d'actes avec occurrence).

D'après les données du fichier français 2004 du Collège Français de Stimulation Cardiaque³, le nombre de boîtiers vendus, hors triples chambres, était de 58 757.

D'après les statistiques communiquées par les fabricants proposant des stimulateurs en France en 2004³, la part de marché des boîtiers DDDR était de 36 078 boîtiers pour 57134 boîtiers hors triples chambres et 58523 en comprenant les triples chambres. Le pourcentage de boîtiers DDDR vendus peut être évalué à 61,4%.

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

³ Dodinot B. Marché de la stimulation cardiaque 2004. Stimucœur 2004, 33(2) : 81-90

ANNEXE : DONNÉES CLINIQUES

Prévention de la FA

Nom de l'étude	Etude AFTherapy
Objectifs principaux de l'étude	- Efficacité et tolérance des algorithmes de prévention de la FA d'un nouveau stimulateur DDDR - Documenter les mécanismes de déclenchement des FA
DM utilisé	Selection 900 (antérieur, Vitatron)
Type d'étude	Etude prospective, multicentrique, randomisée, simple aveugle. Comparaison avec ou sans programmation des algorithmes et crossover.
Patients	<u>Critères d'inclusion</u> : Patients souffrant de FA paroxystique depuis plus d'un an, rebelle aux traitements antiarythmiques, chez qui une ablation a été envisagée avant de leur proposer d'entrer dans l'essai. - 372 patients inclus, 355 randomisés
Protocole et durée de suivi	- Durée du suivi : 11 mois - Groupe 1 : algorithmes éteints - Groupe 2 : algorithmes activés
Critères d'évaluation	- Charge en FA - Durée moyenne en rythme sinusal entre 2 épisodes de FA - Temps d'apparition de la première récurrence - Qualité de vie (questionnaire SF36)
Résultats	1) Analyse de la sécurité de ce stimulateur : 6 décès non liés au dispositif 32 effets secondaires sévères liés au dispositif rapportés sur 29 patients 84 effets secondaires sévères non liés au dispositif chez 67 patients 41 effets secondaires non graves liés au dispositif chez 37 patients 2) Qualité de vie et tolérance 12/306 patients (3,9%) ont présenté une intolérance aux algorithmes de prévention (306 = nbre de patients avec un ou plusieurs de ces algorithmes activés) Pas de différence significative entre les 2 groupes (score total, et par critère) 3) Efficacité des algorithmes 97 patients analysés (analyse uniquement sur des données propres c'est à dire sans aucun artefact) Groupe 1 : 42 patients (algorithmes éteints) Groupe 2 : 55 patients (algorithmes activés) - réduction de la charge en FA ($p = 0,0113$) - augmentation de la durée moyenne en rythme sinusal entre 2 épisodes de FA ($p = 0,0511$) - pas de réduction significative du temps d'apparition de la première récurrence de FA <u>Conclusion</u> : ce stimulateur est sûr et bien toléré. Il permet de prévenir la FA.

Nom de l'étude	Etude VIP (abstract) – Algorithmes de prévention de la FA																									
Objectifs principaux de l'étude	Identifier les patients répondeurs aux algorithmes de prévention de la FA																									
DM utilisé	Selection (antérieur, Vitatron)																									
Type d'étude	Etude prospective non comparative multicentrique internationales. L'étude comporte 3 phases : Phase 1 de maturation 6 semaines après implantation (réglages de l'appareil ...) Phase 2 diagnostique de 3 mois : classification des patients 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 (ExtraSystolesAtriales, système nerveux autonome) Phase 3 thérapeutique : programmation des appareils en fonction du groupe de patients : « substrats » prévention par stimulation continue (overdrive), « initiateurs » prévention par stimulation déclenchée.																									
Patients	<u>Critères d'inclusion</u> : Episodes récurrents de FA et indication conventionnelle de la stimulation - 585 patients inclus, 182 analysés																									
Protocole et durée de suivi	Durée de suivi de 7 mois																									
Critères d'évaluation	Charge en FA (mesurée à la fin des phases 2 et 3)																									
Résultats	182 patients sont analysés à l'issue des 3 phases. Les résultats sont exprimés en charge médiane en FA. <table><tr><th colspan="5">Charge médiane en FA</th></tr><tr><th></th><th>Phase 2</th><th>Phase 3</th><th>Evolution</th><th>p</th></tr><tr><td>Tous les patients</td><td>7,5%</td><td>4,4%</td><td>- 41%</td><td>< 0,05</td></tr><tr><td>« substrats »</td><td>8,3%</td><td>10,4%</td><td>+ 25%</td><td>< 0,05</td></tr><tr><td>« initiateurs »</td><td>6,7%</td><td>3,6%</td><td>- 46%</td><td>< 0,05</td></tr></table>	Charge médiane en FA						Phase 2	Phase 3	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
Charge médiane en FA																										
	Phase 2	Phase 3	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																						

