



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'ÉVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

30 septembre 2008

CONCLUSIONS	
Nom :	PARADYM VR 8250 , défibrillateur cardiaque implantable simple chambre à fréquence asservie
Modèles retenus :	Un seul modèle disponible
Fabricant :	SORIN BIOMEDICA CRM S.R.L
Demandeur :	SORIN GROUP FRANCE
Données disponibles :	- <u>Études communes à tous les défibrillateurs</u> : L'analyse des données disponibles jusqu'en 2002 avait conduit la Commission à reconnaître un service rendu suffisant pour la défibrillation dans certaines indications, pour l'essentiel en prévention secondaire de la mort subite. Des études ont depuis été menées en prévention primaire de la mort subite dans 3 catégories de situations cliniques : - le post infarctus : études MADIT II et DINAMIT - les cardiomyopathies dilatées non ischémiques : études CAT, AMIOVIRT et DEFINITE - l'insuffisance cardiaque : études COMPANION et SCD-HeFT. Leur analyse met en évidence l'intérêt du DCI en prévention primaire de la mort subite dans ces situations, et les recommandations retrouvées vont toutes dans le sens d'un élargissement des indications du défibrillateur à la prévention primaire - <u>Études propres à PARADYM VR 8250</u> : Aucune n'est fournie dans le dossier.
Service Attendu (SA) :	Suffisant : en raison de - L'intérêt thérapeutique des défibrillateurs pour la prévention de la mortalité cardiaque dans les indications retenues. - L'intérêt en terme de santé publique des défibrillateurs cardiaques implantables compte tenu de l'absence d'alternative et de la gravité de l'affection.
Indications :	Celles retenues par la Commission (avis du 07 février 2007) : - Arrêt cardiaque par FV (fibrillation ventriculaire) ou TV (tachycardie ventriculaire), sans cause aiguë ou réversible - Patients coronariens sans ou avec symptômes d'insuffisance cardiaque légère ou modérée (classe NYHA II ou III), une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) $\leq 30\%$ mesurée au moins 1 mois après un infarctus du myocarde (IDM) et 3 mois après un geste de revascularisation (chirurgie ou angioplastie) - TV soutenue spontanée symptomatique sur cardiopathie - TV soutenue spontanée, mal tolérée, en l'absence d'anomalie cardiaque, pour laquelle un traitement médical ou une ablation ne peut être réalisé ou a échoué - Syncope de cause inconnue avec TV soutenue ou FV déclenchable, en présence d'une anomalie cardiaque sous-jacente - Patients coronariens avec dysfonction ventriculaire gauche (FEVG de 31 à 35%) mesurée au moins 1 mois après un IDM et 3 mois après un geste de revascularisation (chirurgie ou angioplastie) avec une arythmie ventriculaire (TV, FV) déclenchable - Patient atteint d'une cardiomyopathie dilatée en apparence primitive avec une FEVG $\leq 30\%$ et une classe NYHA II ou III - Maladie génétique à haut risque de mort subite par fibrillation ventriculaire sans aucun autre traitement efficace connu - TV soutenue mal tolérée chez un patient en attente de transplantation cardiaque S'il n'y a pas d'indication conventionnelle de stimulation cardiaque définitive, ou s'il y a une indication de stimulation cardiaque définitive monochambre ventriculaire.

Eléments conditionnant le SA :	Conditions générales de prise en charge Celles retenues à la LPPR pour les défibrillateurs cardiaques implantables (titre III, chapitre 4, section 7) et : - Garantie de 5 ans : le délai de garantie débute à la date d'implantation de l'appareil. Le fabricant s'engage à rembourser à l'organisme, qui a supporté l'achat de l'appareil, la valeur d'achat de l'appareil explanté en cas de dysfonctionnement, pendant le délai de garantie, sans préjudice de tout autre recours. On entend par dysfonctionnement de l'appareil tout évènement non lié à des conditions normales d'utilisation de celui-ci. Ne sont pas considérées comme des situations normales notamment les situations où les impédances de sondes sont $< 300 \Omega \pm 1\%$ ou $> 2\,000 \Omega \pm 1\%$, ou lorsque le nombre de mises en charge pour thérapie en plus des reformatages prévus par le constructeur est supérieur à 20. Il existe une présomption normale d'utilisation de l'appareil en faveur de l'organisme qui en demande le remboursement. Modalités de prescription et d'utilisation : Pas de modification par rapport à la LPPR actuelle, sauf précisions concernant le protocole commun national de suivi (voir conditions de renouvellement). Spécifications techniques : - La Commission, dans son avis du 07 février 2007, a mis à jour les spécifications techniques minimales des défibrillateurs.
Amélioration du SA :	PARADYM VR 8250 est un défibrillateur simple chambre correspondant aux spécifications techniques minimales requises pour l'inscription à la LPPR définies dans l'avis du 07 février 2007. Ce dispositif dispose de fonctions supplémentaires dont la plupart sont proposées sur d'autres défibrillateurs déjà disponibles avec des degrés d'évolution et d'automatisation variables. Certaines de ces caractéristiques pourraient présenter un intérêt clinique, mais la Commission regrette l'absence d'études cliniques spécifiques les concernant. ASA de niveau V, par rapport aux défibrillateurs cardiaques implantables simple chambre remplissant uniquement les conditions d'inscription à la LPPR définies dans l'avis du 07 février 2007.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Conditions du renouvellement :	L'entreprise devra s'engager à participer à un protocole de suivi de toutes les implantations réalisées dans les établissements de santé listés par les ARH (DCI simple, double et triple chambre) dont les objectifs sont : - connaître le nombre d'implantations - préciser les caractéristiques de l'ensemble des patients implantés, en conditions réelles d'utilisation (étiologie, indications, dénomination du dispositif médical implanté...), et leur adéquation aux recommandations - préciser les caractéristiques des patients concernés par une explantation, et motif de cette intervention (alerte de matériovigilance ou autre)
Population cible :	- La population cible tous types de défibrillateurs confondus et remplacements de boîtier inclus, serait comprise entre 200 et 300 par million d'habitants et par an, soit 12 600 à 18 900 patients par an. - La population rejointe d'ici 2 à 3 ans serait, selon les experts, de l'ordre de 220 par million d'habitants et par an soit 13 860 patients par an. - La Commission estime la part des DCI simple chambre, à 60 % environ des implantations, d'ici 3 à 5 ans, lorsque la population cible sera couverte.

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

- **Modèles et références**

- **Conditionnement : unitaire**

Le conditionnement comporte :

- **Applications**

La demande d'inscription reprend les indications de prévention primaire et secondaire recommandées par la Société Française de Cardiologie¹.

Historique du remboursement

Pour tout défibrillateur cardiaque implantables (DCI) :

- Les DCI sont actuellement inscrits à la LPPR sous nom de marque (Titre III, chapitre 4, section 7). Leur prise en charge est assurée dans la prévention de la mortalité cardiaque par trouble du rythme ventriculaire dans les indications reconnues par la Société Française de Cardiologie en 2000², à savoir :
 - Antécédents d'arrêt cardiaque par fibrillation ventriculaire (FV) ou tachycardie ventriculaire (TV) sans cause aiguë ou réversible
 - TV non soutenue avec séquelle d'infarctus et fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤ 35 % et tachycardie ventriculaire déclenchable sous traitement médical
 - TV soutenue spontanée symptomatique sur cardiopathie avec altération de la fonction contractile
 - Maladie génétique à haut risque de mort subite par FV sans aucun traitement efficace connu
 - Syncope(s) de cause inconnue avec TV soutenue ou FV déclenchable
 - TV soutenue mal tolérée chez un patient en attente de transplantation cardiaque.

