



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'ÉVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

30 janvier 2008

CONCLUSIONS	
Nom :	ADAPTA DR , stimulateur cardiaque implantable double chambre à fréquence asservie (DDDR).
Modèles et références retenus :	Modèles ADDR03, ADDR06 à connexions non conformes aux normes européennes en vigueur
Fabricant :	MEDTRONIC INC.
Demandeur :	MEDTRONIC France S.A.S.
Données disponibles :	<ul style="list-style-type: none">- Donnée disponibles en 2006 :<ul style="list-style-type: none">- Une étude de sécurité réalisée avec le stimulateur ADAPTA DR (63 patients analysés, aucun effet indésirable grave non anticipé).- Une étude prospective multicentrique randomisée réalisée avec le dispositif antérieur (ENRHYTHM) disposant de la fonction préservant la conduction auriculo-ventriculaire spontanée (MVP). Le taux médian de stimulation ventriculaire est significativement réduit lorsque l'algorithme MVP est activé.- Nouvelles données :<ul style="list-style-type: none">- L'étude réalisée avec le stimulateur ENRHYTHM a été publiée. La publication porte sur 129 patients. Elle confirme les résultats de l'étude précédente sur le taux médian de stimulation ventriculaire.- L'étude SAVE Pace est une étude comparative randomisée comparant la stimulation DDDR conventionnelle à plusieurs stratégies visant à minimiser la stimulation ventriculaire dont la fonction MVP (10% des dispositifs testés). Le taux de développement d'une fibrillation auriculaire persistante et le pourcentage de stimulation ventriculaire sont significativement réduits lorsque l'on utilise une de ces fonctions (7,9 vs 12,7% $p=0,004$ et 9,1 vs 99,0% $p<0,001$ respectivement). Les critères secondaires sont les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et la mortalité. Les différences ne sont pas significatives entre les 2 groupes.
Service Attendu (SA) :	<p>Suffisant :</p> <ul style="list-style-type: none">- les stimulateurs ADAPTA DR (ADDR03, ADDR06) correspondent en tous points aux spécifications techniques minimales requises pour l'inscription sur la LPP mais possèdent des connecteurs non conformes aux normes européennes en vigueur.- Au vu des données fournies, les stimulateurs ADAPTA DR (tous modèles confondus) ont 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 MVP 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 MVP présente sur les stimulateurs ADAPTA DR (tous modèles confondus).

Indications :	<p>En cas de remplacement de boîtier :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 SA :	
- Spécifications techniques :	Celles de la ligne générique 3489875
- Modalités de prescription et d'utilisation :	Celles de la ligne générique 3489875
Amélioration du SA :	<p>Les stimulateurs ADAPTA DR (tous modèles confondus) proposent en plus des spécifications techniques minimales, 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 MVP permettant de réduire le taux de stimulation ventriculaire non désiré et la charge en fibrillation auriculaire, devrait améliorer les conditions de prise en charge des patients implantés.</p> <p>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 validée au moins sur le critère intermédiaire de taux de stimulation ventriculaire.</p>
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	3 ans
Conditions du renouvellement :	<p>Des données à long terme (plus de 2 ans) démontrant l'intérêt de l'algorithme MVP sur la diminution des accidents vasculaires cérébraux et la réduction des hospitalisations liées à l'insuffisance cardiaque seront demandées.</p> <p>Le renouvellement d'inscription sera subordonné à l'analyse des résultats intermédiaires.</p> <p>Des données de matériovigilance seront demandées lors du renouvellement d'inscription.</p>
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 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 :

- le dispositif implantable
- une clé dynamométrique

■ **Applications**

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

Historique du remboursement

Les stimulateurs ADAPTA DR (tous modèles confondus) sont inscrits à la LPP jusqu'au 9 janvier 2008 (avis de la CEPP du 19/4/2006).

Caractéristiques du produit ou de la prestation

■ **Marquage CE**

Dispositif médical implantable actif (DMIA), notification par TÜV Product service GMBH (0123), Allemagne.

■ **Description et fonctions assurées**

Les stimulateurs ADAPTA DR (tous modèles confondus) sont des stimulateurs multiprogrammables de type DDDR*.

