

**COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ**

AVIS DE LA CNEDiMTS

12 Janvier 2016

CONCLUSIONS**KORA 100 DR, stimulateur cardiaque implantable double chambre à fréquence asservie (DDDR)**

Demandeur : SORIN Group France

Fabricant : SORIN Group Italia s.r.l (Italie)

Référence : TPM006C

**Indications
retenues :**

- 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 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.
- La fibrillation auriculaire chronique et permanente n'est pas une indication de la stimulation double chambre DDD(R).

**Service Attendu
(SA) :****Suffisant**, en raison de :

- **l'intérêt thérapeutique** du stimulateur KORA 100 DR
- **l'intérêt de santé publique** au vu de la gravité de la pathologie

**Comparateur
retenu :**

Autres stimulateurs double chambre asservis disposant d'autres fonctions de préservation de la conduction auriculo-ventriculaire spontanée

Amélioration du SA : ASA de niveau V**Type d'inscription :**

Description générique « Stimulateur cardiaque double chambre, type DDDR » (code LPPR 3489875)

Durée d'inscription :

Jusqu'à la fin de prise en charge de la description générique

Données analysées :	Huit études cliniques publiées ont été fournies à la demande dont trois études prospectives randomisées comparatives SAVE-R, CAN SAVE-R et ANSWER. Les études cliniques, non randomisées, n'ont pas été retenues. L'étude ANSWER, multicentrique, européenne, prospective, comparative, randomisée, à 2 bras, en simple aveugle, en parallèle avait pour objectif d'évaluer l'efficacité, la sécurité et les bénéfices du mode SAFER en comparaison avec la stimulation double chambre conventionnelle, chez des patients non sélectionnés avec une indication pour une implantation d'un stimulateur double chambre. Les produits étudiés étaient les stimulateurs cardiaques double chambre à fréquence asservie SYMPHONY 2550 et REPLY DR (SORIN GROUP) dotés du mode SAFER de gestion de la conduction auriculo-ventriculaire (gammes antérieures au stimulateur KORA 100 DR). Le critère de jugement principal combinait un critère d'efficacité (pourcentage de stimulation ventriculaire à 1 an) et un critère de sécurité (critère clinique composite d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (IC), fibrillation atriale (FA) ou cardioversion à 3 ans). Au total, 650 patients ont été inclus. Aucune étude spécifique portant sur l'évaluation du mode SAFER avec le stimulateur KORA 100 DR n'a été fournie.
Éléments conditionnant le SA : Spécifications techniques :	Celles retenues à la LPPR.
Modalités de prescription et d'utilisation :	- Conditions générales de prise en charge : Celles retenues à la LPPR pour les stimulateurs cardiaques implantables. La Commission recommande également que les IRM réalisées avec le stimulateur KORA 100 DR soient pratiquées dans un centre bénéficiant d'une équipe cardiologique sur le même site géographique et uniquement dans les conditions suivantes : - IRM clinique à tunnel fermé, aimant cylindrique et champ magnétique statique d'intensité de 1,5 Tesla, - Vitesse de montée maximale des gradients 200 T/m/s par axe et amplitude de 50 mT/m par axe, - Aucune bobine d'émission locale supplémentaire mise en œuvre, - Sonde et stimulateur cardiaque compatibles IRM, - Patient porteur d'aucun autre appareil implanté, - Patient apyrétique, - Patient de taille $\geq 1,47$ m, - Système de stimulation implanté ≥ 6 semaines, - Système de stimulation implanté dans la région pectorale, - Seuil de stimulation $\leq 2,0$ V pour une durée d'impulsion de 0,35 ms ou moins, - Impédance de sonde déterminée entre 200 et 3 000 Ohms, - Patient couché sur le dos, - Respect de la zone de positionnement autorisé (zone d'exclusion comprise entre les épaules et la crête iliaque), - Durée totale de l'examen IRM ≤ 40 minutes, - Débit d'absorption spécifique moyen du corps entier affiché par le scanner IRM $\leq 2,0$ W/kg, - Débit d'absorption de la tête affiché par le scanner IRM $\leq 3,2$ W/kg, - Equipement d'urgence de réanimation à portée de main et personnel qualifié correspondant disponible,

