

Mise à jour des performances de la sonde Sprint Fidelis® (Modèles 6949, 6948, 6931, 6930)

7 Mai, 2008

Cher Docteur,

Medtronic s'est engagé à vous tenir informé des performances de la sonde Sprint Fidelis et des actions en cours. Dans ce but, nous vous transmettons la mise à jour suivante des informations de performance:

Résumé

- **Les performances de la sonde Sprint Fidelis sont toujours en ligne avec les informations fournies en Octobre 2007.**
- **Après consultation de notre Comité « qualité » de médecins indépendants, les recommandations de suivi de vos patients restent inchangées.**
 - Le risque d'extraction préventive de la sonde est plus élevée que le risque de complications majeures liées à une fracture de sonde même pour des patients stimulo dépendants, excepté dans des circonstances particulières liées au patient et déterminées par le médecin.
 - Lorsqu'une fracture de sonde est suspectée ou avérée, nous recommandons fortement un suivi rapide du patient. Les patients doivent contacter leurs médecins sans délai suite à des chocs inattendus.
 - L'application de nos recommandations de suivi devrait permettre une notification deux jours avant la survenue des traitements inappropriés chez 49% des patients ayant une fracture de sonde. Pour les autres patients la notification surviendra moins de deux jours avant ou ne surviendra pas. Ce pourcentage peut varier en fonction de l'appareil implanté.
- **Futures actions incluant des améliorations produits et des informations complémentaires pour une meilleure prise en charge des patients.**
 - Nous développons actuellement un nouveau logiciel qui pourra être téléchargé dans approximativement 93% des défibrillateurs Medtronic implantés à travers le monde (98% pour les Etats-Unis) pour augmenter la probabilité de détecter une fracture de sonde avant qu'une thérapie inappropriée ne soit délivrée. Avec ce nouveau logiciel, environ 75% des patients devraient recevoir un avertissement au minimum 3 jours avant. Ce logiciel sera disponible dans le courant de cette année, soumis à approbation réglementaire.
 - Les mises à jour trimestrielles des performances des sondes seront disponibles sur le site web Medtronic début Août à l'adresse suivante : www.medtronic.com/fidelis.

Mise à jour des performances

Depuis notre communication du 15 Octobre 2007 sur la gamme de sondes Sprint Fidelis, nous avons continué d'analyser les données de performance provenant de l'étude de longévité des appareils Medtronic (SEL), du réseau Medtronic CareLink®, et de l'analyse des produits retournés (APR). Le tableau 1 ci-dessous montre les données de longévité cumulée du modèle de sonde 6949 provenant du SLS, du réseau Medtronic CareLink®, et de l'APR 30 mois après l'implantation.

Tableau 1: Performance de la Sprint Fidelis à 30 mois (données de survie du modèle de sonde 6949)¹

Source des données	Données communiquées le 15 octobre 2007 30 Mois	Données communiquées le 7 Mai 2008 30 Mois
SEL	97.7% [+1.3/-3.0]	97.5% [+1.1/-2.2]
Réseau CareLink™	97.7% [+0.6/-0.8]	98.2% [+0.2/-0.3]
APR	99.2% [+0.1/-0.1]	99.0% [+0.0/-0.1]

Le Tableau 2 ci-dessous montre les longévités cumulées du modèle de sonde 6949 provenant des données du SLS, du réseau CareLink, et de l'APR à 33, 36, et 39 mois après l'implantation. Les intervalles de confiance présentés dans le tableau 2 sont comparativement plus importants que ceux du tableau 1 parce qu'un nombre limité de sondes a atteint la durée de 33, 36, et 39 mois après l'implantation. Au fur et à mesure que les sondes atteindront une durée après implantation de 33, 36 et 39 mois, notre compréhension des performances de la Sprint Fidelis s'améliorera.