Ils disposent de nombreuses fonctions thérapeutiques et diagnostiques, notamment un algorithme de prévention de la conduction auriculo-ventriculaire spontanée appelé MVP (pour Managed Ventricular Pacing).

Plusieurs modèles sont disponibles :

	ADDR01	ADDR03	ADDR06	ADDRS1	ADDRL1
<i>Volume</i>	12,1 cm ³	13 cm ³	14,2 cm ³	11,1 cm ³	13,1 cm ³
<i>Connecteur de sonde</i>	IS 1	3,2 mm LP	5/6 mm UNI	IS 1	IS 1
<i>Longévité*</i>	6,5 ans	6,5 ans	6,5 ans	4,8 ans	8,0 ans

*La longévité est estimée 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.

Les stimulateurs ADAPTA DR (tous modèles confondus) doivent être utilisés avec les programmeurs 9790/C et 2090.

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 Données déjà disponibles en 2006

1.1.1.1. 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.

1.1.1.2. Pour le stimulateur cardiaque ADAPTA DR
Une étude de sécurité réalisée avec le stimulateur ADAPTA DR était transmise dans le dossier. Les résultats concernant l'objectif principal portaient sur 64 patients suivis à 1 mois. Aucun des 63 patients analysés n'avait eu d'effet indésirable grave non anticipé dans ce délai.

1.1.1.3. Pour les dispositifs antérieurs
ENRHYTHM : dispositif antérieur disposant de la fonction MVP (managed ventricular pacing) (cf avis de la CEPP du 28/09/2005).

Une étude réalisée avec le stimulateur ENRHYTHM était présentée dans le dossier. Cette évaluation clinique non publiée avait pour principaux objectifs de démontrer la sécurité du nouveau dispositif et démontrer la réduction du taux de stimulation ventriculaire obtenue au moyen de l'algorithme MVP.

Cette étude prospective multicentrique randomisée en simple aveugle avec cross-over incluait 146 patients ayant une indication de classe I ou II pour l'implantation d'un stimulateur double chambre selon les recommandations ACC/AHA/NASPE.

Sur le total des 71 sujets ayant effectué 2 mois de suivi, 1 patient avait subi un effet grave lié au dispositif (ré-initialisation électrique de l'appareil en mode VVI à 65 cpm) Cet événement avait été suivi d'une action correctrice (modification logicielle) de la part de la firme permettant d'écarter la survenue d'un nouvel évènement de ce type.

Seuls 49 patients parmi les 71 ayant effectué au moins 2 mois de suivi avaient fait l'objet d'une comparaison des taux de stimulation ventriculaire mesuré lors de chaque période (avec ou sans algorithme MVP).

Le taux médian de stimulation ventriculaire était de 83,0 % lorsque l'algorithme était inactif et passait à 0,5 % lorsque celui-ci était activé. Cette différence était statistiquement significative ($p < 0,01$).

La fonction MVP aurait donc permis de limiter la stimulation ventriculaire aux situations où elle était nécessaire. Cependant la corrélation directe entre le pourcentage cumulé de stimulation ventriculaire obtenu et la survenue d'une insuffisance cardiaque ou d'arythmies délétères restait à démontrer.

ENPULSE DR : dispositif antérieur disposant des autres spécifications techniques d'ADAPTA DR (cf avis de la CEPP du 21/01/2004).

Une étude réalisée avec le stimulateur ENPULSE DR sur 53 patients analysés suivis 1 mois avait montré le fonctionnement correct du système de contrôle automatique du seuil auriculaire.

1.1.2 Nouvelles données

1.1.2.1. Pour le stimulateur cardiaque ADAPTA DR
Aucune nouvelle étude concernant le stimulateur ADAPTA DR n'est fournie.

Matériorigilance : le fabricant a déclaré que sur les 6 000 stimulateurs ADAPTA DR commercialisés aux Etats-Unis depuis juillet 2006, aucun incident de matériorigilance n'a été rapporté.

1.1.2.2. Pour les dispositifs antérieurs

Mode MVP :

L'étude réalisée avec le stimulateur ENRHYTHM a été publiée¹. La publication porte sur 129 patients. Elle confirme les résultats de l'étude précédente sur le taux médian de stimulation ventriculaire : 89,6 % lorsque l'algorithme était inactif et 1,4 % lorsque celui-ci était activé (p<0,001).