	- Surveillance hémodynamique continue durant toute la durée de l'examen IRM en saisissant au moins l'un des paramètres suivants: SaO2, pression sanguine, ECG. Enfin, le mode IRM spécial doit être programmé par un cardiologue ou rythmologue avant l'examen IRM puis déprogrammé à l'issue de l'examen. L'intervalle de temps entre la programmation et la déprogrammation doit être le plus court possible. L'examen IRM avec KORA 100 DR est réalisé à condition que ce stimulateur soit combiné exclusivement avec la sonde BEFLEX RF45D ou BEFLEX RF46D. - Modalités de prescription et d'utilisation : Celles retenues à la LPPR pour les stimulateurs cardiaques implantables.
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	44 100 à 47 300

Avis 2 définitif

01 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 (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

Stimulateur KORA 100 DR (référence : TPM006C) à connecteur conforme aux normes européennes

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire

Le conditionnement du stimulateur comporte :

- le stimulateur cardiaque implantable,
- une clé dynamométrique.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande de modification des conditions d'inscription concerne les indications suivantes :

- Bloc auriculo-ventriculaire du 2nd ou du 3ième 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.

La fibrillation auriculaire chronique et permanente n'est pas une indication de la stimulation double chambre DDD(R).

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Les autres stimulateurs cardiaques implantables double chambre à fréquence asservie avec mode de stimulation DDD conventionnel (i-e ne disposant pas du mode SAFER de gestion de la conduction auriculo-ventriculaire).

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR de KORA 100 DR.

Le stimulateur cardiaque implantable double chambre KORA 100 DR est destiné à se substituer au stimulateur cardiaque double chambre REPLY DR.

Le stimulateur cardiaque implantable double chambre REPLY DR a été évalué pour la première fois par la Commission en 2007. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté¹ du 05/08/2008 (Journal officiel du 12/08/2008) modifié par l'arrêté² du 28/11/2008 (Journal Officiel du 04/12/2008).

¹ Arrêté du 05/08/2008 relatif à l'inscription des stimulateurs cardiaques double chambre SYMPHONY DR 2550 et REPLY DR de la société SORIN GROUP France SAS au chapitre 4 du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 12/08/2008. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 05/11/2015]

² Arrêté du 28/11/2008 modifiant l'arrêté du 05/08/2008 relatif à l'inscription des stimulateurs cardiaques double chambre SYMPHONY DR 2550 et REPLY DR de la société SORIN GROUP France SAS au chapitre 4 du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 04/12/2008. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 05/11/2015]

Suite à l'arrêté³ du 29/07/2013 (Journal officiel du 06/08/2013), le stimulateur REPLY DR inscrit au chapitre 4 du titre III de la LPP prévue à l'article L. 165-1 du CSS a été radié et pris en charge sur la description générique « Stimulateur cardiaque double chambre, type DDDR » (code LPPR 3489875).

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT ET PRESTATION ASSOCIEE

03.1. MARQUAGE CE

Classe DMIA, notification par LNE/G-MED (n°0459), France.

03.2. DESCRIPTION ET FONCTIONS ASSUREES

Le stimulateur KORA 100 DR est un appareil double chambre multi-programmable à fréquence asservie assurant une stimulation auriculo-ventriculaire. Il dispose de la fonction de suivi du syndrome des apnées du sommeil et de l'algorithme SAFER de gestion de la conduction auriculo-ventriculaire.

1 modèle est disponible :

Modèle	Dimensions l x h x e (mm)	Volume (cm ³)	Masse (grammes)	Type de connecteurs	Longévité (années)
KORA 100 DR (TPM006C)	41,2x41,5x6,1	11	20	IS-1	7,1* 7,7**

*avec les capteurs ventilation minute et accéléromètre activés

**avec les capteurs ventilation minute et accéléromètre désactivés

La longévité est estimée dans les conditions suivantes : 2,5 V - 0,5 ms - 70 min⁻¹ - 100% stimulation DDDR - 500 Ω $\pm$ 1%.

Le stimulateur KORA 100 DR est conçu pour être compatible avec l'IRM sous certaines conditions précises correspondant à des restrictions et des exigences particulières relatives au patient, au système cardiaque implanté, à l'appareil IRM et aux conditions d'examens qui doivent être respectées.

03.3. ACTE ET PRESTATIONS ASSOCIEES

Les stimulateurs DDDR sont implantés sous anesthésie locale dans la région pectorale abordée par une simple incision ; ils sont reliés à deux sondes endocavitaires dont les extrémités sont placées au niveau de l'oreillette et du ventricule droits.

Les modalités d'implantation doivent être conformes à celles de la Société Française de Cardiologie⁴.

