



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

12 décembre 2007

<b>CONCLUSIONS</b>	
Nom :	<b>REPLY DR</b> , stimulateur cardiaque implantable double chambre à fréquence asservie (DDDR)
Modèles et références retenus :	Un seul modèle proposé
Fabricant :	<b>ELA MEDICAL</b>
Demandeur :	<b>SORIN GROUP France SAS</b>
Données disponibles :	<p>- Une étude prospective multicentrique randomisée en simple aveugle sur le dispositif antérieur (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.</p> <p>- 3 essais sont en cours ayant pour objectifs de montrer l'intérêt de l'algorithme AAsafeR en termes de charge en fibrillation auriculaire, hospitalisations pour raisons cardiaques et mortalité.</p>
Service Rendu (SR) :	<p><b>Suffisant :</b></p> <p>- Au vu des données fournies, le stimulateur REPLY DR a un intérêt thérapeutique dans le traitement des blocs auriculo-ventriculaires paroxystiques et de la dysfonction du nœud sinusal.</p> <p>- Il existe un impact potentiel de la fonction de préférence à la conduction auriculo-ventriculaire 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 REPLY DR.</p>
Indications :	<p>- Dysfonction du nœud sinusal avec insuffisance chronotrope associée soit à des anomalies de la conduction auriculo-ventriculaire, soit à une maladie rythmique atriale.</p> <p>- Bloc auriculo-ventriculaire paroxystique</p>
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 :	<p>REPLY DR 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 AAsafeR permettant de réduire le taux de stimulation ventriculaire non désirée, devrait améliorer les conditions de prise en charge des patients implantés.</p> <p><b>ASA de niveau V par rapport au stimulateur cardiaque implantable double chambre SYMPHONY DR 2550.</b></p>
Type d'inscription :	<b>Nom de marque</b>
Durée d'inscription :	<b>3 ans</b>
Conditions du renouvellement :	<p>Des données de matériovigilance seront demandées lors du renouvellement d'inscription.</p> <p>Les données comparatives à long terme confirmant l'intérêt du stimulateur REPLY DR en termes de charge en fibrillation auriculaire et d'hospitalisations liées à l'insuffisance cardiaque sont attendues.</p>
Population cible :	De l'ordre de 20 000 stimulateurs par an

### Avis 1

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

▪ **Applications**

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

### Historique du remboursement

Il s'agit d'une première demande d'inscription. Ce stimulateur est destiné à remplacer le SYMPHONY DR 2550 sur le marché. Ce dernier est inscrit sur la LPPR jusqu'au 09 janvier 2008. Il fait l'objet d'un avis de la CEPP en date du 12 décembre 2007.

### 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**

REPLY DR est un stimulateur multiprogrammable de type DDDR<sup>\*</sup>

Le mode DDD correspond à une stimulation atriale et ventriculaire, une détection atriale et ventriculaire, une inhibition par les événements atriaux et ventriculaires.

REPLY DR possède toutes les fonctions déjà présentes dans le SYMPHONY DR 2550. Les modifications apportées sont une réduction du volume (8 cm<sup>3</sup> versus 10,5), une automaticité supérieure à l'implantation, un enchaînement automatique des tests dans des suivis.

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

▪ **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.

---

<sup>\*</sup>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.

Le stimulateur REPLY DR doit être utilisé avec le programmeur ELA MEDICAL approprié.

REPLY DR 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 adoptée<sup>1</sup>. 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 REPLY DR

Une étude de sécurité réalisée avec le stimulateur REPLY DR est fournie dans le dossier.

Les résultats concernant l'objectif principal portent sur 71 patients suivis à 3 mois. Une seule complication a été rapportée due à un déplacement de sonde.