Sont distingués (3 sous sections) :

- les DCI simple chambre à fréquence asservie
- les DCI double chambre à fréquence asservie
- les DCI avec stimulation atrio-bi-ventriculaire pour resynchronisation dits triple chambre.

La nomenclature des défibrillateurs a fait l'objet d'une révision. La Commission du 07 février 2007 a adopté l'extension des indications et de nouvelles spécifications techniques minimales.

Pour le défibrillateur PARADYM VR 8250 :

C'est une première demande de remboursement.

Son prédécesseur est l'OVATIO VR 6250, actuellement inscrit à la LPPR (arrêté du 26 décembre 2005). Le PARADYM VR 8250 sera amené à le remplacer.

¹ Aliot E. et al. Arch Mal Cœur Vaiss 2006 ; 99 : 141-145

² Leclercq JF. et al. Arch Mal Cœur Vaiss 2000 ; 10 : 1227-1232

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

DMIA, classe III, notification GMED (N°0459), France.

■ Description et fonctions assurées

Les défibrillateurs sont capables de détecter une tachycardie ventriculaire ou une fibrillation ventriculaire et de délivrer :

- un traitement par stimulation anti-tachycardique (SAT) pour arrêter une tachycardie ventriculaire et/ou
- un choc de basse ou de haute énergie pour arrêter une tachycardie ventriculaire ou une fibrillation ventriculaire.

Ils ont en outre les fonctions d'un stimulateur cardiaque (simple, double ou triple chambre).

■ Acte associé

Les modalités d'implantation doivent être conformes à celles de la Société Française de Cardiologie³.

L'implantation d'un défibrillateur peut être pratiquée sous anesthésie générale ou locale. Dans ce dernier cas, l'évaluation du système implanté se fera obligatoirement sous une courte anesthésie générale pratiquée lors de chaque induction de fibrillation ventriculaire.

Le dispositif est relié à une sonde endocavitaire placée au niveau du ventricule droit.

L'acte associé à l'implantation d'un défibrillateur est référencé à la Classification commune des actes médicaux (CCAM).

³ Arch Mal Cœur Vaiss 2004 ; 97 : 915-919

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 tout défibrillateur cardiaque implantable

Service rendu (indications déjà prises en charge) :

L'analyse des données disponibles jusqu'en 2002 avait conduit la Commission à reconnaître un service rendu suffisant pour la défibrillation.

Actuellement, les DCI sont remboursés en prévention de la mortalité cardiaque par trouble du rythme ventriculaire, dans les indications publiées par les sociétés savantes américaines⁴ (American College of Cardiology et American Heart Association), européenne⁵ (Société Européenne de Cardiologie), et française. Il s'agissait pour la plupart d'indications en prévention secondaire de la mort subite.

Aucune nouvelle étude de prévention secondaire n'a été réalisée depuis.

Service attendu (nouvelles indications) :

Une recherche bibliographique complémentaire a été réalisée depuis 2004 (avis de la CEPP du 07 février 2007). Les recommandations retrouvées vont toutes dans le sens d'un élargissement des indications du défibrillateur à la prévention primaire^{6, 7, 8, 9}. Elles s'appuient sur les résultats d'études menées en prévention primaire de la mort subite dans 3 catégories de situations cliniques :

- le post infarctus : études MADIT II¹⁰ et DINAMIT¹¹
- les cardiomyopathies dilatées non ischémiques : études CAT¹², AMIOVIRT¹³ et DEFINITE¹⁴
- l'insuffisance cardiaque : études COMPANION¹⁵ et SCD-HeFT¹⁶.

Une synthèse de ces essais est présentée en annexe.

Prévention primaire de la mort subite dans le post-infarctus

MADIT II (Multicenter Automatic Defibrillator Trial II)¹⁰ avait pour objectif d'évaluer le bénéfice du DCI sur la mortalité de patients ayant présenté un infarctus du myocarde datant d'au moins un mois et dont la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) ≤ 30 % sans autre élément de stratification.

L'objectif primaire était la mortalité toutes causes.

Cette étude était basée sur l'hypothèse que le DCI réduirait la mortalité globale de 38 % à deux ans avec une puissance de 95 % et une probabilité de 0.05.

1232 patients ont été randomisés avec un rapport 3 : 2 entre le groupe DCI (742 patients) et le groupe traitement conventionnel (490 patients). La FEVG moyenne était de 23 ± 5 % et de 23 ± 6 % dans les 2 groupes.

Il s'agissait d'un essai multicentrique randomisé.

54 modifications de traitement (écarts au protocole) ont eu lieu : 21 patients (2.8 %) du groupe DCI n'ont pas été implantés, dans 11 cas (1.5 %) le DCI a été retiré, et 22 patients (4,5 %) du groupe traitement conventionnel ont eu un DCI.

⁴ Gregoratos G et al. J Am Coll Cardiol 1998 ; 31 : 1175-1209

⁵ Hauer RNW et al. Eur Heart J 2001 ; 22 : 1074-1081

⁶ Swedberg K. et al. Eur Heart J 2005 ; 26 : 1115-1140

⁷ Hunt SA. Et al. Circulation 2005;112 : e154-235

⁸ Aliot E. et al. Arch Mal Cœur Vaiss 2006 ; 99 : 141-154

⁹ NICE, Implantable cardioverter defibrillators for arrhythmias, janvier 2006

¹⁰ Moss AJ et al. N Engl J Med 2002 ; 346 : 877-883

¹¹ Hohnloser SH et al. N Engl J Med 2004 ; 351 : 2481-2488

¹² Bönsch D. et al. Circulation 2002 ; 105 : 1453-1458

¹³ Strickberger SA. et al. JACC 2003 ; 41 : 1707-1712

¹⁴ Kadish A. et al. N Engl J Med 2004 ; 350 : 2151-2158

¹⁵ Bristow MR. Et al. N Engl J Med 2004 ; 350 : 2140-2150

¹⁶ Bardy GH. Et al. N Engl J Med 2005 ; 352 : 225-237

Les DCI implantés étaient simple ou double chambre.

Le suivi moyen était de 20 mois (6 jours à 53 mois).

L'analyse des résultats a été réalisée en intention de traiter.

MADIT II a été arrêtée devant une réduction de 31 % significative de la mortalité globale dans le groupe DCI : 105/742 décès dans le groupe DCI versus 97/490 dans le groupe traitement conventionnel ($p=0.016$).

Une réduction de la mortalité de 12, 28 et 28 % était observée, respectivement après 1, 2 et 3 ans de suivi.

L'efficacité du DCI était similaire quel que soit l'âge, le sexe, la fraction d'éjection, la classe NYHA ou la durée du QRS. Les résultats ne différaient pas en fonction du type de DCI (simple ou double chambre).

Les résultats de MADIT II suggèrent que le DCI est indiqué pour prévenir la mortalité globale chez les patients ayant présenté un infarctus du myocarde et dont la fraction d'éjection est inférieure à 30 %.

Cette étude montre par ailleurs que le caractère inductible de l'arythmie n'est pas un bon critère d'éligibilité à l'implantation.