Le stimulateur KORA 100 DR doit être utilisé avec le programmeur approprié de SORIN GROUP.

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 40, 02/07/2015), les actes associés à l'implantation d'un stimulateur sont référencés sous le chapitre « Implantation de stimulateur cardiaque ».

DELF005	Implantation d'un stimulateur cardiaque définitif, avec pose d'une sonde intraatriale et d'une sonde intraventriculaire droites par voie veineuse transcutanée.
---------	---

³ Arrêté du 29/07/2013 relatif à la radiation des stimulateurs cardiaques double chambre PHILOS DR-T de la société BIOTRONIK France, ADAPTA DR de la société MEDTRONIC France SAS, SYMPHONY DR 2550 et REPLY DR de la société SORIN GROUP France au chapitre 4 du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 06/08/2013. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 05/11/2015]

⁴ Chauvin M, Frank R, Le Heuzey JY, Barnay C, Cazeau S, Djiane P et al. Recommendations on the implantation and surveillance of implantable defibrillators. Arch Mal Cœur. 2004 ; 97 (9) 2004 ; 97(7) : 915-919

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES

Les données portent sur l'évaluation du mode SAFER qui est un algorithme commun aux stimulateurs d'ancienne génération (SYMPHONY DR 2550 et REPLY DR) et au stimulateur KORA 100 DR.

Du fait du caractère de supériorité revendiqué, par le demandeur, du stimulateur KORA 100 DR par rapport aux autres stimulateurs cardiaques implantables double chambre à fréquence asservie avec mode de stimulation DDD conventionnel, les études cliniques, non randomisées, n'ont pas été retenues.

Huit études cliniques publiées ont été fournies à la demande dont trois études prospectives randomisées comparatives :

- l'étude SAVE-R⁵, déjà évaluée dans les avis du 09/06/2009 relatifs aux stimulateurs SYMPHONY DR 2550 et REPLY DR (gammes antérieures au stimulateur KORA 100 DR), n'apportait pas la démonstration du bénéfice clinique de l'algorithme SAFER,
- l'étude CAN SAVE-R⁶, qui correspond à une analyse intermédiaire, n'a pas été retenue étant donné que les résultats finaux n'étaient pas disponibles,
- l'étude ANSWER⁷, qui a été réalisée dans le cadre de la demande d'étude post-inscription émise par la Commission pour le renouvellement d'inscription des stimulateurs SYMPHONY DR 2550 et REPLY DR, a été retenue.

Etude ANSWER : Stockburger M *et al.*, 2014⁷

Il s'agit d'une étude multicentrique, européenne, prospective, comparative, randomisée, à 2 bras, en simple aveugle, en parallèle qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité, la sécurité et les bénéfices du mode SAFER en comparaison avec la stimulation double chambre conventionnelle, chez des patients non sélectionnés avec une indication pour une implantation d'un stimulateur double chambre.

Les produits étudiés étaient les stimulateurs cardiaques double chambre à fréquence asservie SYMPHONY 2550 et REPLY DR (SORIN GROUP) dotés du mode SAFER de gestion de la conduction auriculo-ventriculaire (gammes antérieures au stimulateur KORA 100 DR).

Le critère de jugement principal combinait un critère d'efficacité (pourcentage de stimulation ventriculaire à 1 an) et un critère de sécurité (critère clinique composite d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (IC), fibrillation atriale (FA) ou cardioversion à 3 ans).

Au total, 650 patients ont été inclus dont 632 patients ont été randomisés : 314 dans le groupe SAFER et 318 dans le groupe mode DDD conventionnel.

⁵ Davy JM, Hoffmann E, Frey A, *et al.* Near elimination of ventricular pacing in SAFER mode compared to DDD modes : a randomized study of 422 patients. PACE 2012 ; 35(4) : 392-402

⁶ Thibault B, Simpson C, Gagné CE *et al.* Impact of AV conduction disorders on SAFER mode performance. PACE 2009 ; 32 : S231-S235

⁷ Stockburger M, Boveda S, Moreno J *et al.* Long-term clinical effects of ventricular pacing reduction with a changeover mode to minimize ventricular pacing in a general pacemaker population. European Heart Journal 2014 ; doi:10.1093/eurheartj/ehu336

Un total de 18 patients n'a pas été randomisé pour les motifs suivants : décès (n=2), refus de donner son consentement ou décision de se retirer (n=6), non-conformité avec les critères d'inclusion (n=4), perdus de vue (n=2), trouble du rythme atrial (n=2), non réalisation de la visite à M1 selon le calendrier fixé (n=2).