##### 1.1.3. Pour les dispositifs antérieurs

Une étude réalisée au moyen du stimulateur SYMPHONY DR 2550 est fournie 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 :

<sup>1</sup> 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

<b>Niveaux de preuves</b>
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
<b>Classes (grades de recommandations)</b>
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

	AAIsafeR	Délai AV long	Hystérésis du délai AV
N	28	26	30
Taux de stimulation ventriculaire (%)	0,04 ± 0,19	7,3 ± 19,9 <sup>¶</sup>	35 ± 35 <sup>§</sup>

Comparaison par rapport au mode AAIsafeR : <sup>¶</sup> p = 0,006 ; <sup>§</sup> 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).

Les résultats à 1 an concernant la charge en fibrillation auriculaire n'ont pas encore fait l'objet d'une analyse statistique et n'ont pas pu être pris en compte par la Commission

Une étude observationnelle menée d'avril 2004 à juillet 2005 incluant 147 patients non sélectionnés est également fournie<sup>2</sup>. Quatre vingt seize patients ont été programmés en mode AAIsafeR car présentant à l'implantation une conduction auriculoventriculaire spontanée. Le taux de stimulation ventriculaire moyen dans ce groupe est de 9%. Il est de 95% chez les patients chez lesquels cette fonction n'est pas activée. Le suivi moyen est de 7 ± 6 mois.

Trois essais multicentriques prospectifs randomisés (PREFACE, CAN-SaveR, ANSWER) sont en cours ayant pour objectifs de montrer l'intérêt de l'algorithme AAIsafeR en termes de charge en fibrillation auriculaire, hospitalisations pour raisons cardiaques et mortalité.

#### Matériorigilance :

Entre 2002 et 2006, 53 213 stimulateurs SYMPHONY DR 2550 ont été implantés dans le monde. Dans un groupe de 52 048 appareils, 7 défauts de fonctionnement ont été notifiés. Le taux de pannes cumulé est de 0,03%, calculé selon la norme ISO 5841-2 :2000.

Six cent sept stimulateurs REPLY DR ont été implantés en Europe jusqu'en août 2007, aucune panne n'a été signalée.

### 1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

La place du stimulateur REPLY DR dans la stratégie thérapeutique est identique à celle de son prédécesseur SYMPHONY DR 2550.

***Au vu des données fournies, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au stimulateur REPLY DR 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.

<sup>2</sup> Pioger G et al. PACE 2007 ; 30(s1)

## 2.2 Epidémiologie de la pathologie

Selon le rapport de l'ANAES<sup>3</sup> 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

La mise à disposition de l'algorithme AAlsafeR 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. Aucune démonstration n'a été fournie par le fabricant.

Plusieurs études<sup>4, 5, 6, 7, 8</sup> 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 AAlsafeR 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 et la survenue d'une insuffisance cardiaque ou d'arythmies délétères reste à démontrer.

***Il existe un impact potentiel de la fonction AAlsafeR 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 AAlsafeR présente sur le stimulateur REPLY DR.***

## Éléments conditionnant le Service Attendu

### ■ Spécifications techniques minimales

Le stimulateur REPLY 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 attendu par le stimulateur double chambre REPLY 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 (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

<sup>3</sup> ANAES, évaluation clinique et économique des stimulateurs cardiaques, mai 1999

<sup>4</sup> Lamas GA. et al. N Engl J Med. 2002 ; 346 : 1854-1862.

<sup>5</sup> Sweeney MO. et al for the MDe Selection Trial (MOST) Investigators. Circulation. 2003 ; 107 : 2932-2937.

<sup>6</sup> Wilkoff BL. et al. The DAVID Trial. JAMA. 2002 ; 288 : 3115-3123.

<sup>7</sup> Andersen HR. et al. Lancet 1997 ; 350 : 1210-1216

<sup>8</sup> Skanes AC. et al. for the CTOPP Investigators. J Am Coll Cardiol. 2001 ; 38 : 167-172

REPLY DR possède les mêmes fonctions que le stimulateur SYMPHONY DR 2550. Le dossier ne comporte pas d'étude comparant les performances du stimulateur REPLY DR à celles du SYMPHONY DR 2550.