Table 2: Performances des sondes Sprint Fidelis à 33, 36, et 39 Mois (données de survie du modèle 6949)

Source des données	33 Mois	36 Mois	39 Mois
SEL	96.7% [+1.6/-3.1]	96.7% [+1.6/-3.1]	n/a ²
Réseau CareLink™	97.7% [+0.3/-0.3]	96.9% [+0.4/-0.5]	96.4% [+0.6/-0.7]
APR	98.8% [+0.0/-0.1]	98.5% [+0.1/-0.1]	98.3% [+0.2/-0.1]

Medtronic reconnaît que vos décisions médicales tireraient le bénéfice d'une meilleure compréhension des données de performance futures probables des sondes Sprint Fidelis. Malgré des efforts considérables, il n'y a pas de modèle in vivo fiable de projection des longévités cumulées de sonde. Bien que l'analyse des sous-groupes soit en cours, nous n'avons pas de données suggérant une quelconque remise en cause de nos recommandations de suivi des patients. Nous nous sommes engagés à surveiller et à communiquer les performances de survie de nos sondes avec les données maximales de longévité après implantation. A l'heure actuelle, il n'y a pas de preuve que la courbe de survie des premières sondes implantées s'aplanisse au cours du temps. Par conséquent, nous nous attendons à ce que la courbe de survie de sonde continue à montrer une tendance à la baisse. Référez vous à l'Annexe I, pour les courbes complètes de survies des sondes.

Recommandations de suivi des patients

Au vu des données de performance mises à jour, ainsi que la revue des données par notre comité qualité de médecins indépendants, nous continuons à préconiser les recommandations de suivi des patients telles que décrites dans notre courrier d'information du 15 octobre 2007. Ces recommandations sont jointes dans l'Annexe II. Vous pouvez aussi vous référer à la mise à jour des recommandations patient du Directo de Novembre 2007.

Comme stipulé dans la communication d'octobre, le comité qualité de médecins indépendants de Medtronic ne recommande pas l'extraction prophylactique des sondes excepté lorsque le médecin juge que des circonstances particulières liées au patient l'exigent. Si une fracture est suspectée, Medtronic et le comité qualité recommandent fortement un suivi rapide du patient dans le but de réduire la probabilité de thérapies inappropriées ou de perte de stimulation. Les patients doivent contacter leurs médecins sans délai s'ils reçoivent des chocs inattendus.

Surdétection lors de l'interrogation (suivi sans télémétrie à distance)

Dans de rares cas (approximativement 1% des fractures de sondes), les patients peuvent recevoir des thérapies inappropriées lors de l'interrogation du dispositif Medtronic que ce soit en salle de consultation ou via le réseau CareLink. Cette surdétection, qui n'est pas liée à la gamme de sondes Sprint Fidelis, se produit seulement avec des sondes fracturées qui occasionnent l'ouverture complète du circuit de détection. Dans le cas où la surdétection est observée en salle de consultation, retirer rapidement la tête de télémétrie. FERMER la session et télécharger manuellement le logiciel spécifique de l'appareil. Repositionner la tête de télémétrie au-dessus de l'appareil et sélectionner immédiatement ARRET. Pour plus d'information, contacter le représentant Medtronic. Dans les mois qui viennent, les mises à jour logicielles, soumises à approbation réglementaire, permettront d'éliminer ce problème de surdétection.

¹ Du fait de la taille d'échantillon réduite des Sprint Fidelis modèles 6930, 6931 et 6948, les données SLS, CareLink et APR sont uniquement basées sur les Sprint Fidelis 6949.

² Dès lors que les estimations de longévité des sondes deviennent fortement imprécises avec des tailles restreintes d'échantillons, Medtronic interrompt la courbe de longévité des sondes lorsque le nombre de sondes devient inférieur à 50 sondes.

Avertissement préalable

Comme mentionné précédemment, la programmation en accord avec nos recommandations ne permettra pas nécessairement de détecter chaque fracture de sonde avant qu'une thérapie inappropriée soit délivrée. Néanmoins, quarante-neuf pourcent des patients Sprint Fidelis qui aurait une fracture de la sonde recevrait un avertissement au moins deux jours au préalable. Les autres patients recevraient un avertissement dans un délai inférieur à deux jours ou aucun avertissement. Pour vous aider à évaluer ce que cela représenterait dans votre pratique quotidienne, nous avons modélisé l'impact sur l'activité d'un hôpital avec 1.000 patients implantés d'une Sprint Fidelis au cours des 12 prochains mois (Annexe III).

Nous développons actuellement un nouveau logiciel qui pourra être téléchargé dans approximativement 93% des défibrillateurs implantés à travers le monde (98% pour les Etats-Unis) pour augmenter la probabilité de détecter une fracture de sonde avant qu'une thérapie inappropriée soit délivrée. Environ 75% des patients devraient recevoir un avertissement 3 jours au minimum au préalable avec le nouveau logiciel. Ce logiciel sera disponible dans le courant de cette année et sera soumis à approbation réglementaire.