Après randomisation, un total de 473 patients avait réalisé le suivi à 36 mois étant donné que 159 (25,1%) patients étaient sortis de l'étude pour les motifs suivants : décès (n=25 dans le groupe SAFER vs 29 dans le groupe DDD), refus de donner son consentement ou décision de se retirer (n=29 dans le groupe SAFER vs 37 dans le groupe DDD), perdus de vue (n=18 dans le groupe SAFER vs 21 dans le groupe DDD).

Cette étude est détaillée en annexe.

Résultats sur le critère de jugement principal combiné :

	SAFER n=314	DDD n=318	p
<u>Stimulation ventriculaire à 1 an</u> Médiane (Q1-Q3)	4,8% (0,1-72,0)	95,4% (53,8-99,4)	< 0,0001
<u>Stimulation ventriculaire à 3 ans</u> Médiane (Q1-Q3)	11,5% (0,1-73,8)	93,6% (62,3-99,2)	< 0,0001

Sur les 558 patients ayant participé à l'analyse du critère principal de jugement de stimulation ventriculaire, la méthode LOCF (Last Observation Carried Forward) avait dû être appliquée pour 163 d'entre eux.

A 3 ans, le risque de subir une hospitalisation pour IC, FA ou cardioversion ne différait pas de manière statistiquement significative entre les deux groupes (HR=0,78 ; IC de 95% : 0,48–1,25). Les éléments individuels de ce critère clinique composite ne montraient pas non plus de différence statistiquement significative entre les deux groupes (hospitalisation pour IC : HR=0,58 ; IC de 95% : 0,31-1,09 ; hospitalisation pour FA ou cardioversion : HR=1,09 ; IC de 95% : 0,56-2,09).

Evénements indésirables :

	Pop. totale n=650	Avant randomisation n= 18	SAFER n=314	DDD n=318	p
<u>Décès (%)</u>					
Décès toute cause	58 (8,9)	2 (0,3)	26 (8,3)	30 (9,4)	NS
Décès cardiaque	17 (2,6)	1 (0,2)	5 (1,6)	11 (3,5)	NS
<u>EI en lien avec le dispositif ou la procédure (%)</u>					
28 (4,3)		14 (2,1)	6 (1,9)	8 (2,5)	NS
Syncope	16 (2,5)	2 (0,3)	5 (1,6)	9 (2,8)	NS

Commentaires :

La Commission constate que cette étude est de bonne qualité. Néanmoins, des faiblesses méthodologiques subsistent, à savoir :

- un biais de sélection peut être potentiellement présent du fait que la randomisation a été effectuée à l'aide d'enveloppes,

- un biais de suivi peut être potentiellement présent avec des traitements concomitants et des modalités de surveillance des patients qui peuvent différer entre les deux groupes (prises de médicaments non renseignées par exemple),

- 57/318 (17,9%) patients dans le groupe DDD et 47/314 (14,9%) patients dans le groupe SAFER sont perdus de vue ou sortis de l'étude, ce qui peut biaiser les résultats sur le critère composite primaire d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, fibrillation atriale ou

cardioversion à 3 ans. Un biais d'attrition est donc possiblement important compte tenu du pourcentage élevé de données manquantes,

- pour l'analyse en ITT, absence de méthode de remplacement des données manquantes et d'analyse de sensibilité dans le protocole. Un plan d'analyse statistique datant du 30/06/2014 (version N°1.01) soit *a posteriori* de la réalisation de l'étude, détaille les méthodes qui seront utilisées pour le traitement des données manquantes.

Conclusion :

L'étude ANSWER est concluante sur un seul des deux co-critères du critère de jugement principal. Elle montre une différence statistiquement significative de la réduction de la stimulation ventriculaire chez les patients équipés du mode SAFER à 1 an et 3 ans par rapport aux patients avec le mode DDD sans démontrer de réduction significative des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, fibrillation atriale et cardioversion à 3 ans et même mortalité cardiaque.

Cette étude évaluant la préservation de la conduction auriculo-ventriculaire spontanée permet de confirmer les résultats de l'étude SAVE-R, évaluée en 2009, concernant le critère intermédiaire de réduction de la stimulation ventriculaire grâce à l'algorithme SAFER, dans la dysfonction sinusale et le bloc auriculo-ventriculaire.