L'étude DINAMIT (Defibrillator In Acute Myocardial Infarction Trial)¹¹ avait pour objectif de vérifier si l'implantation prophylactique d'un défibrillateur réduisait la mortalité patients à haut risque d'arythmie ventriculaire ($FEVG \leq 35\%$), après un infarctus du myocarde récent (6 à 40 jours). L'objectif primaire était la mortalité toutes causes, et l'objectif secondaire les décès par arythmies.

L'inclusion dans l'étude nécessitait l'existence d'une anomalie de la variabilité sinusale, soit une déviation standard des intervalles RR égale ou inférieure à 70 ms, soit une moyenne des espaces RR de 750 ms ou moins, sur un Holter électrocardiographique réalisé au moins 3 jours après l'épisode aigu. Les patients insuffisants cardiaques en classe IV de la NYHA étaient exclus.

Les DCI implantés étaient des appareils simple chambre.

Il s'agit d'un essai multicentrique randomisé en ouvert.

Les patients ont été randomisés en 2 groupes : 1 groupe défibrillateur et un groupe contrôle. Le protocole mentionnait la nécessité de prescrire une thérapeutique conventionnelle optimale (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, bêta-bloquants, antiagrégants plaquettaires et hypolipémiants).

Le critère d'évaluation primaire était la mortalité globale, et le critère d'évaluation secondaire la mortalité liée à une arythmie cardiaque.

674 patients ont été randomisés : 342 dans le groupe contrôle et 332 dans le groupe DCI, (dont seulement 310 ont accepté ou pu recevoir le défibrillateur). Le délai moyen entre l'infarctus du myocarde qualifiant et la randomisation était de 18 jours dans les 2 groupes. Deux tiers des patients avaient reçu un traitement thrombolytique, une angioplastie ou les deux. La FEVG moyenne des patients inclus était de 28 %.

Les deux groupes recevaient un traitement post-infarctus optimal : dans le groupe défibrillateur et le groupe contrôle, un bêta-bloquant respectivement dans 87 % et 86.5 % des cas, un inhibiteur de l'enzyme de conversion respectivement dans 94.9 % et 94.4 %, un antiagrégant plaquettaire dans 92.2 % et 92.1 % et enfin un hypocholestérolémiant dans 76.8 % contre 79.5 %.

Les résultats ont été analysés en intention de traiter.

Pendant un suivi de 30 ± 13 mois, 120 patients sont décédés : 62 dans le groupe DCI et 58 dans le groupe contrôle. La mortalité est donc plus importante de 8 % dans le groupe DCI mais ce résultat n'est pas significatif ($p = 0.66$). Cette absence de différence entre les deux groupes est retrouvée quels que soient les sous groupes de patients (âge, sexe, diabète, classe de l'insuffisance cardiaque, FEVG, ...). L'analyse en sous groupes n'était pas prévue au protocole.

En revanche, la réduction de 38 % en terme de mortalité par arythmie en faveur du défibrillateur était significative : 12 morts subites dans le groupe DCI contre 29 dans le groupe contrôle ($p = 0.009$). Mais la différence de 75 % pour la mortalité non arythmique, est aussi significative, cette fois en faveur du groupe contrôle : 50 patients ont présenté un décès non arythmique dans le groupe DCI contre 29 dans le groupe contrôle ($p = 0.02$).

On attend habituellement du défibrillateur implantable qu'il diminue la mortalité globale en diminuant la mortalité subite due à une fibrillation ventriculaire sans modifier le taux de mortalité non arythmique. Or, les résultats de DINAMIT suggèrent que le DCI ne réduit pas la mortalité globale chez les patients à haut risque qui ont présenté un infarctus du myocarde récent. Il diminue la fréquence des morts arythmiques (réduction comparable à ce qui est observé dans des

études préalablement publiées) mais ce résultat est contrebalancé par une augmentation de la fréquence des morts de cause non arythmique.

La principale différence entre DINAMIT et MADIT II est la proximité de l'infarctus du myocarde : dans MADIT II, le bénéfice du défibrillateur est indiscutable ; toutefois, dans un sous-groupe de patients avec infarctus du myocarde plus récent, aucun bénéfice du défibrillateur n'était observé. DINAMIT ne remet pas en cause la valeur du défibrillateur prophylactique dans le post-infarctus mais montre que le délai entre l'infarctus du myocarde et l'implantation doit être pris en compte.

Prévention primaire de la mort subite dans les cardiomyopathies dilatées (CMD) non ischémiques

CAT (Cardiomyopathy Trial)¹², a recherché si l'implantation d'un DCI pouvait réduire efficacement la mortalité toutes causes à 1 an chez les patients atteints d'une CMD symptomatique de découverte récente (≤ 9 mois), avec une FEVG ≤ 30 %, insuffisants cardiaques en classe II ou III de la NYHA, mais sans arythmie ventriculaire documentée.

Cette étude reposait sur la base théorique d'une mortalité à 1 an de 30 % dans le groupe contrôle et sur l'hypothèse que l'inclusion de 1348 patients permettrait de montrer un bénéfice en faveur du DCI de 69 % à un an avec une puissance de 80 % et une probabilité de 0.05.

L'analyse montre que les 2 groupes de patients sont comparables, sauf concernant les bradycardies par bloc sinusal ou block atrio-ventriculaire de type Wenckebach, plus importantes dans le groupe contrôle (18,8 % versus 2,1 %). La FEVG moyenne était de $24 \pm 7\%$. Respectivement 65,3 et 34,6 % des patients étaient insuffisants cardiaques en classe II et III de la NYHA.

L'analyse intermédiaire effectuée chez les 104 premiers patients a permis d'observer une mortalité beaucoup plus basse que celle escomptée dans le groupe contrôle. La différence de mortalité entre le groupe DCI et le groupe contrôle n'était pas significative et l'étude a été arrêtée prématurément. Le suivi moyen était de $22,8 \pm 4,3$ mois.

CAT montre à l'évidence que le pronostic à court terme des patients inclus est beaucoup moins sombre que prévu, même si les résultats ne peuvent être appliqués à des patients atteints d'une CMD aux caractéristiques différentes.

L'étude AMIOVIRT (AMIOdarone Versus Implantable cardioverter defibrillator Randomized Trial in patients with non ischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic non sustained VT)¹³ a comparé l'effet de l'amiodarone et du DCI sur la mortalité toutes causes chez des patients atteints d'une CMD non ischémique associée à une TV non soutenue asymptomatique (classe NYHA I à III ; FEVG $\leq 35\%$). Les objectifs secondaires incluaient la survie libre d'arythmie, la qualité de vie et le rapport coût/efficacité.

Le traitement optimal par IEC, bêtabloquant et diurétiques était recommandé.

La mortalité attendue pendant un suivi de deux ans était de 20 % sous amiodarone et de 10 % chez les patients appareillés par un défibrillateur, différence observée avec une puissance de 80 % et un $p < 0.05$ sur 219 patients théoriques.

103 patients avaient été inclus quand l'étude a été arrêtée prématurément devant l'absence de différence en terme de survie entre les deux groupes : 96 contre 88 % à 1 an en faveur du DCI et 90 contre 87 % à 3 ans en faveur de l'amiodarone ($p = 0.8$).