Patients dépendants de leur stimulateur cardiaque

Nous avons reçu beaucoup de demandes d'information concernant le risque encouru pour les patients dépendants de leur stimulateur cardiaque. En se basant sur les données actuellement disponibles, nous estimons que le risque d'événements indésirables graves est inférieur à 0.1% pour la majorité des patients dépendants de leur stimulateur cardiaque au cours des 30 mois d'implantation (voir Annexe IV). La littérature montre que le taux de complications majeures liées à l'extraction des sondes (décès ou ré-intervention) est compris entre 1.4%³ and 7.3%⁴, en addition des risques connus d'une nouvelle intervention. En conséquent, les interventions prophylactiques poseraient un risque pour le patient plus élevé que le risque de lésions graves suite à une fracture de la sonde.

Améliorations futures des dispositifs et information

Medtronic travaille sur une amélioration des fonctionnalités des dispositifs implantables pour augmenter la probabilité de détection d'une fracture de sonde avant qu'une thérapie inappropriée soit délivrée. En complément du logiciel décrit auparavant, nous développons également des améliorations pour les nouvelles générations de dispositifs implantables afin d'affiner leur capacité à faire la différence entre une vraie TV/FV par rapport à une pseudoTV/FV détectée par le dispositif et cela en combinaison avec les possibilités d'avertissements par Alerte Patient et Medtronic CareAlert.

Dans le cadre de notre engagement à vous tenir informé des performances des sondes Sprint Fidelis, nous publierons de manière trimestrielle les données des courbes de longévité de l'étude System Longevity Study pour le modèle de sonde 6949 sur le site www.medtronic.com/fidelis (à partir du mois d'août). Nous continuerons également de fournir des mises à jour dans notre rapport des performances des produits de manière biannuelle. En complément, nous vous communiquerons toute modification dans les tendances des performances qui seraient susceptibles de modifier nos recommandations pour le suivi des patients.

Nous réitérons notre engagement à répondre à vos questions et à vous tenir informés. Si vous avez des questions à ce sujet, veuillez contacter votre représentant Medtronic.

Sincères salutations,

Président Directeur Général
Medtronic France

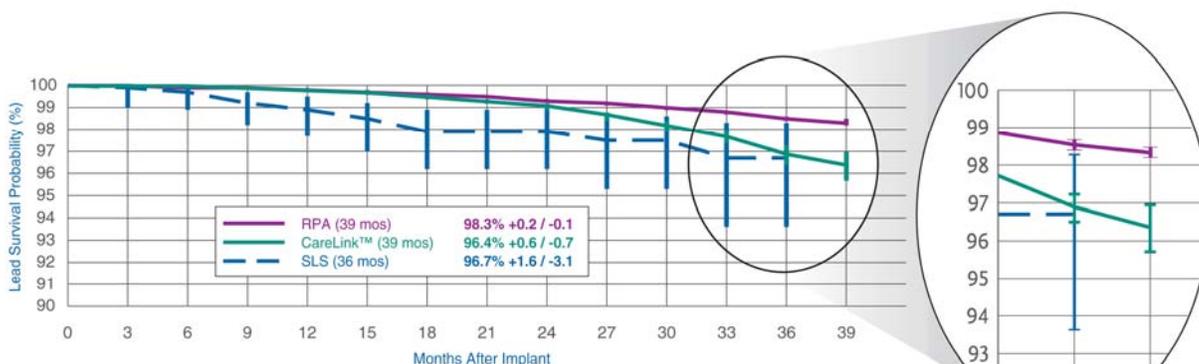
³ Byrd et al, Intravascular extraction of problematic or infected permanent pacemaker leads: 1994-1996. U.S. Extraction Database, MED Institute. *PACE*. September 1999;22(9):1349-1357.

⁴ Bracke et al, Lead extraction for device related infections: a single-centre experience. *Europace*. May 2004; 6(3):243-247.