Concernant les critères secondaires, aucune conclusion ne peut être formulée. En effet, l'analyse du critère combinant les décès cardiaques et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, n'était pas prévue au protocole. Celle-ci a été effectuée *a posteriori* de la réalisation de l'étude (elle est présentée pour la première fois dans le plan d'analyse statistique datant du 30/06/2014).

Quant au critère secondaire relatif à l'hospitalisation pour cause cardiovasculaire, la différence entre les deux groupes de patients est statistiquement à la limite de la significativité sans qu'aucune méthode de protection du risque alpha n'ait été utilisée.

Une analyse supplémentaire en sous-groupe sur le pourcentage de stimulation ventriculaire et atriale à 3 ans selon les indications d'implantation dans chaque groupe randomisé, était également disponible. Cette dernière, décidée par le comité scientifique de l'étude après une évaluation interne du critère de jugement principal combiné, n'était pas prévue au protocole. Celle-ci a donc une valeur exploratoire qui devra être validée lors d'un nouvel essai clinique.

L'étude ANSWER, apporte des éléments cliniques supplémentaires suite aux interrogations émises par la Commission dans les avis du 09/06/2009 relatifs aux stimulateurs SYMPHONY DR 2550 et REPLY DR. Néanmoins, le bénéfice de l'algorithme SAFER ne porte que sur le critère de la réduction de la stimulation ventriculaire sans qu'aucun bénéfice clinique ne soit démontré.

Sur la base des données disponibles, la Commission estime que l'intérêt du stimulateur KORA 100 DR est semblable à celui des stimulateurs cardiaques double chambre, type DDDR dans les indications retenues.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Aucune étude spécifique portant sur l'évaluation du mode SAFER avec le stimulateur KORA 100 DR n'a été fournie.

04.1.1.3. ÉVENEMENTS INDESIRABLES

Selon le demandeur, trois signalements (un en France, un en Belgique et un aux Pays-Bas) concernaient un dysfonctionnement du stimulateur KORA 100 DR ayant conduit à une

explantation et un remplacement plus de 30 jours après l'implantation depuis la commercialisation de ce stimulateur en février 2014.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Au vu des données, la Commission estime que le stimulateur KORA 100 DR a un intérêt dans la stratégie thérapeutique dans toutes les indications retenues pour les stimulateurs cardiaques double chambre, type DDDR.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Il faut distinguer les dysfonctions sinusales et les blocs auriculo-ventriculaires (BAV). La dysfonction sinusale peut entraîner une fibrillation auriculaire, avec les complications thromboemboliques associées et évoluer vers une insuffisance cardiaque. Dans les blocs auriculo-ventriculaires, les symptômes sont fréquents. Ils sont en relation avec la bradycardie ou l'arythmie ventriculaire (étourdissements, syncopes, absences). Le pronostic vital peut être compromis.

La dysfonction sinusale est à l'origine d'une dégradation marquée de la qualité de vie. Certains blocs auriculo-ventriculaires peuvent engager le pronostic vital.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

D'après les données du fichier français du Collège Français de Stimulation Cardiaque⁸, les maladies du sinus et les blocs auriculo-ventriculaires représentent respectivement 30% et 40% des indications de primo-implantations françaises de stimulateurs cardiaques. Les implantations sont le plus souvent effectuées chez des hommes (environ 59%). L'âge médian des patients est de 79 ans.

En 2013, d'après les données de statistique suisse des stimulateurs cardiaques⁹, les maladies du sinus et les blocs auriculo-ventriculaires représentent respectivement environ 19% et 40% des indications de primo-implantations suisses de stimulateurs cardiaques. Ces implantations sont le plus souvent effectuées chez les hommes (environ 59%) et l'âge moyen des patients est de 77 ans.

04.2.3. IMPACT

Le stimulateur KORA 100 DR répond à un besoin déjà couvert.

Au total, les données disponibles ne permettent pas de préciser l'intérêt de santé publique spécifique de l'algorithme SAFER présent sur le stimulateur KORA 100 DR.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

En l'absence d'alternative disponible pour ces malades et compte tenu de la gravité de la pathologie, la Commission considère que les stimulateurs cardiaques implantables double chambre ont un intérêt en santé publique.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

⁸ Collège français de stimulation cardiaque. Statistiques du fichier français. Le fichier national 2006 des patients porteurs de stimulateur cardiaque 2006. <http://pacingrp.online.fr/> [consulté le 05/11/2015]

⁹ Statistique suisse des stimulateurs cardiaques 2013. www.pacemaker-stiftung.ch/statistiken/stat_2013_pm_fr.pdf

La Commission recommande une inscription sous la ligne générique intitulée « Stimulateur cardiaque double chambre, type DDDR » et retient les indications suivantes :

- Bloc auriculo-ventriculaire du 2nd ou du 3ième 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.