Fonctions de préservation de la conduction auriculo-ventriculaire spontanée :

SAVE Pace est une étude comparative randomisée comparant la stimulation DDDR conventionnelle à plusieurs stratégies visant à minimiser la stimulation ventriculaire. Parmi les stimulateurs testés, 10% possèdent la fonction MVP proposée sur ADAPTA DR. Les critères principaux sont le taux de développement d'une fibrillation auriculaire persistante et le pourcentage de stimulation ventriculaire. Ils sont significativement réduits lorsque l'on utilise une fonction de préservation de la conduction auriculo-ventriculaire spontanée (7,9 vs 12,7% p=0,004 et 9,1 vs 99,0% p<0,001 respectivement).

Les critères secondaires sont les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et la mortalité. Les différences ne sont pas significatives entre les 2 groupes. Toutefois une analyse non prévue au protocole permet de montrer une différence significative des hospitalisations pour insuffisance cardiaque pour les patients chez lesquels une fibrillation auriculaire persistante a été retrouvée (3,2% vs 7,3 p=0,03). Il n'y a pas de différence en terme de mortalité.

Par ailleurs, cette étude évalue l'ensemble des différentes fonctions de préservation de la conduction auriculo-ventriculaire spontanée dont la fonction MVP, les autres fonctions étant disponibles sur les autres appareils double chambre testés.

Au total, cette étude permet de confirmer l'intérêt de fonctions de préservation de la conduction auriculo-ventriculaire spontanée sur les critères intermédiaires de pourcentage de stimulation ventriculaire à 1 mois et de taux de développement d'une fibrillation auriculaire persistante à 3 ans. En revanche, les données demandées par la Commission concernant les accidents vasculaires cérébraux n'étaient pas prévues au protocole, et les résultats concernant la mortalité et l'insuffisance cardiaque sont négatifs.

Enfin, concernant les critères principaux (intermédiaires), les différences sont significatives en faveur des fonctions de préservation de la conduction auriculo-ventriculaire spontanée testées, mais la Commission s'interroge sur l'influence de la part des stimulateurs possédant la fonction MVP (10%) sur ces résultats.

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.

¹ Gillis AM et al. Pace 2006, 29 : 697-705

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

La LPP retient pour les stimulateurs cardiaques double chambre asservis les indications suivantes :

- 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.

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

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.

ADAPTA DR est muni de la fonction MVP, algorithme de préférence à la conduction auriculo-ventriculaire spontanée. Cet algorithme 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^{ème} degré nécessitant une stimulation ventriculaire permanente.

Pour cela le stimulateur ADAPTA DR doit être réservé à la prise en charge des dysfonctions sinusales et des blocs auriculo-ventriculaires paroxystiques.

La mise à disposition de la fonction MVP 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.

Au vu des données fournies, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique aux stimulateurs ADAPTA DR (ADDR03, ADDR06) 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, dans les cas de remplacement de boîtier.

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.

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

2.2 Epidémiologie de la pathologie

D'après les données du fichier français 2006 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.

2.3 Impact

Une étude médico-économique non publiée était fournie dans le dossier en 2006. Elle avait pour objectif principal d'estimer, à l'aide d'une modélisation, l'impact médico-économique à long terme du mode de stimulation MVP par rapport au mode DDDR conventionnel.

Selon le scénario de base réalisé, les résultats du modèle indiquaient des différences sur 5 ans très faibles en termes de coût cumulé et d'efficacité (114€ et un gain de 0,06 QALY (Quality Adjusted Life Year)).

L'étude présentait plusieurs limites méthodologiques susceptibles de remettre en cause ces résultats. Aussi, les résultats de ce modèle n'étaient pas exploitables en l'état et ne permettaient pas d'estimer correctement l'impact de la fonction MVP sur le système de soins.

L'impact de la fonction MVP sur le système de soins ne peut être donc 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 MVP présente sur les stimulateurs ADAPTA DR (tous modèles confondus).

Eléments conditionnant le Service Attendu

■ Spécifications techniques minimales

Les stimulateurs ADAPTA DR (ADDR03, ADDR06) répondent à toutes les spécifications techniques minimales retenues pour la ligne générique des stimulateurs cardiaques implantables double chambre de type DDDR (ligne 3489875).