Annexe I

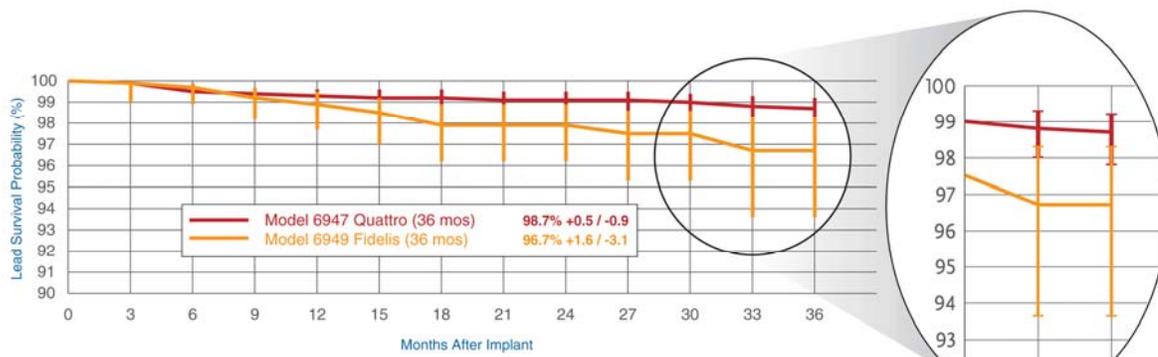
Mise à jour des performances des sondes Sprint Fidelis (Modèles 6949, 6948, 6931, 6930)⁵

Probabilité de longévité de la sonde Sprint Fidelis (APR, SEL et le réseau Carelink)



Model 6949	Effective Sample Size														
	0 mo	0-3 mo	3-6 mo	6-9 mo	9-12 mo	12-15 mo	15-18 mo	18-21 mo	21-24 mo	24-27 mo	27-30 mo	30-33 mo	33-36 mo	36-39 mo	
RPA	185,526	182,172	174,280	162,545	146,952	130,313	113,684	97,181	81,004	65,116	49,673	34,989	21,980	11,256	
CareLink™	21,500	21,442	21,248	20,878	20,307	19,287	17,721	15,656	13,209	10,148	6,798	4,132	2,254	951	
SLS	735	724	693	636	552	463	375	304	252	206	164	123	80	41	

Probabilité de longévité de la Sonde Sprint Fidelis par rapport à la Sprint Quattro



Model	Effective Sample Size												
	0 mo	0-3 mo	3-6 mo	6-9 mo	9-12 mo	12-15 mo	15-18 mo	18-21 mo	21-24 mo	24-27 mo	27-30 mo	30-33 mo	33-36 mo
Model 6947 Quattro	1,367	1,320	1,237	1,177	1,126	1,076	1,024	972	927	889	854	817	773
Model 6949 Fidelis	735	724	693	636	552	463	375	304	252	206	164	123	80

⁵ Suite à la taille restreinte de l'échantillon des Sprint Fidelis 6930, 6931 et 6948, les données de l'APR, du SEL et du réseau Carelink sont basées uniquement sur le modèle de la Sprint Fidelis 6949

⁶ Dès lors que les estimations de longévité des sondes deviennent fortement imprécises avec des tailles restreintes d'échantillons, Medtronic interrompt la courbe de longévité des sondes lorsque le nombre de sondes devient inférieur à 50 sondes.

Annexe II

Recommandations du 15 octobre 2007 pour le suivi des patients porteurs de sondes Sprint Fidelis®

Cette annexe accompagne la lettre de Medtronic du 7 mai 2008 destinée aux médecins et fournit plus de détails sur les recommandations pour la gestion des patients porteurs d'une sonde Sprint Fidelis

Suivi des sondes implantées

En se fondant sur l'analyse des données disponibles, il n'y a pas de bénéfices significatifs à augmenter la fréquence des suivis des patients.

L'efficacité des suivis de routine ou des alertes liées à l'impédance pour identifier un problème d'intégrité des sondes avant qu'un choc inapproprié se produise peut être améliorée lorsque le nombre d'intervalles pour une détection (NID) dans la zone VF est programmé avec la valeur nominale 18/24 ou plus long (un NID plus long diminue le risque de détection inappropriée d'une séquence courte ou d'une surdétection). Le NID de redétection doit être configuré à 12/16.

Dans le cas où une fracture de sonde est détectée, une évaluation clinique complète doit être réalisée. En outre, nos recommandations sont les suivantes :

1. Analyse des données de diagnostic du dispositif incluant la liste des épisodes TV/FV ainsi que les épisodes stockés pour rechercher des épisodes non soutenus. Analyse des EGM des épisodes traités pour mettre en évidence une surdétection suite à un problème de sonde.