L'étude DEFINITE (DEFibrillators In Non-Ischemic cardiomyopathy Treatment Evaluation)¹⁴ a comparé l'effet de l'implantation à titre prophylactique d'un DCI avec traitement médicamenteux (groupe DCI) et le traitement médicamenteux conventionnel seul (groupe standard) sur la mortalité toutes causes chez des patients insuffisants cardiaques en classe I à III de la NYHA atteints d'une CMD non ischémique, associée à une arythmie ventriculaire documentée (TV non soutenue) et à une FEVG $< 36\%$,

L'objectif secondaire était la mesure du taux de morts subites par arythmie.

Cette étude prospective randomisée était conçue pour avoir une puissance de 85% sur la base théorique d'un taux de mortalité à 2 ans de 15% dans le groupe standard et de 7,5% dans le groupe DCI, avec suivi jusqu'à 68 décès.

Pour ce faire, 458 patients ont été randomisés.

Les caractéristiques des deux groupes étaient similaires et la majorité des patients recevait un bêtabloquant de préférence carvedilol (84.9 %) et un IEC (85.6 %). La fraction d'éjection moyenne

était de 21 %. Chez un patient, un défibrillateur a été explanté et chez un autre, un défibrillateur inactivé.

Les DCI implantés étaient des appareils simple chambre.

La durée du suivi a été de $29 \pm 14,4$ mois.

Concernant l'objectif principal, la mortalité globale n'a pas été réduite de façon significative après implantation d'un défibrillateur avec 28 décès dans le groupe DCI contre 40 dans le groupe standard (réduction de 35 % ; $p = 0.08$; intervalle de confiance 0.4 à 1.06).

Concernant l'objectif secondaire, le nombre de morts subites est significativement réduit de 80 % après implantation d'un DCI avec 3 décès dans le groupe DCI contre 14 dans le groupe standard (IC 0.006 à 0.71, $p = 0.006$).

Insuffisance Cardiaque

L'étude SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial)¹⁶ visait à évaluer l'hypothèse d'une diminution de la mortalité toutes causes après traitement à l'amiodarone ou implantation d'un DCI, chez des patients ayant une insuffisance cardiaque stable, ischémique ou non, en classe II ou III de la NYHA, avec une FEVG $\leq 35\%$ et une prise en charge par un traitement conventionnel optimal.

Cette étude randomisée prospective reposait sur la base théorique d'un taux de décès annuel toutes causes de 10%, avec une puissance de 90% pour détecter une réduction de 25% de la mortalité toutes causes grâce à l'amiodarone ou au DCI.

2521 patients ont été inclus : 847 pour le bras placebo, 845 pour le bras amiodarone et 829 pour le bras DCI.

Les DCI implantés étaient des appareils simple chambre programmés en mode « choc only ».

Les 3 groupes étaient comparables à l'inclusion. La FEVG médiane était égale à 25%, l'insuffisance cardiaque était majoritairement de classe II (70%) de la NYHA.

Le suivi moyen était de 45,5 mois pour les patients survivants, chacun suivi au moins 2 ans.

A 5 ans, aucune baisse de la mortalité chez les patients traités par l'amiodarone par rapport au placebo n'a été mise en évidence : 240 décès (28%) pour le groupe amiodarone versus 244 décès (29%) pour le groupe placebo ($p = 0,53$).

En revanche, il existe une baisse de 23% du risque de décès pour les patients implantés avec un DCI versus placebo ($p = 0,007$) avec 182 décès (22%) pour le groupe DCI.

Les études précédentes n'avaient pas permis de démontrer un bénéfice dans la population des patients insuffisants cardiaques et non ischémiques (bien qu'une tendance positive ait été retrouvée dans DEFINITE), mais l'analyse en blocs dans l'étude SCD HeFT montre que le bénéfice du DCI est similaire chez les patients ischémiques ou non. Cela va dans le même sens que les résultats des études DEFINITE et COMPANION.

Par ailleurs, le bénéfice du DCI est plus important pour les patients ayant une insuffisance cardiaque en classe II de la NYHA avec une réduction absolue du risque de décès de 11,9% à 5 ans alors qu'il n'y a pas de réduction de ce risque pour les patients en classe III de la NYHA.

Enfin, SCD HeFT ne montre pas de sous population nettement favorisée par le DCI, mais le bénéfice semble encore une fois plus important lorsque la FEVG est inférieure à 30%, ce qui est en accord avec les études antérieures.

L'étude COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure)¹⁵ visait à évaluer l'hypothèse d'une diminution du facteur combiné [mortalité et hospitalisations toutes causes] à la date du premier événement, chez des patients insuffisants cardiaques bénéficiant d'un traitement médical optimal, grâce à la resynchronisation ventriculaire seule (CRT-P) ou à la resynchronisation associée à la défibrillation (CRT-D).

Cette étude randomisée prospective était conçue pour détecter une réduction de 25% du facteur combiné [mortalité + hospitalisations toutes causes] sur la base théorique d'un taux annuel de 40% pour le groupe contrôle, avec une puissance de 95% après 3 ans de suivi. L'étude n'était pas construite pour comparer les groupes CRT-P et CRT-D.

Les critères d'inclusion étaient une insuffisance cardiaque en classe III ou IV de la NYHA, ischémique ou non, avec une FEVG $\leq 35\%$, une durée du QRS > 120 ms, absence d'indication conventionnelle de stimulation cardiaque ou de défibrillation.

Les objectifs secondaires étaient la morbidité cardiaque, l'augmentation des performances cardiaques et l'amélioration de la qualité de vie, l'augmentation du taux de survie

1520 patients ont été inclus et randomisés dans les 3 bras selon la répartition 1/2/2 :

- 308 patients dans le groupe contrôle avec traitement médical optimal (groupe I) ;
- 617 patients dans le groupe traitement médical optimal + CRT-P (groupe II) ;
- 595 patients dans le groupe traitement médical optimal CRT-D (groupe III).

Les groupes étaient comparables. Les patients inclus étaient majoritairement en classe III de la NYHA (86 %), avaient une FEVG de 21 % et une durée du QRS de 160 ms).

L'étude a été interrompue prématurément en raison de résultats intermédiaires jugés significatifs. La durée moyenne du suivi était de 11,9 mois pour le groupe I, 16,2 mois pour le groupe II et 15,7 mois pour le groupe III.

A 1 an le critère principal [mortalité + hospitalisations] est amélioré de façon significative par rapport au traitement médical seul : réduction de 19% avec la resynchronisation seule (216 versus 414 évènements ; $p=0,014$) et de 20% avec la resynchronisation associée à la défibrillation (216 versus 390 évènements ; $p=0,010$).

Concernant le critère secondaire, seul le taux de décès toutes causes du groupe CRT-D est abaissé de façon significative par rapport au groupe contrôle avec 12% versus 19% ($p=0,004$).

Cette étude confirme les avantages de la stimulation de resynchronisation ventriculaire observés dans les essais précédents parmi lesquels MUSTIC¹⁷, MIRACLE¹⁸ et CONTAK CD¹⁹. Ce bénéfice a été confirmé par une méta-analyse récente incluant 3216 patients et montrant une réduction de 21 % de la mortalité totale (95 % CI-4 à 24 %) par la resynchronisation ventriculaire en comparaison au contrôle²⁰.

COMPANION présente malheureusement deux limites méthodologiques importantes. Tout d'abord, il n'y a pas de comparaison directe entre les deux modalités d'appareillage (CRT-P et CRT-D) interdisant ainsi toutes conclusions sur l'éventuelle supériorité de l'une par rapport à l'autre. Ensuite, la courte durée du suivi (14 mois en moyenne) limite considérablement la portée clinique des résultats.