Les connecteurs ne sont pas conformes aux normes européennes en vigueur.

■ 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 les stimulateurs double chambre ADAPTA DR (ADDR03, ADDR06) 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, dans les cas de remplacement de boîtier).

⁸ <http://pacingrp.online.fr>

Amélioration du Service Attendu

Les stimulateurs ADAPTA DR (tous modèles confondus) présentent des fonctions thérapeutiques et diagnostiques en plus des spécifications techniques minimales requises.

La plupart sont déjà présentes sur les stimulateurs ENPULSE DR et ENRHYTHM

La fonction MVP, plus récente, est commune à ADAPTA DR et à ENRHYTHM. Il s'agit d'un mode préférence à la conduction auriculo-ventriculaire spontanée qui permet de limiter la stimulation ventriculaire aux situations où elle est nécessaire.

Seule une fonction est propre à ADAPTA DR : il s'agit d'une aide à la programmation appelée Therapy Guide. Aucune étude comparative n'est fournie dans le dossier concernant cette fonction.

Etudes comparatives :

Deux études menées sur le stimulateur ENHYTHM ont montré une réduction significative du pourcentage de stimulation ventriculaire lorsque la fonction MVP est activée.

Au total, cette étude permet de confirmer l'intérêt d'une stratégie d'économie du ventricule sur les critères intermédiaires de pourcentage de stimulation ventriculaire à 1 mois et de charge en fibrillation auriculaire à 3 ans, mais ne permet pas de connaître l'intérêt de la fonction MVP par rapport aux autres algorithmes de la firme testés.

De plus, concernant les critères principaux (intermédiaires), les différences sont significatives en faveur des fonctions de préservation de la conduction auriculo-ventriculaire spontanée testées, mais la Commission s'interroge sur l'influence de la part des stimulateurs possédant la fonction MVP (10%) sur ces résultats.

Le dossier ne comporte pas d'étude comparant les performances du stimulateur ADAPTA DR aux autres stimulateurs de même type remboursés.

Enfin, les données demandées en 2006 concernant les accidents vasculaires cérébraux n'étaient pas prévues au protocole, et les résultats concernant la mortalité et l'insuffisance cardiaque sont négatifs.

Néanmoins les experts soulignent l'intérêt de l'algorithme de préservation de la conduction auriculo-ventriculaire spontanée (MVP) proposé sur ADAPTA DR.

Au total, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations s'est prononcée pour une amélioration du service attendu modérée (ASA III) des stimulateurs ADAPTA DR (ADDR03, ADDR06) par rapport aux stimulateurs double chambre asservis ne disposant pas de la fonction de préservation de la conduction auriculo-ventriculaire spontanée validée au moins sur le critère intermédiaire de taux de stimulation ventriculaire.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Des données de matériovigilance seront demandées lors du renouvellement d'inscription.

Des données à long terme (plus de 2 ans) démontrant l'intérêt de l'algorithme MVP sur la diminution des accidents vasculaires cérébraux et la réduction des hospitalisations liées à l'insuffisance cardiaque seront demandées.

Le renouvellement d'inscription sera subordonné à l'analyse des résultats intermédiaires de ces données.

Durée d'inscription proposée :

3 ans

Population cible

D'après les données 2006 du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Implantation (PMSI) disponibles en ligne⁹, le nombre total d'implantations de stimulateurs cardiaques permanent sans insuffisance cardiaque est de 50 344 (chiffres obtenus à partir des GHM 05C15Z et GHM 24C44Z).

D'après les données du fichier français 2006 du Collège Français de Stimulation Cardiaque⁶, les primoimplantations représentent 72 % du total (remplacements : 28 %) et les proportions des différents modes de stimulation sont 65 % pour le mode DDD(R), 30 % SSI(R) et 5 % VDD(R).

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

Trente pour cent des patients répondent à l'indication de dysfonction sinusale⁸ 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 ADAPTA 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.