2. Lorsqu'au moins deux (2) des trois (3) critères suivants indiquent des valeurs anormales, la probabilité d'un problème d'intégrité de sonde est plus élevé¹

- Rapport de l'état de la sonde : le compteur d'intégrité de la détection (mesure d'une surdétection à proximité du blanking du DAI).

Valeurs anormales :

- > 300 (ceci générera une observation dans l'écran Aperçu rapide sur les modèles GEM® III jusqu'au modèles les plus récents) OU

- > 30 et la moyenne >10/jour depuis le dernier suivi

- Rapport d'épisodes non soutenus

Valeurs anormales:

≥ 2 tachyarythmies non soutenues avec un intervalle RR moyen < 200 ms

- Rapport des impédances des sondes

– Analyse du rapport de tendances des impédances des sondes pour déterminer la valeur de l'impédance chronique moyenne du patient.

– Comparaison de l'impédance moyenne journalière/hebdomadaire avec la valeur de l'impédance chronique moyenne du patient. Si une ou plusieurs valeurs des impédances sont supérieures à 2 fois la valeur de référence alors l'impédance de la sonde doit être considérée comme anormale.

Visualisation du compteur d'intégrité de la détection

Sur le programmeur modèle 2090

1. Interrogation du dispositif
2. Sélectionner « Données »
3. Sélectionner « Mesures état pile et sondes »
4. Sélectionner [Visualiser les données]
5. Imprimer

Remarque: Si le compteur d'intégrité de la sonde est > 300, une observation apparaîtra dans l'écran Aperçu rapide

Battery and Lead Measurements Report	
Device: D1AT930	Serial Number: DAT012SIMR
Patient:	ID: Physician: - - - - -
Date of Visit: 04-Apr-2003 08:00:02	
Last Interrogation: 04-Apr-2003 08:00:02	
Battery Voltage (ERI=2.61 V) 09-Jan-1997 03:07:42 Voltage 3.38 V	Lead Impedance 05-Jan-1997 08:34:50 A. Pacing 257 ohms RV Pacing 256 ohms RV Defib 128 ohms SVC Defib 129 ohms
Last Capacitor Formation 08-Jan-1997 20:23:33 Charge Time 13.0 sec Energy 1.9 - 30 J	Sensing 01-Jan-1994 00:00:01 P-Wave Amplitude 5.3 mV R-Wave Amplitude 9.4 mV
Last Charge 09-Jan-1997 09:40:16 Charge Time 9.4 sec Energy 0.0 - 20 J	Last High Voltage Therapy 10-Jan-1997 02:09:54 Measured Impedance <20 ohms Delivered Energy 28 J Waveform Biphasic Pathway AX>B
Sensing Integrity Counter (if >300 counts, check for sensing issues) Since 13-Jan-1994 22:41:21 Short V-V Intervals 17	
Atrial Lead Position Check No measurement since reset.	

Annexe II (suite)

Recommandations du 15 octobre 2007 pour le suivi des patients porteurs de sondes Sprint Fidelis®

Configuration des paramètres pour suivre les performances des sondes implantées

Configurer de manière adéquate les valeurs seuils des alertes liés aux impédances des sondes est essentiel pour optimiser les Alertes Patients. Si les Alertes Patients sont activées et que l'impédance mesurée est en dehors des limites programmées, un signal sonore sera émis. Pendant la phase initiale d'une fracture de conducteur, l'impédance peut augmenter de manière significative en regard de l'impédance chronique moyenne du patient.

Medtronic recommande d'activer les Alertes Patients pour les impédances de sondes en dehors des limites et de configurer les valeurs de seuils des impédances maximales correspondantes comme décrites dans la table ci après :

Alerte d'impédance de sonde	Valeur recommandée de seuil maximal pour l'impédance
Stimulation VD	1,000 ohms si l'impédance chronique moyenne du patient est \leq 700 ohms 1,500 ohms si l'impédance chronique moyenne du patient est $>$ 700 ohms
Défibrillation VD	100 ohms
Défibrillation VCS	100 ohms

Réduction du risque de chocs inappropriés du à une surdétection

Pour réduire le risque de chocs inappropriés suite à une surdétection de la sonde, Medtronic recommande de programmer les paramètres de durée pour la détection FV aux valeurs nominales :