La fibrillation auriculaire chronique et permanente n'est pas une indication de la stimulation double chambre DDD(R).

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Celles retenues par la Commission pour les stimulateurs cardiaques implantables double chambre (avis du 14 octobre 2008 modifié le 17 février 2009).

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Celles retenues par la Commission pour les stimulateurs cardiaques implantables double chambre (avis du 14 octobre 2008 modifié le 17 février 2009).

L'examen IRM avec KORA 100 DR est réalisé à condition que ce stimulateur soit combiné exclusivement avec la sonde BEFLEX RF45D ou BEFLEX RF46D.

La Commission recommande également que les IRM réalisées avec le stimulateur KORA 100 DR soient pratiquées dans un centre bénéficiant d'une équipe cardiologique sur le même site géographique et uniquement dans les conditions suivantes :

- IRM clinique à tunnel fermé, aimant cylindrique et champ magnétique statique d'intensité de 1,5 Tesla,

- Vitesse de montée maximale des gradients 200 T/m/s par axe et amplitude de 50 mT/m par axe,

- Aucune bobine d'émission locale supplémentaire mise en œuvre,

- Sonde et stimulateur cardiaque compatibles IRM,

- Patient porteur d'aucun autre appareil implanté,

- Patient apyrétique,

- Patient de taille $\geq 1,47$ m,

- Système de stimulation implanté ≥ 6 semaines,

- Système de stimulation implanté dans la région pectorale,

- Seuil de stimulation $\leq 2,0$ V pour une durée d'impulsion de 0,35 ms ou moins,

- Impédance de sonde déterminée entre 200 et 3 000 Ohms,

- Patient couché sur le dos,

- Respect de la zone de positionnement autorisé (zone d'exclusion comprise entre les épaules et la crête iliaque),

- Durée totale de l'examen IRM ≤ 40 minutes,

- Débit d'absorption spécifique moyen du corps entier affiché par le scanner IRM $\leq 2,0$ W/kg,

- Débit d'absorption de la tête affiché par le scanner IRM $\leq 3,2$ W/kg,

- Equipement d'urgence de réanimation à portée de main et personnel qualifié correspondant disponible,

- Surveillance hémodynamique continue durant toute la durée de l'examen IRM en saisissant au moins l'un des paramètres suivants: SaO2, pression sanguine, ECG.
Enfin, le mode IRM spécial doit être programmé par un cardiologue ou rythmologue avant l'examen IRM puis déprogrammé à l'issue de l'examen. L'intervalle de temps entre la programmation et la déprogrammation doit être le plus court possible.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARETEUR RETENU

Afin d'optimiser la stimulation cardiaque dans la dysfonction sinusale permanente ou intermittente et dans le bloc auriculo-ventriculaire intermittent, l'European Society of Cardiology (ESC) recommande la gestion du délai auriculo-ventriculaire pour éviter la stimulation ventriculaire droite inutile par le biais d'une optimisation manuelle du délai auriculo-ventriculaire ou en programmant l'hystérésis auriculo-ventriculaire¹⁰.

Les stimulateurs cardiaques double chambre, présents sur le marché, proposent donc différents algorithmes pour répondre à ce besoin.

Le comparateur retenu est les autres stimulateurs double chambre asservis disposant d'autres fonctions de préservation de la conduction auriculo-ventriculaire spontanée.

Comparateur : Autres stimulateurs double chambre asservis disposant d'autres fonctions de préservation de la conduction auriculo-ventriculaire spontanée.

06.2. NIVEAU D'ASA

La longévité calculée du stimulateur cardiaque double chambre KORA 100 DR est de 7,1 ans (avec les capteurs ventilation minute et accéléromètre activés) à 7,7 ans (avec les capteurs ventilation minute et accéléromètre désactivés) entre la mise en service et la fin de vie de l'appareil, dans les conditions des spécifications techniques minimales.