***Au total, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) du stimulateur REPLY DR par rapport au stimulateur cardiaque implantable double chambre SYMPHONY DR 2550.***

## Conditions de renouvellement et durée d'inscription

### Conditions de renouvellement :

Des données de matériovigilance seront demandées lors du renouvellement d'inscription. Les données comparatives à long terme confirmant l'intérêt du stimulateur REPLY DR en termes de charge en fibrillation auriculaire et d'hospitalisations liées à l'insuffisance cardiaque sont attendues.

### Durée d'inscription proposée :

3 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 2002<sup>9</sup>, si l'on exclut les boîtiers spécifiques pour stimulation biventriculaire.

D'après les données du fichier français 2003 du Collège Français de Stimulation Cardiaque<sup>10</sup>, 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 REPLY DR 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.

<sup>9</sup> Dodinot B. Stimucoeur 2003 ; 31(2) : 126-140

<sup>10</sup> Salvador-Mazenq M. Stimucoeur 2003 ; 31 (3) : 200-204

## ANNEXES

Nom de l'étude	<b>Etude SAVE-R (non publiée)</b>																		
Objectif de l'étude	<p>Démontrer le bénéfice clinique du mode AAIsafeR par l'analyse comparative des pourcentages de stimulation ventriculaire et des charges en fibrillation auriculaire entre trois groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ groupe AAIsafeR,</li> <li>○ groupe hystérésis du délai auriculo-ventriculaire (DDD/CAM),</li> <li>○ groupe DDD avec un délai auriculo-ventriculaire long (250 ms).</li> </ul>																		
DM utilisé	Stimulateur SYMPHONY DR 2550																		
Type d'étude	<ul style="list-style-type: none"> <li>- étude prospective</li> <li>- multicentrique</li> <li>- randomisée</li> <li>- en simple aveugle</li> </ul>																		
Patients	<ul style="list-style-type: none"> <li>- n calculé : 380</li> <li>- <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 &lt; 250 ms).</li> <li>- <u>critère de non inclusion</u> : Bloc auriculo-ventriculaire permanent, PR &gt; 250 ms, durée des troubles du rythme atriaux &gt; 30% de la durée du suivi, cardioversion depuis moins d'un mois</li> </ul>																		
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	<p>Les résultats préliminaires portent sur 84 patients analysés car ayant effectué 3 mois de suivi</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>AAIsafeR</th> <th>DDD avec DAV long</th> <th>Hystérésis du DAV (mode DDD/CAM)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>28</td> <td>26</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td><b>Taux de stimulation ventriculaire</b></td> <td><b>0,04 ± 0,19</b></td> <td><b>7,3 ± 19,9<sup>‡</sup></b></td> <td><b>35 ± 35<sup>§</sup></b></td> </tr> <tr> <td>Nombre de patients ayant aucune stimulation ventriculaire</td> <td>27 (96%)</td> <td>18 (69%)</td> <td>5 (17%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Comparaison par rapport au mode AAIsafeR : <sup>‡</sup> p = 0,006 ; <sup>§</sup> p &lt; 0,0001</p>				AAIsafeR	DDD avec DAV long	Hystérésis du DAV (mode DDD/CAM)	N	28	26	30	<b>Taux de stimulation ventriculaire</b>	<b>0,04 ± 0,19</b>	<b>7,3 ± 19,9<sup>‡</sup></b>	<b>35 ± 35<sup>§</sup></b>	Nombre de patients ayant aucune stimulation ventriculaire	27 (96%)	18 (69%)	5 (17%)
	AAIsafeR	DDD avec DAV long	Hystérésis du DAV (mode DDD/CAM)																
N	28	26	30																
<b>Taux de stimulation ventriculaire</b>	<b>0,04 ± 0,19</b>	<b>7,3 ± 19,9<sup>‡</sup></b>	<b>35 ± 35<sup>§</sup></b>																
Nombre de patients ayant aucune stimulation ventriculaire	27 (96%)	18 (69%)	5 (17%)																