L'essentiel des études de prévention primaire dans la mort subite cardiaque est présenté dans le tableau présenté en annexe.

Les indications retenues par la Commission pour l'inscription sur la LPPR sont listées ci-dessous. La subdivision en trois classes et trois niveaux de preuves a été reprise des recommandations françaises*.

Situation clinique	classe	preuve
Arrêt cardiaque par FV ou TV, sans cause aiguë ou réversible	I	A
Patients coronariens sans ou avec symptômes d'insuffisance cardiaque légère ou modérée (classe NYHA II ou III), une FEVG $\leq 30\%$ mesurée au moins 1 mois après un IDM et 3 mois après un geste de revascularisation (chirurgie ou angioplastie)	I	B
TV soutenue spontanée symptomatique sur cardiopathie	I	B
TV soutenue spontanée, mal tolérée, en l'absence d'anomalie cardiaque, pour laquelle un traitement médical ou une ablation ne peut être réalisé ou a échoué	I	B

¹⁷ Cazeau S et al. N Engl J Med 2001 ; 344 : 873-880

¹⁸ Abraham W et al. N Engl J Med 2002 ; 346 : 1845-1853

¹⁹ Higgins SL et al. J Am Coll Cardiol 2003 ; 42 : 1454-1459

²⁰ McAlister FA et al. Ann Intern Med 2004 ; 141 : 381-390

* Subdivision en 3 classes (I, IIa-IIb, III) et 3 niveaux de preuve (A, B, C) selon les définitions américaines

Niveaux de preuves
A : fondé sur des données concordantes de plusieurs études randomisées comprenant un grand nombre de patients
B : fondé sur des données provenant d'un nombre limité d'études randomisées comprenant un faible nombre de patients ou de bons travaux non randomisés ou de registres d'observations
C : fondé sur un consensus des experts consultés
Classes (grades de recommandations)
Classe I : situations dans lesquelles il y a une preuve et/ou un accord général pour dire que le traitement est bénéfique, utile et efficace
Classe II : situations dans lesquelles il y a des éléments contradictoires et/ou des divergences d'opinion sur l'utilité et l'efficacité du traitement
- II a : le poids des preuves est plutôt en faveur de la technique
- II b : le poids des preuves est insuffisant pour avoir une opinion.
Classe III : situations dans lesquelles il y a une preuve et/ou un accord général pour dire que le traitement n'est ni utile ni efficace ou éventuellement nuisible

Syncope de cause inconnue avec TV soutenue ou FV déclenchable, en présence d'une anomalie cardiaque sous-jacente	I	B
Patients coronariens avec dysfonction ventriculaire gauche (FEVG de 31 à 35%) mesurée au moins 1 mois après un IDM et 3 mois après un geste de revascularisation (chirurgie ou angioplastie) avec une arythmie ventriculaire (TV, FV) déclenchable	IIa	B
Patient atteint d'une cardiomyopathie dilatée en apparence primitive avec une FEVG < ou = à 30% et une classe NYHA II ou III	IIa	B
Maladie génétique à haut risque de mort subite par fibrillation ventriculaire sans aucun autre traitement efficace connu	IIa	B
TV soutenue mal tolérée chez un patient en attente de transplantation cardiaque	IIb	C

- Pour les défibrillateurs ventriculaires simple chambre :
 - s'il n'y a pas d'indication conventionnelle de stimulation cardiaque définitive
 - ou s'il y a une indication de stimulation cardiaque définitive monochambre ventriculaire.

De plus, la Commission insiste sur l'importance de considérer les patients individuellement dans leurs situations personnelles, le présent avis n'identifiant que des indications théoriques. Elle adhère complètement à l'avertissement qui précède les recommandations de la Société Française de Cardiologie²¹ : « *Le défibrillateur automatique implantable [...] a 3 singularités qui le distinguent de tout autre traitement cardiovasculaire, en particulier du médicament : 1- il n'a pas d'autre effet thérapeutique que celui sur la mortalité ; 2- il est onéreux et son coût s'ajoute à celui du traitement médicamenteux auquel il ne peut se substituer ; 3- sa iatrogénie reste non négligeable [...] et risque alors d'altérer la qualité de vie... Tous ces éléments doivent être pris en considération devant un patient particulier, avec indication potentielle de défibrillateur. [...] Le médecin doit savoir résister à la pression de l'entourage lorsqu'il juge qu'une indication scientifiquement raisonnable est médicalement discutable.* »

1.1.2 Pour le défibrillateur cardiaque PARADYM VR 8250

- Les experts consultés accordent une confiance suffisante dans le service attendu du dispositif.
- Aucune étude spécifique au défibrillateur PARADYM VR 8250 n'est présentée. Néanmoins, la Commission ne remet pas en cause l'extrapolation des données mentionnées au chapitre précédent, en faveur de PARADYM VR 8250.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Quelles que soient les situations cliniques retenues, le défibrillateur vise à prévenir la mort subite par arythmie ventriculaire maligne ou fibrillation ventriculaire.

Dans ces pathologies, la stratégie thérapeutique est la suivante :

Selon le rapport de l'ANAES²² trois voies thérapeutiques sont actuellement utilisables. Elles sont complémentaires.

- Les traitements pharmacologiques
- L'ablation par cathéter : ses indications sont bien délimitées. Cette technique concerne peu de patients dans l'indication de prévention de la mort subite d'origine cardiaque. Elle est complémentaire des autres traitements antiarythmiques et devrait faire partie des techniques disponibles dans un centre implanteur.
- Les différents types de défibrillateurs cardiaques implantables

En dehors de l'ablation par cathéter dans de rares cas, il n'existe pas d'alternative à l'implantation d'un défibrillateur cardiaque dans la prévention de la mortalité cardiaque par trouble du rythme ventriculaire dans les indications retenues.

²¹ Daubert JC Arch Mal Cœur Vaiss 2006 ; 99 : 93- 94

²² ANAES, Les défibrillateurs cardiovecteurs implantables ventriculaires : actualisation, janvier 2001

Au vu des données fournies, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique aux défibrillateurs dans la prévention de la mortalité cardiaque par trouble du rythme ventriculaire dans les indications retenues.

L'intérêt thérapeutique spécifique de PARADYM VR 8250 ne peut être précisé.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

Selon un rapport de l'ANAES²², *"la mort subite de l'adulte est définie comme un décès inattendu qui survient dans l'heure qui suit l'apparition des premiers symptômes. Sur le plan clinique et étiologique, les troubles du rythme cardiaque sont responsables de la grande majorité des morts subites ; la fibrillation ventriculaire représentant l'anomalie rythmique principalement incriminée (80 % des cas).*

La fibrillation ventriculaire fait habituellement suite à une tachycardie ventriculaire qui s'accélère et se transforme en fibrillation. La maladie coronarienne représente la principale cause de la fibrillation ventriculaire, mais d'autres étiologies sont rencontrées, notamment l'insuffisance cardiaque, les cardiomyopathies (dilatées ou hypertrophiques), la dysplasie arythmogène du ventricule droit, le syndrome de Brugada ou le syndrome du QT long."

Le taux de survie d'une mort subite cardiaque est inférieur à 5 %, lorsque les secours sont appelés, dans la majorité des pays industrialisés²³. D'autre part, les patients qui ont survécu à un premier épisode sont exposés au risque de récurrence : 40 % d'entre eux décèdent dans les deux années suivantes (étude CASCADE)²⁴.