- NID initial FV (nombre d'intervalles à détecter) = 18/24 ou plus long
- NID redétection = 12/16

Les médecins doivent considérer la programmation pour le NID pour la détection initiale en zone FV à 24/32 pour les Marquis® et les modèles plus récents (par exemple, Marquis®, Maximo®, Intrinsic®, InSync Marquis™ family, EnTrust®, Virtuoso®, Concerto®) pour réduire encore plus le risque de chocs inappropriés qui seraient provoqués par une surdétection de la sonde. La programmation d'un NID initial pour la zone FV à 24/32 pour les dispositifs Marquis et suivants est considérée comme n'ayant pas d'impact sur le temps total pour délivrer un choc sur une FV (en comparaison avec les GEM III et dispositifs des générations antérieures avec un NID = 18/24) et donc de minimiser le risque de thérapie retardée ou de syncope.

Valeurs estimées	GEM III et antérieurs Initial NID = 18/24	Marquis et plus récents Initial NID = 18/24	Marquis et plus récents Initial NID = 24/32
Temps de détection	5.4 secondes	5.4 secondes	7.2 secondes
Temps de charge	7-14 secondes	7-9 secondes	7-9 secondes
Temps Total pour délivrer un choc sur FV	12.4-19.4 secondes	12.4-14.4 secondes	14.2-16.2 secondes
Réduction estimée des chocs liés à la surdétection de la sonde (en comparaison avec NID initial de 12/16)	15-29%	15-29%	27-67%

Une analyse rétrospective des fractures des sondes Fidelis indique que :

- Réduire le seuil d'alerte pour l'impédance VD et VCS de 200 à 100 ohms aurait fourni une semaine de notification supplémentaire pour 26% des fractures des conducteurs haute tension. Il n'y a pas de données qui suggèrent qu'une augmentation de la fréquence de suivi des patients pourrait offrir un bénéfice supplémentaire.
- Réduire le seuil d'alerte pour l'impédance de détection/stimulation à 1.000 ohms aurait fourni à 47% des patients 4 jours ou plus de notification, à 2% des patients 2 jours de notification et à 2% des patients un jour de notification.
- Une analyse manuelle des autres critères prédictifs d'une fracture de sonde (nombre d'intervalles courts, TV non soutenue, tendance des impédances) pourrait identifier 36% des patients avec une rupture de sonde si le contrôle est mensuel et 49% des patients si le contrôle est hebdomadaire.

¹ Gunderson BD, Patel AS, Bounds CA, et al. An algorithm to predict implantable cardioverter-defibrillator lead failure. *J Am Coll Cardiol*. November 2, 2004;44(9):1898-1902.

Annexe III

Illustration de l'impact des recommandations actuelles pour le suivi des patients dans le cas d'un hôpital susceptible d'accueillir 1000 patients Sprint Fidelis au cours des 12 prochains mois

$$1,000 \times 0.01^b \times 0.9 \times 0.51 = 4.6^c$$

Echantillon de 1.000 patients	Taux de fracture au cours des 12 prochains mois	Fractures de l'anode et de la cathode	Fractures avec courte notification ou sans notification	Nombre de patients
<p>Echantillon de 1.000 patients avec une distribution similaire de l'âge et de durée d'implantation de la sonde que la population totale des patients Sprint Fidelis^a</p>	<p>1.0% est le taux de fracture estimé au cours des 12 prochains mois. Ce taux est calculé en projetant le risque de fracture par rapport aux courbes de longévité pour ces patients</p>	<p>Environ 90% des fractures observées sont des fractures des conducteurs de l'anode et de la cathode (circuit de détection et de stimulation).</p>	<p>Les recommandations pour la gestion du patient fournissent 2 jours ou plus pour 49% des patients. Les 51% restants recevront un avertissement dans un délai inférieur à 2 jours ou une absence d'avertissement.</p>	<p>Au cours des 12 prochains mois, en utilisant un échantillon de 1000 patients, 9 patients auront une fracture de la sonde au niveau de l'anode et/ou de la cathode.</p> <p>4,6 patients auront un avertissement dans un délai inférieur à 2 jours ou aucun avertissement. Ceci représente 0,46% de l'échantillon.</p> <p>4,4 patients auront un avertissement dans un délai supérieur à 2 jours. Ceci représente 0,44% de l'échantillon.</p>

a: L'âge moyen des patients est de 67 ans (age au moment de l'implantation) et la durée d'implantation est de 20,5 mois.