La Commission constate le bénéfice de l'algorithme SAFER sur un critère intermédiaire (réduction de la stimulation ventriculaire) sans qu'aucun bénéfice clinique ne soit démontré.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport aux autres stimulateurs double chambre asservis disposant d'autres fonctions de préservation de la conduction auriculo-ventriculaire spontanée.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

Jusqu'à la fin de prise en charge de la description générique

¹⁰ Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G *et al.* 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. European Heart Journal 2013 ; 34, 2281-2329

08 POPULATION CIBLE

Les dernières données publiées du fichier français du Collège de stimulation cardiaque⁸ montrent que les indications des stimulateurs conventionnels sont réparties comme suit : 40% de BAV et 30% de dysfonctions sinusales, environ 10% de blocs de branche bilatéraux et 10% à 15% de FA. Les indications marginales telles que la cardiomyopathie hypertrophique, l'ablation de la voie Hissienne, la syncope vaso vagale ou le syndrome du sinus carotidien « malins », correspondent à moins de 2% des indications d'implantation et sont donc négligeables pour le calcul de la population cible.

Compte tenu des indications retenues, la population cible pour les stimulateurs double chambre de type DDDR est estimée entre 70 à 75% des implantations soit 44 100 à 47 300 stimulateurs par an au total (dont environ 28 000 pour dysfonction sinusale).

Les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) ont été utilisées pour estimer la population rejointe. Le nombre de stimulateurs cardiaque double chambre à fréquence asservie dans les établissements publics et privés, était de 40 600 en 2012.

La proportion des patients susceptibles de nécessiter d'une IRM sur la durée de vie du stimulateur est quant à elle difficile à estimer. Les experts s'accordent pour dire qu'il est impossible de présager dans le futur d'un patient stimulé si une indication d'IRM sera proposée.

Au total, la population cible de KORA 100 DR est de l'ordre de 44 100 à 47 300 stimulateurs par an.

ANNEXE DONNEES CLINIQUES

Référence	Etude ANSWER Long-term clinical effects of ventricular pacing reduction with a changeover mode to minimize ventricular pacing in a general pacemaker population Stockburger M, Boveda S, Moreno J <i>et al.</i> European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehu336. 2014
Type de l'étude	Etude multicentrique, européenne, prospective, comparative, randomisée, à 2 bras, en simple aveugle, en parallèle.
Date et durée de l'étude	Inclusions : déc. 2007–mars 2010
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité, la sécurité et les bénéfices du mode SAFER en comparaison avec la stimulation double chambre conventionnelle, chez des patients non sélectionnés avec une indication pour une implantation d'un stimulateur double chambre.
METHODE	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : - patient primo-implanté d'un SYMPHONY 2550 ou d'un REPLY DR depuis moins d'un mois avant inclusion ; - avec une dysfonction sinusale ou un bloc atrio-ventriculaire (BAV) de niveau II intermittent ou III intermittent ou permanent. Critères de non inclusion : - FA permanente ; - Arythmies ventriculaires soutenues ; - BAV congénital complet ; - Syncope vaso-vagale.
Cadre et lieu de l'étude	43 centres européens (Autriche, France, Allemagne, Italie, Slovaquie, Espagne, Suisse).
Produits étudiés	Stimulateurs cardiaques double chambre à fréquence asservie SYMPHONY 2550 et REPLY DR (SORIN Group) dotés du mode SAFER de gestion de la conduction AV
Critère de jugement principal	Combinaison d'un critère d'efficacité (pourcentage de stimulation ventriculaire à 1 an) et d'un critère de sécurité (critère clinique composite d'hospitalisation pour IC, FA ou cardioversion à 3 ans).
Critère(s) de jugement secondaire(s)	- Pourcentage de stimulation ventriculaire à 3 ans ; - Les composants individuels du critère clinique composite ; - L'hospitalisation pour IC ou décès cardiaque ; - L'hospitalisation pour événement cardiovasculaire (définie comme l'hospitalisation pour MACE, IC, FA, cardioversion, tachycardie ventriculaire et décès cardiaque survenant à l'hôpital) ; - Une analyse ancillaire relative à la durée des hospitalisations pour un événement cardiovasculaire.
Taille de l'échantillon	Objectif principal d'efficacité : la stimulation ventriculaire moyenne s'établissait à 7,1% pour le groupe SAFER, à 30,7% dans le groupe contrôle et l'écart-type global à 34%. Sur la base d'un taux d'erreur de type I de 0,025 (bilatéral) et d'une puissance statistique de 90%, le calcul de la taille de l'échantillon (n) pour l'évaluation de l'objectif d'efficacité s'élève à 45 patients et pour l'évaluation de l'objectif clinique à 532 patients. Tenant compte d'un taux de perdus de vue de 20%, un échantillon total de 640 patients était nécessaire.
Méthode de randomisation	Randomisation 1 : 1 effectuée à l'aide d'enveloppes.