La pathologie concernée met en jeu le pronostic vital du patient.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité en France à l'origine de près de 180 000 décès par an. Vingt millions de personnes sont concernées par les démarches de prévention des maladies cardiovasculaires.

L'arrêt cardiaque extra-hospitalier est de pronostic gravissime. Son taux de survie est inférieur à 5 % et l'on estime à des milliers le nombre de décès annuels. Selon une étude de l'Institut médico-légal de Paris, 70 % des victimes de mort subite sont sans antécédent cardiologique connu. L'arrêt cardiaque survient dans 85 % des cas à domicile et dans 35 % durant le sommeil. La cause du décès est dans 80 % des cas d'origine coronarienne, dans 10 % d'origine myocardiopathique et dans 5 %, valvulaire. Les maladies génétiques représentent un très faible pourcentage étiologique.

2.3 Impact

La mort subite de l'adulte est un problème majeur de santé publique.

Chaque année en France, un grand nombre de décès pourrait être évités, si l'alerte et les premiers gestes de survie étaient entrepris par l'entourage en attendant l'arrivée des secours spécialisés. Tout citoyen devrait pouvoir porter secours avec des gestes simples. Mais quelle que soit la rapidité d'intervention, le pourcentage de patients réanimés restera toujours modeste.

Dès lors, il est apparu capital de tracer une politique de santé publique qui prenne en compte ces réalités et inscrive dans la durée une démarche de prévention adaptée aux constats des cliniciens et des épidémiologistes. C'est le but qui était poursuivi par le Ministère chargé de la santé, dans le plan 2002-2005.

²³ Goldstein S. et al., Circulation 1985 ; 71 : 873-80

²⁴ Maynard C. et al., Am J Cardiol 1993 ; 72 : 1296-300

Pour les DCI, un protocole national (EVADEF) a été réalisé, associant les équipes de 16 centres hospitaliers universitaires. Il visait notamment à déterminer les indications de ces défibrillateurs.

Depuis 2004, sur avis de la CEPP, ces appareils sont inscrits à la LPPR et pris en charge dans les secteurs publics et privés d'hospitalisation, majoritairement dans les indications de prévention secondaire. L'implantation chez des populations insuffisamment sélectionnées représentant un risque sur les plans sécurité sanitaire et financier, un encadrement de la prescription a été mis en place.

L'extension des indications des DCI à la prévention primaire de la mort subite cardiaque renforce la nécessité d'encadrer et de suivre leur utilisation.

Au total, compte tenu de l'absence d'alternative et de la gravité de l'affection, les défibrillateurs cardiaques implantables présentent un intérêt en terme de santé publique.

PARADYM VR 8250 répond à un besoin déjà couvert par d'autres dispositifs de même type.

Au total, le Service Attendu des défibrillateurs en général, est favorable à leur utilisation. Néanmoins, dans le cadre de l'évaluation de ces dispositifs en vue de leur remboursement, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations conditionne leur service attendu à des spécifications techniques minimales et à des conditions de prescription et d'utilisation.

Éléments conditionnant le Service Attendu

■ Conditions générales de prise en charge

Celles retenues à la LPPR pour les défibrillateurs cardiaques implantables (titre III, chapitre 4, section 7).

- Garantie : le délai de garantie débute à la date d'implantation de l'appareil. Le fabricant s'engage à rembourser à l'organisme, qui a supporté l'achat de l'appareil, la valeur d'achat de l'appareil explanté en cas de dysfonctionnement, pendant le délai de garantie, sans préjudice de tout autre recours. On entend par dysfonctionnement de l'appareil tout évènement non lié à des conditions normales d'utilisation de celui-ci. Ne sont pas considérées comme des situations normales notamment les situations où les impédances de sondes sont $< 300 \Omega \pm 1\%$ ou $> 2\,000 \Omega \pm 1\%$, ou lorsque le nombre de mises en charge pour thérapie en plus des reformatages prévus par le constructeur est supérieur à 20. Il existe une présomption normale d'utilisation de l'appareil en faveur de l'organisme qui en demande le remboursement.

- Modalités d'utilisation et de prescription : pas de modification par rapport à la LPPR actuelle, sauf précisions concernant le protocole commun national de suivi (voir conditions de renouvellement).

- Spécifications techniques minimales :

Spécifications communes à tous les défibrillateurs :

- Connecteurs conformes aux normes européennes de connexion en vigueur (pour les boîtiers non conformes aux normes européennes de connexion en vigueur, la prise en charge est limitée aux cas de remplacement de matériel)
- Reconnaissance du trouble du rythme ventriculaire
- Stimulation anti-tachycardique ventriculaire
- Défibrillation ventriculaire
- Caractéristiques générales :
 - Indicateur fin de vie
 - Amplitude ventriculaire programmable
 - Mesure de l'impédance de la sonde de stimulation
 - Détection de l'intégrité du circuit de défibrillation
 - Induction de la FV
- Détection / classification des arythmies :
 - Au moins 2 zones programmables (TV et FV)
 - Sensibilité ventriculaire programmable
 - Confirmation ou analyse en continu pendant la charge
 - Redétection
- Traitement des arythmies ventriculaires :
 - Energie délivrée ≥ 27 J
 - Chocs de cardioversion programmables (zone de TV)
 - Chocs de défibrillation programmables (zone de FV)
 - Stimulation antitachycardique (ATP) programmable
 - Stimulation post-thérapie programmable à pleine énergie
- Fonctions mémoires :
 - 200 événements (intervalles RR)
 - 1 minute d'électrogrammes endocavitaires (EGMs)
- Programmation et suivi :
 - Programmeur
 - Impédance

Spécifications techniques minimales pour un défibrillateur simple chambre :

- Garantie de 5 ans dans les conditions normales d'utilisation
- Longévité théorique $\geq 5,5$ ans dans les conditions suivantes :
 - Amplitude d'impulsion : 2,5 V
 - Durée d'impulsion : 0,5 ms
 - Fréquence de base : 70 min⁻¹
 - 100% de stimulation VVIR avec toutes les fonctions en marche (y compris les EGM et l'asservissement)
 - Impédance de stimulation : $500 \Omega \pm 1\%$
 - 20 mises en charge pour thérapie à énergie maximale (en plus des reformatages prévus par le constructeur)
 - Jusqu'à l'indicateur de remplacement électif (IRE)
- Algorithme de discrimination des arythmies
- Fonctions de base de stimulation :
 - Asservissement de la fréquence
 - Modes de stimulation programmables : VVI, VVIR
 - Capteur d'asservissement de la fréquence à paramètres programmables
 - Fréquence de base programmable
 - Fréquence maximale programmable
 - Amplitude des impulsions programmable
 - Durée des impulsions programmable
 - Sensibilité programmable
 - Période réfractaire programmable ou autoajustable
 - Fonctions mémoires : fonctions statistiques (compteurs et histogrammes)
 - Télémétrie bidirectionnelle

- Conformité du défibrillateur PARADYM VR 8250 aux spécifications techniques minimales :

Le défibrillateur PARADYM VR 8250 répond à toutes les spécifications techniques minimales retenues par la Commission du 07 février 2007.

En conclusion, la Commission d'Évaluation des Produits et Prestations estime que le service attendu par le défibrillateur simple chambre PARADYM VR 8250 est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue par l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

Amélioration du Service attendu

1. Pour tout défibrillateur cardiaque implantable

Amélioration du service rendu dans les indications déjà prises en charge :

Pour mémoire, la Commission s'est prononcée pour une amélioration du service rendu majeure (I) des défibrillateurs par rapport aux traitements pharmacologiques disponibles.