Etude sur conseil thérapeutique

Nom de l'étude	T-Star (T-Series Therapy Advisor Registry (non publiée))
Objectifs principaux de l'étude	Déterminer si les conseils thérapeutiques (CT) relatifs à la FA (CT_FA) sont appropriés et cliniquement valides, en les comparant à la décision thérapeutique qu'aurait prise le médecin sans ces FA_CT
DM utilisé	Stimulateurs cardiaques Selection 9000 et T70 DR
Type d'étude	Etude internationale prospective, multicentrique, de type observatoire, non randomisée.
Patients	- Critères d'inclusion : indication de stimulation cardiaque de classe I ou II ayant nécessité l'implantation d'un stimulateur cardiaque Selection 9000 ou nécessitant l'implantation d'un T70 DR. - 150 patients prévus, 258 inclus - 59 patients analysés sur 65 (6 exclusions pour déviation de protocole) : 49/55 avec le Selection 9000 et 10 avec le T70 DR
Protocole et durée de suivi	Après interrogation complète du stimulateur, l'investigateur prend dans un premier temps une décision thérapeutique sans analyser les CT_FA, puis dans un deuxième temps, il regarde les CT_FA et les évalue par rapport à sa décision initiale. Pour le Selection 9000, les CT_FA n'étant pas disponibles sur le Selection 9000, les données diagnostiques sont enregistrées sur une disquette, puis analysées à l'aide d'un ordinateur externe au cours d'un seul suivi. Les données diagnostiques doivent avoir été activées pendant 20 jours au minimum avant le suivi du patient. Pour le T70 DR, deux suivis sont prévus, le premier environ 1 à 3 mois après l'implantation (soit au minimum 20 jours de données), le second environ 6 mois après l'implantation. Les 59 patients analysés avaient été implantés en moyenne depuis $17,6 \pm 15,3$ mois.
Critères d'évaluation	Evaluation des CT_FA : modification de la thérapie de prise en charge des FA (traitement médicamenteux et paramètres du stimulateur cardiaque) et analyse des CT_FA.
Résultats	Les résultats présentés sont des résultats intermédiaires sur (65 patients inclus, 59 analysés). 180 messages concernant la FA ont été générés chez 32 des 59 patients. 89,4 % des messages ont été considérés comme appropriés par les investigateurs (94,7% des observations principales, 91,3% des informations détaillées et 82,0% des suggestions de programmation). Ces résultats n'indiquent pas les pourcentages de modification de la thérapie de prise en charge des FA. Pour information, le rapport fourni en 2004 sur les 38 premiers patients inclus (dont 32 analysés) indiquait : Modification de traitement médicamenteux : 2/32 (6%) Modification de la stimulation : 7/32 (22%) dont 2 seulement liées à la FA 16 suggestions de programmation générées par les CT_FA et 10 (63%) jugées pertinentes. Les CT_FA ont conduit dans 1 cas à modifier la décision thérapeutique prise avant leur analyse. NB : le rapport final devrait être disponible en juillet 2006