Méthode d'analyse des résultats	Le critère principal de jugement technique de pourcentage de stimulation ventriculaire était calculé sur la population en intention de traiter avec au moins un rapport d'implantation. L'analyse était réalisée selon la méthode d'imputation LOCF (Last Observation Carried Forward). Le nombre de patients pour lesquels des données manquantes nécessitaient l'utilisation de cette méthode est rapporté. Le critère principal de jugement clinique composite était analysé sur la base d'une analyse selon la méthode Kaplan-Meier où les patients cessant leur participation étaient censurés à partir de leur dernière observation. Une correction de Bonferroni était appliquée aux 2 critères principaux de jugement et une valeur de 0,025 était considérée comme la limite de significativité. Chacun des critères de jugement devait être significatif au regard de la limite de 0,025 pour l'atteinte du critère principal de jugement. Tous les critères secondaires étaient calculés sur la population ITT et considérés comme statistiquement significatifs avec une valeur p de 0,05. Le critère principal de jugement technique de pourcentage de stimulation ventriculaire était analysé au moyen du test U de Mann-Whitney. Le critère principal clinique composite était analysé au moyen de courbes de Kaplan-Meier et des taux par 100 personnes/année sont utilisés pour les descriptions, un test de log-rank pour les comparaisons, un modèle de Cox avec calcul des hazard ratios (HR) et des intervalles de confiance de 95% pour la quantification de l'effet. Les délais avant survenue d'un événement pour les critères secondaires de jugement étaient analysés au moyen de courbes de Kaplan-Meier, qui tiennent compte des données censurées, et des taux de 100 personnes/année pour les descriptions, un test de log-rank pour les comparaisons, un modèle de Cox avec calcul des hazard ratios (HR) et des intervalles de confiance de 95% pour la quantification de l'effet. Le critère de durée d'hospitalisation pour événement cardiovasculaire était analysé au moyen d'une régression binomiale négative à inflation de zéros. Pour les données sans distribution normale, les valeurs médianes et les écarts interquartiles sont présentées à l'exception de la durée d'hospitalisation pour laquelle les valeurs médianes et les écarts interquartiles sont présentés pour la durée d'hospitalisation supérieure à 0 jour et le nombre (pourcentage) de patients sans hospitalisation est rapporté. Pour les variables catégorielles, le nombre et pourcentage sont présentés. Les données catégorielles de sécurité sont comparées au moyen d'un test Chi² ou d'un test exact de Fisher lorsqu'approprié.
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	650 patients inclus. 632 patients ont été randomisés : 314 dans le groupe SAFER et 318 dans le groupe mode DDD conventionnel. Un total de 18 patients n'a pas été randomisé pour les motifs suivants : décès (n=2), refus de donner son consentement ou décision de se retirer (n=6), non-conformité avec les critères d'inclusion (n=4), perdus de vue (n=2), trouble du rythme atrial (n=2), non réalisation de la visite à M1 selon le calendrier fixé (n=2). Un total de 473 patients a réalisé le suivi à 36 mois.
Durée du suivi	Les visites de suivi étaient planifiées après l'enrôlement, avant la sortie de l'hôpital, à 1 mois (visite de randomisation), à 6, 12, 18, 24 et 36 mois (visite de clôture). Lors de chaque visite, la mémoire de l'implant était interrogée. La durée moyenne du suivi était de 919±342 jours à partir de l'implantation.

<

dispositif ou avec les épisodes de changement de mode de stimulation.

	Pop. totale n=650	Avant random. n= 18	SAFER n=314	DDD n=318	p
<u>Décès (%)</u>					
Décès toute cause	58 (8,9)	2 (0,3)	26 (8,3)	30 (9,4)	NS
Décès cardiaque	17 (2,6)	1 (0,2)	5 (1,6)	11 (3,5)	NS
EI en lien avec le dispositif ou la procédure (%)	28 (4,3)	14 (2,1)	6 (1,9)	8 (2,5)	NS
Syncope	16 (2,5)	2 (0,3)	5 (1,6)	9 (2,8)	NS