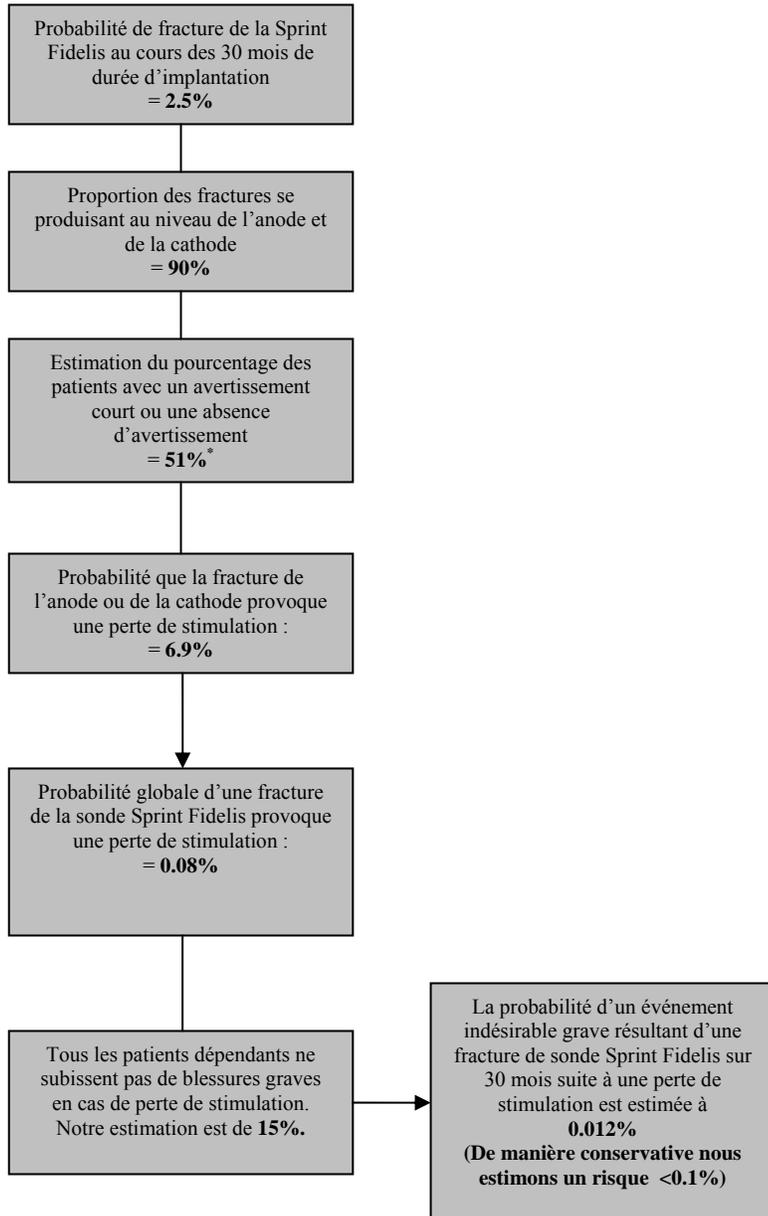
b: Ceci représente une estimation du taux moyen de fracture au cours des 12 prochains mois en se basant sur les données actuelles.

c: Medtronic admet que tous les patients n'entendront pas l'alerte lorsqu'elle sera déclenchée. Le nouveau logiciel décrit dans cette mise à jour des performances a pour but d'améliorer l'alerte des patients et d'augmenter la probabilité qu'une fracture de sonde soit détectée avant qu'une thérapie inappropriée soit délivrée.

Annexe IV

Probabilité que la fracture d'une Sprint Fidelis pourrait engendrer un événement indésirable grave suite à une perte de stimulation

Cette annexe mesure le risque d'événement indésirable grave pour un patient dépendant de son stimulateur cardiaque programmé en accord avec les recommandations de Medtronic pour une fracture de sonde Sprint Fidelis. Sur la base des données actuellement disponibles, nous estimons que le risque d'événements indésirables graves est inférieur à 0.1% pour la majorité des patients dépendants de leur pacemaker dans les 30 mois suivant l'implantation.



*Ce pourcentage peut varier en fonction du dispositif implanté