Amélioration du service attendu dans les nouvelles indications :

La comparaison du défibrillateur avec les autres traitements disponibles dans les 3 catégories de situations cliniques

- Post infarctus^{10,11}
- Cardiomyopathies dilatées non ischémiques^{12,13,14}
- Insuffisance cardiaque^{15,16}

met en évidence une réduction de la mortalité avec le DCI.

La Commission s'est prononcée pour une amélioration de service attendu de niveau I des défibrillateurs par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles.

Il n'y a pas d'amélioration du service attendu des différents types d'appareils les uns par rapport aux autres (défibrillateurs ventriculaires simple chambre, double chambre et défibrillateurs à stimulation atrio-biventriculaire), puisqu'ils sont indiqués dans des situations différentes.

2. Pour le défibrillateur PARADYM VR 8250

2.1. Caractéristiques supplémentaires par rapport aux spécifications techniques minimales retenues

PARADYM VR 8250 dispose de fonctions supplémentaires dont la plupart sont proposées sur d'autres défibrillateurs déjà disponibles avec des degrés d'évolution et d'automatisation variables. Certaines de ces caractéristiques pourraient présenter un intérêt clinique, mais les experts regrettent l'absence d'études cliniques spécifiques les concernant.

La longévité calculée du défibrillateur PARADYM VR 8250 est de 7,3 ans entre la mise en service et la fin de vie de l'appareil, dans les conditions des spécifications techniques minimales (page précédente).

2.2. Choix du comparateur

La Commission a décidé de comparer PARADYM VR 8250 aux défibrillateurs cardiaques implantables simple chambre remplissant uniquement les conditions d'inscription définies dans l'avis du 07 février 2007.

La Commission d'Évaluation des Produits et Prestations s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) du défibrillateur PARADYM VR 8250 par rapport aux défibrillateurs simple chambre remplissant uniquement les conditions d'inscription sur la LPPR, définies dans l'avis du 07 février 2007.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

La publication récente des données de la Food and Drug Administration²⁵ sur les effets indésirables liés aux défibrillateurs montre que le taux de remplacement de boîtier pour dysfonctionnement est de 20,7 pour 1 000 aux Etats-Unis. La majorité sont liés à un problème de batterie ou en relation avec un problème électrique.

Néanmoins, une méta-analyse²⁶ à partir de 3 registres montre une diminution de ces dysfonctionnements entre 2002 et 2004, après un pic entre 1998 et 2002.

Ces chiffres sont d'une interprétation délicate²⁷ : le taux de déclaration par les fabricants entraîne une probable sous estimation du nombre d'évènements, et ne sont pris en compte que les dysfonctionnements ayant conduit à une explantation.

Malgré tout, l'attitude à adopter en cas de dysfonctionnement n'est pas univoque, ce que révèle une étude canadienne entreprise entre octobre 2004 et 2005 sur 2915 patients porteurs d'un appareil ayant fait l'objet d'une alerte²⁸. Le taux de remplacement était extrêmement variable d'un centre à l'autre (de 0 à 45%). Sur les 533 patients concernés, 43 ont connu une complication qui a nécessité une réintervention chez 31 d'entre eux et a été cause de décès dans 2 cas.

Ces données, si elles ne remettent pas en cause le service attendu par ces dispositifs, soulignent la nécessité d'un suivi, de l'adhésion des professionnels aux procédures de déclaration en vigueur, et de l'élaboration de recommandations officielles afin de mieux cerner quand il est nécessaire de remplacer le défibrillateur.

L'étude EVADEF (évaluation médico-économique du défibrillateur), établie à la demande du Ministère de la Santé, a pour objectif primaire d'estimer la mortalité totale à 2 ans des patients porteurs d'un DCI. Les objectifs secondaires sont de comparer les survies des patients dans les sous-groupes de pathologies pertinents, de déterminer la qualité de vie et d'estimer les coûts directs des soins chez ces patients à haut risque.

Cette étude comprend le suivi d'une cohorte de 2 425 patients implantés entre juin 2001 et juin 2003, donc avant l'inscription de ces dispositifs à la LPPR.

L'analyse des 2 200 premiers patients montre que les indications prophylactiques ne représentent que 18,3 % du total en moyenne, ce chiffre ayant évolué avec le temps (15,2 % au 1^{er} semestre et 25,5% au quatrième).

Cet échantillon correspond uniquement à des patients implantés dans le secteur hospitalier public, représentant 80% des implantations réalisées en France sur cette période.

Cette étude ne permet pas d'identifier l'ensemble des patients implantés : aucune représentation des centres privés d'hospitalisation, et non exhaustivité des centres publiques.

C'est pourquoi, la Commission renouvelle sa volonté que soit mis en place le suivi exhaustif initialement prévu par l'arrêté du 27 octobre 2004, auquel devront participer tous les centres autorisés par les Agences Régionales d'Hospitalisation (publics et privés) ; et ce d'autant plus qu'elle recommande l'extension de la prise en charge des DCI dans d'avantage d'indications de prévention primaire.

La Commission recommande donc un suivi de toutes les implantations réalisées dans les centres autorisés par les ARH, dont les objectifs sont :

- connaître le nombre d'implantations
- préciser les caractéristiques de l'ensemble des patients implantés, en conditions réelles d'utilisation (étiologie, indications, DM implanté...), et leur adéquation aux recommandations

²⁵ Maisel W. et al. JAMA 2006 ; 295 : 1901-1906

²⁶ Maisel W. et al. JAMA 2006 ; 295 : 1929-1934

²⁷ Wilkoff B. et al. JAMA 2006 ; 295 : 1944-1946

²⁸ Gould P. et al. JAMA 2006 ; 295 : 1907-1911

- préciser les caractéristiques des patients concernés par une explantation (de sonde ou de boîtier), et motif de cette intervention (fin de vie de l'appareil, alerte de matériovigilance ou autre)

Par ailleurs, la mortalité ne pourra pas être un objectif concernant l'ensemble des patients inclus (environ 15 000, et sans doute plus si le registre est maintenu plus de 3 ans).

Néanmoins, le protocole doit permettre de déterminer la mortalité d'un échantillon des patients implantés, afin de permettre éventuellement à partir de cette base de réaliser des études complémentaires.

Recommandations méthodologiques :

La participation des centres implanteurs est rendue obligatoire par l'arrêté du 27 octobre 2004. Afin de rappeler cette obligation, l'envoi final du protocole aux centres autorisés devra s'accompagner d'un courrier des autorités rappelant cette obligation.

Les inclusions devront être pérennes et exhaustives.

Ce protocole doit être commun à tous les fabricants.

Les données devront être accessibles en totalité à la HAS, et pour ce qui les concerne aux implanteurs.

Le protocole devra prévoir une première extraction et analyse des données à 2 ans, de façon à évaluer la population rejointe, et à comparer les indications d'implantations avec les recommandations.

La durée du protocole devra être précisée par le comité scientifique.

Les fabricants devront soumettre à la HAS dans les 6 mois à compter du présent avis, un protocole qui sera analysé par la HAS afin de vérifier s'il répond aux objectifs fixés.