⁹ : <http://stats.atih.sante.fr/mco/statone.php>

ANNEXES

Pour le stimulateur ADAPTA DR

Nom de l'étude	Adapta Clinical study (non publiée) – résultats préliminaires de la phase 1
Objectifs principaux de l'étude	<p><u>Objectif principal</u> : démontrer que la proportion de patients n'ayant pas d'effet indésirable grave non anticipé était au moins de 0,90 un mois après l'implantation.</p> <p><u>Objectifs secondaires</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mesurer le pourcentage de stimulation ventriculaire un mois après l'implantation pour tous les patients pour lesquels le mode MVP était activé. • Résumer tous les événements indésirables rapportés dans l'étude • Décrire les performances du système Adapta à partir d'enregistrements Holter, de sauvegardes sur disquette et d'observations techniques • (Evaluer l'adhésion des utilisateurs au TherapyGuide par le biais d'un questionnaire)
DM utilisé	Stimulateur ADAPTA DR
Type d'étude	étude prospective, non comparative, multicentrique
Patients	119 patients, dont 116 implantés d'un stimulateur Adapta DR
Critères d'inclusion - diagnostic	Patients montrant une indication de classe I ou II pour l'implantation d'un stimulateur cardiaque double chambre d'après les recommandations ACC/AHA/NASPE
Protocole et durée de suivi	<ul style="list-style-type: none"> - durée d'utilisation du dispositif avant analyse : un mois - suivi moyen 21,3 jours - phase 1 : vérifier la sécurité du dispositif, - (phase 2 : mesurer l'adhésion des utilisateurs au TherapyGuide)
Critères d'évaluation	<p><u>Pour l'objectif principal</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pourcentage de patients sans événement indésirable, grave, non prévu <p><u>Pour les objectifs secondaires</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pourcentage de stimulation ventriculaire en mode MVP: Interrogation des dispositifs à un mois de suivi - Autres objectifs secondaires : Observation, questionnaires et analyse des données diagnostiques
Résultats	<p><u>Indications</u> :</p> <p>Blocs auriculo-ventriculaires (BAV) : 52 patients (44%) Dysfonction du nœud sinusal : 58 patients (49%) Tachyarythmies atriales : 2 patients (2 %) Bradycardie: 1 patient (1%) Bloc bifasciculaire ou trifasciculaire chronique : 1 patient (1%) Hypersensibilité sino-carotidienne : 2 patients (2%) Syncope vaso-vagale : 3 patients (3%)</p> <p><u>Objectifs principaux</u> : 68 patients implantés en phase 1, dont 64 avec une visite de suivi à 1 mois. Un patient exclu car sa visite n'était pas dans les délais prévus au protocole. Au final, 63 patients analysés. Il n'y a eu aucun effet indésirable grave non anticipé un mois après l'implantation.</p> <p><u>Objectifs secondaires</u> :</p> <p><i>* pourcentage de stimulation ventriculaire un mois après l'implantation pour tous les patients pour lesquels le mode MVP était activé.</i> 67 patients analysés. Taux de stimulation ventriculaire médian = 5%. Dont 42 patients ne souffrant ni de BAV du 2ème degré, ni de BAV du 3ème degré et n'ayant pas d'épisodes de FA, taux de stimulation ventriculaire médian = 0,95%.</p> <p><i>* Compte-tenu qu'à ce stade de l'étude, la durée moyenne de suivi n'est que de 21 jours, les autres résultats fournis dans le dossier ne sont pas reproduits ici.</i></p>

Pour les stimulateurs précédents dans la gamme

Nom de l'étude	Etude clinique d'évaluation du stimulateur ENRHYTHM (non publiée)														
Objectifs principaux de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> - Démontrer que le taux de patients n'ayant pas d'effet indésirable grave et lié au dispositif est d'au moins 90% à deux mois après implantation. - Démontrer la réduction du taux de stimulation ventriculaire en mode MVP versus le mode de stimulation classique DDDR. 														
DM utilisé	Stimulateur ENRHYTHM														
Type d'étude	- étude prospective, multicentrique, randomisée en simple aveugle avec cross-over.														
Patients	<ul style="list-style-type: none"> - 71 patients analysés car ayant effectué au moins 2 mois de suivi (146 patients inclus) - critère principal d'inclusion : Indication de classe I ou II pour l'implantation d'un stimulateur double chambre selon les recommandations ACC/AHA/NASPE. - critère de non inclusion : non spécifiés 														
Protocole et durée de suivi	- durée totale de suivi de l'étude : 2 mois														
Critères d'évaluation	<ul style="list-style-type: none"> - taux de patients n'ayant pas d'effet indésirable sérieux et lié au dispositif. - taux de stimulation ventriculaire dans les deux groupes. 														
Résultats	<p>Sur le total des 71 sujets ayant effectué 2 mois de suivi, 1 patient a subi un effet grave lié au dispositif (ré-initialisation électrique de l'appareil).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>MVP OFF</th> <th>MVP ON</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>49</td> <td>49</td> </tr> <tr> <td>Taux médian de stimulation ventriculaire</td> <td>83,0 %</td> <td>0,5 %</td> </tr> <tr> <td>Taux moyen de stimulation ventriculaire</td> <td>64,4 %</td> <td>8,4 %</td> </tr> </tbody> </table>				MVP OFF	MVP ON	N	49	49	Taux médian de stimulation ventriculaire	83,0 %	0,5 %	Taux moyen de stimulation ventriculaire	64,4 %	8,4 %
	MVP OFF	MVP ON													
N	49	49													
Taux médian de stimulation ventriculaire	83,0 %	0,5 %													
Taux moyen de stimulation ventriculaire	64,4 %	8,4 %													

Nom de l'étude	ENPULSE DR clinical report		
Objectifs principaux de l'étude	Evaluer le fonctionnement du système de contrôle automatique du seuil auriculaire		
DM utilisé	Stimulateur double chambre ENPULSE DR		
Type d'étude	Prospective, multicentrique, non comparative		
Patients	<ul style="list-style-type: none"> - 83 patients inclus (100 prévus) - critère principal d'inclusion : Indication de classe I ou II pour l'implantation d'un stimulateur double chambre selon les recommandations ACC/AHA. - critère de non inclusion : non spécifiés 		
Protocole et durée de suivi	Suivi 1 mois		
Critères d'évaluation	Comparaison de la valeur de seuil auriculaire mesurée par le système de contrôle automatique avec celle mesurée manuellement. L'équivalence est définie par un écart au maximum compris entre -0,25 et + 0,5 V.		
Résultats	<p>53/83 patients analysés sur le critère principal. On été exclus de l'analyse 23 patients n'ayant aucun test automatique valide, 2 avec des données incomplètes, et 5 pour lesquels la mesure manuelle n'a pas pu être réalisée).</p> <p>Les écarts constatés entre les valeurs mesurées automatiquement et les valeurs manuelles ne sortent pas de l'intervalle [-0,25 ; +0,5] V.</p>		

Référence	Gillis A et al Pace 2006 ; 29 : 697-705		
Type de l'étude	Multicentrique randomisée avec cross over comparant le mode conventionnel de stimulation double chambre au mode MVP		
Date et durée de l'étude	Non précisées		
Objectif de l'étude	Evaluer l'intérêt du mode MVP sur le pourcentage de stimulation ventriculaire.		
METHODE			
Critères d'inclusion	Indication de stimulation double chambre de classe I ou II selon les recommandations ACC/AHA		
Critères d'exclusion	Espérance de vie < 2 ans, valve mécanique tricuspide, indication de défibrillateur, FA permanente, suivi inférieur à 7 jours consécutifs dans chacun des 2 modes de stimulation		
Cadre et lieu de l'étude	Canada et Europe		

Produits étudiés	Stimulateur ENRHYTHM			
Critère de jugement	Non décrit a priori			
Taille de l'échantillon	Non décrit			
Méthode de randomisation	Non précisée			
Méthode d'analyse des résultats	Méthode Bootstrap pour le pourcentage de stimulation ventriculaire (distribution non normale)			
RESULTATS				
Nombre de sujets analysés	150 patients randomisés 21 exclus (FA permanente ou suivi < 7 jours) 129 patients analysés			
Durée du suivi	Chaque patient est randomisé dans un groupe pour un mois, puis cross over pour 1 mois supplémentaire et suivi 4 mois après (total 6 mois)			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Age 72 ± 11 ans, 65% hommes Indications d'implantation : BAV 51%, dysfonction sinusale 42%, autre 7% Chaque patient est son propre contrôle			
Résultats		MVP n=129	DDD(R) n=129	p
	Pourcentage cumulatif de stimulation ventriculaire à 1 mois (médiane)	1,4 %	89,6%	0,001
Suivi à 4 mois : 102 patients en mode MVP vs 29 en mode DDD(R). La réduction du pourcentage cumulatif de stimulation ventriculaire persiste.				

Référence	Sweeney MO et al., NEJM 2007 ; 357 : 36-44		
Type de l'étude	Prospective randomisée 1 :1 en simple aveugle (patient) multicentrique (Etats-Unis et Canada) comparant la stratégie d'économie de la stimulation ventriculaire (fonction MVP ou autres algorithmes) à la stimulation double chambre conventionnelle		
Date et durée de l'étude	Janvier 2003 – décembre 2006 (arrêt prématuré)		
Objectifs de l'étude	Principaux : <ul style="list-style-type: none"> - pourcentage de stimulation ventriculaire à 1 mois avec ou sans activation des algorithmes (KAPPA 700 et 900, ENPULSE) - développement d'une fibrillation auriculaire (FA) persistante avec ou sans activation des algorithmes (KAPPA 700 et 900, ENPULSE, ENRHYTHM) Secondaires : <ul style="list-style-type: none"> - pourcentage de stimulation ventriculaire à 1 mois avec ou sans activation des fonctions du ENRHYTHM - critère composite FA + hospitalisation pour insuffisance cardiaque (IC) - incidence des hospitalisations pour IC - ... 		
METHODE			
Critères d'inclusion	Indications pour une stimulation double chambre QRS inférieur ou égal à 120 ms Conduction auriculo-ventriculaire 1 :1 au cours d'une stimulation atriale à 100 min ⁻¹		
Critères d'exclusion	FA persistante Plus de 2 cardioversions pour FA en moins de 6 mois BAV du 2 nd ou du 3 ^{ème} degré Espérance de vie < 2ans		
Cadre et lieu de l'étude	72 centres aux Etats-Unis et au Canada		
Produits étudiés	4 stimulateurs doubles chambre MEDTRONIC sont utilisés : Seul le dispositif ENRHYTHM dispose de la fonction MVP (managed ventricular pacing) : élimination du délai auriculo-ventriculaire traditionnel à l'aide d'une stimulation atriale, avec stimulation ventriculaire de secours en cas de BAV. Il possède aussi la fonction SEARCH AV+.		

	<p>Les algorithmes SEARCH AV et SEARCH AV+ sont des allongements automatique et dynamique du délai auriculo-ventriculaire jusqu'à 350 ms.</p> <p>Les 2 bras de randomisation sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - groupe ON : les algorithmes SEARCH AV ou SEARCH AV+ ou MVP sont activés - groupe OFF : ces algorithmes sont éteints <p>Les proportions des différents appareils sont fournies dans le dossier (pas dans la publication)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>stimulateur</th> <th>fonction</th> <th>Groupe ON</th> <th>Groupe OFF</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>KAPPA 700</td> <td>SEARCH AV</td> <td>8,8%</td> <td>7,8%</td> </tr> <tr> <td>KAPPA 900</td> <td>SEARCH AV</td> <td>58,0%</td> <td>59,5%</td> </tr> <tr> <td>ENPULSE</td> <td>SEARCH AV+</td> <td>23,6%</td> <td>22,6%</td> </tr> <tr> <td>ENRHYTHM</td> <td>MVP</td> <td>9,6%</td> <td>10,1%</td> </tr> </tbody> </table>	stimulateur	fonction	Groupe ON	Groupe OFF	KAPPA 700	SEARCH AV	8,8%	7,8%	KAPPA 900	SEARCH AV	58,0%	59,5%	ENPULSE	SEARCH AV+	23,6%	22,6%	ENRHYTHM	MVP	9,6%	10,1%
stimulateur	fonction	Groupe ON	Groupe OFF																		
KAPPA 700	SEARCH AV	8,8%	7,8%																		
KAPPA 900	SEARCH AV	58,0%	59,5%																		
ENPULSE	SEARCH AV+	23,6%	22,6%																		
ENRHYTHM	MVP	9,6%	10,1%																		
Critère de jugement	<p>Critères principaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> - taux de stimulation ventriculaire à 1 mois - délai jusqu'à la première occurrence de FA persistante validée lorsque l'une des 3 conditions suivantes est remplie : <ul style="list-style-type: none"> - 2 visites consécutives avec FA enregistrée - Détection d'au moins 22 heures de FA quotidiennes pendant 7 jours consécutifs (à partir des fonctions de monitoring de la FA) - Détection d'au moins 22 heures de FA quotidiennes pendant moins de 7 jours consécutifs, si la FA s'arrête suite à une cardioversion 																				
Taille de l'échantillon	Calculé a priori : 1 100 (550 dans chaque bras)																				
Méthode de randomisation	1 :1 par enveloppes																				
Méthode d'analyse des résultats	analyse en intention de traiter Le délai jusqu'à la première occurrence de FA est analysé visuellement à l'aide de courbes de Kaplan-Meier et comparé																				
RESULTATS																					
Nombre de sujets analysés	<p>1321 patients inclus</p> <p>256 exclus sur les tests de stimulation (214), la durée du QRS (13) et autres causes (29, non précisées)</p> <p>1065 patients randomisés et analysés</p> <p>59 cross-over observés : 44 (8,2%) du groupe OFF vers le groupe ON, et 15 (2,8%) dans le sens inverse. P <0,001</p> <p>13 perdus de vue après 1,5 mois (1,2%) : 5 dans le groupe ON, et 8 dans le groupe OFF</p> <p>55 décès : 26 dans le groupe ON et 29 dans le groupe OFF</p>																				
Durée du suivi	Suivi moyen : 1,7 ± 1,0 ans																				
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<p>Pas de différence significative entre les 2 groupes, sauf concernant le traitement médicamenteux (antiarythmiques).</p> <p>L'âge moyen est de 72 ans, 49% sont des hommes, 73% sont hypertendus, la fonction ventriculaire est normale, pas d'antécédent d'IC, 38% ont une FA documentée</p>																				
Résultats inhérents aux critères de jugement principaux	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ON n=530</th> <th>OFF n=535</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>stimulation ventriculaire à 1 mois (%)</td> <td>9,1</td> <td>99,0</td> <td><0,001</td> </tr> <tr> <td>FA persistante (suivi moyen de 1,7 an)</td> <td>42 (7,9%)</td> <td>68 (12,7%)</td> <td>0,004</td> </tr> <tr> <td>stimulation atriale à 1 mois (%)</td> <td>71,4</td> <td>70,4</td> <td>NS</td> </tr> </tbody> </table> <p>Le risque de FA persistante est diminué de 40% à tout moment dans le groupe ON (HR 0,60, IC 95% = 0,41-0,88, p=0,009)</p>		ON n=530	OFF n=535	p	stimulation ventriculaire à 1 mois (%)	9,1	99,0	<0,001	FA persistante (suivi moyen de 1,7 an)	42 (7,9%)	68 (12,7%)	0,004	stimulation atriale à 1 mois (%)	71,4	70,4	NS				
	ON n=530	OFF n=535	p																		
stimulation ventriculaire à 1 mois (%)	9,1	99,0	<0,001																		
FA persistante (suivi moyen de 1,7 an)	42 (7,9%)	68 (12,7%)	0,004																		
stimulation atriale à 1 mois (%)	71,4	70,4	NS																		

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	ON	OFF	p
	n=530	n=535	
	mortalité	4,9%	5,4%
Hospitalisations pour IC	2,8%	3,1%	NS
Autres résultats	Analyse non prévue au protocole : comparaison des résultats des patients chez lesquels une FA persistante a été retrouvée et les autres : <ul style="list-style-type: none"> - pas de différence significative sur la mortalité (6,4 vs 5,0%, p=0,55) - différence significative concernant les hospitalisations pour IC (7,3 vs 3,2%, p=0,03) 		
Commentaires	Etude sponsorisée par MEDTRONIC. Analyse statistique par le sponsor Arrêt prématuré de l'étude sur le critère principal Cet essai teste plusieurs types d'algorithmes possédant une fonction « minimisation de la stimulation ventriculaire droite » et non pas un plus particulièrement (10% seulement des appareils testés possèdent la fonction MVP)		