Durée d'inscription proposée : 5 ans

Population cible

Compte tenu des données récentes analysées dans le présent avis et de la progression de l'utilisation de cette technique dans le monde, il est légitime de penser que l'implantation des défibrillateurs sera beaucoup plus importante dans les années à venir, notamment du fait de l'élargissement des indications à la prévention primaire.

Il n'existe pas de données épidémiologiques suffisamment précises et pertinentes pour estimer, le nombre de patients relevant de chacune des indications retenues.

Estimation de la population cible :

Les constructeurs ont proposé une estimation de la population cible basée sur une approche épidémiologique établie sur l'hypothèse implicite que la majorité des patients éligibles au défibrillateur ont une insuffisance cardiaque légère à sévère avec fraction d'éjection ventriculaire gauche basse.

Incidence annuelle de l'insuffisance cardiaque*		2 240/millions d'habitants
dont fraction d'éjection < 40% **	50%	1 120/millions d'habitants
dont NYHA II(52%), III(25%) et IV(3%)*	80%	896 / millions d'habitants
dont comorbidité et espérance de vie réduite (contre-indications) ou FEVG entre 30 et 40%	-42%	- 376 / millions d'habitants
Population cible		520/millions d'habitants

EHQ + Madi-2 calculator ; ** : ADHERE trial; * : Advacent registry (US)*

D'après les experts, il est possible d'estimer à 42% la proportion de patient présentant une contre indication au défibrillateur ou une FEVG entre 30% et 40%.

Cependant, cette estimation présente plusieurs limites :

- elle globalise les indications et ne permet pas de distinguer les situations de prévention primaire et secondaire,
- Il manque des éléments pour justifier l'utilisation de la FEVG ou de la classe NYHA de l'insuffisance cardiaque, comme seuls indicateurs pour toutes les indications retenues. Ces deux critères ne sont pas indépendants.
- l'incidence annuelle de l'insuffisance cardiaque utilisée comme point de départ au calcul ne repose pas sur une publication qui puisse être analysée. Or, d'après le GTNDO (groupe technique national de définition des objectifs) l'incidence de l'insuffisance cardiaque est comprise entre 1 000 et 5 000 par an avec une augmentation nette avec l'âge²⁹,
- la transposabilité à la population française des résultats des études utilisées en référence est discutable,
- enfin, la prise en compte des co-morbidités et de l'espérance de vie varie selon qu'il s'agit de prévention primaire ou secondaire.

La Commission estime la population cible à partir des données et hypothèses suivantes :

- les taux d'implantation issus l'étude de Plummer³⁰ , réalisée en Grande Bretagne, sont extrapolés à la population française, les experts ayant jugé que la population incluse était proche des patients français.
- le pourcentage de patients non implantés du fait de co-morbidités associées est de 30 % en prévention secondaire et de 50 % en prévention primaire (avis des experts consultés).

²⁹ GTNDO, rapport sur l'analyse des connaissances disponibles sur des problèmes de santé sélectionnés, leurs déterminants, et les stratégies en santé publique. Mise à jour 10/06/2003. www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/losp/rapport_integral.pdf

³⁰ Plummer CJ Europace 2005 ; 7 : 266-272

	Taux / millions d'habitants / an
prévention secondaire	
implantation en prévention secondaire selon critères NICE	106,1
patients non implantés en raison de co-morbidités (avis d'experts)	-30%
<i>population cible en prévention secondaire</i>	<i>74,27</i>
prévention primaire	
implantation en prévention primaire (selon les critères NICE 2000 et MADIT2)	398
patients présentant des co-morbidités (non implantés)	-50%
<i>population cible en prévention primaire</i>	<i>199</i>
Population cible	273,27

En conséquence, le taux d'implantation prévisible serait de l'ordre de 273 patients/ millions d'habitants /an.

Toutefois, ce calcul pourrait sous-estimer la population cible, car il ne prend en compte que les critères de l'étude MADIT2 alors que la CEPP a étendu les indications en tenant compte aussi des autres études de prévention primaire.

Estimation de la population rejointe :

Selon les experts consultés, la population cible rejointe d'ici 2 à 3 ans devrait atteindre un taux de 220 par millions d'habitants.

A titre d'information, les taux d'implantation correspondant aux données de ventes dans les autres pays européens pour lesquelles les populations sont considérées, par les experts consultés, comme comparables (en termes de risques et d'indication d'implantation) à la population Française étaient les suivants (source Eucomed) :

- Allemagne : 225 par millions d'habitants en 2005
- Italie : 180 par millions d'habitants en 2005
- Belgique : 120 par millions d'habitants en 2005

Au total :

La population cible tous types de défibrillateurs confondus et remplacements de boîtier inclus, serait comprise entre 200 et 300 par million d'habitants et par an, soit 12 600 à 18 900 patients par an.

Elle est le reflet des besoins de la population française. Cette estimation ne tient pas compte toutefois de la capacité du système de santé français à effectivement proposer une thérapie par défibrillation à l'ensemble des patients qui pourraient en bénéficier.

La population rejointe d'ici 2 à 3 ans serait plutôt, selon les experts, de l'ordre de 220 par million d'habitants et par an soit 13 860 patients par an.

Les chiffres de vente (données SNITEM) en 2005, avant publication des nouvelles recommandations des sociétés savantes, montrent la répartition suivante par type d'appareils : 37 % (1 849 / 5 000) de DCI simple chambre, 32 % (1593) de double chambre et 31 % (1558) de triple chambre.

Ces proportions vont évoluer du fait de l'augmentation du nombre d'implantations en prévention primaire qui devraient atteindre d'ici 3 à 5 ans, 70% du total des implantations réalisées en France.

En se basant sur les études de prévention primaire retenues qui ont été réalisées avec des appareils simple chambre, les experts considèrent que la majorité (60%) des implantations relèveront de l'implantation d'appareils simple chambre.

L'implantation d'un DCI double chambre nécessitant que soit associée une indication conventionnelle de stimulation cardiaque définitive atriale ou double chambre ou que la détection appropriée du trouble du rythme traité par le défibrillateur nécessite une détection double chambre, pourrait représenter 15% du total.

La population justiciable d'un défibrillateur implantable avec stimulation bi-ventriculaire inclut les sujets nécessitant une prévention de la mortalité cardiaque par trouble du rythme ventriculaire et présentant une insuffisance cardiaque manifeste avec des signes de désynchronisation ventriculaire (élargissement des complexes QRS). Les experts estiment que les DCI triple chambre seront implantés dans 25% des cas.

En conclusion, la Commission estime la part des DCI simple chambre, à 60 % environ des implantations, d'ici 3 à 5 ans, lorsque la population cible sera couverte.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Essai (année de publication)	méthode	bras	Objectif primaire	n	Critères d'inclusion	Durée moyenne du suivi (mois)	FEVG moyenne	Différence sur le critère principal
Etudes menées dans le post-infarctus :								
MADIT II 2002	Multicentrique randomisé	DCI vs traitement conventionnel	Mortalité toutes causes	1 232	infarctus datant de moins d'1 mois et FEVG ≤ 30%	20 arrêt prématuré	23%	- 31% (p= 0.016)
DINAMIT 2004	Multicentrique randomisé en ouvert	DCI vs traitement médical optimal	Mortalité toutes causes	674	Infarctus récent (6 à 40 jours), FEVG ≤ 35%, anomalie de la variabilité sinusale	30	28 %	NS
Etudes menées dans les cardiopathies dilatées non ischémiques :								
CAT 2002	Multicentrique randomisé	DCI vs traitement médical conventionnel	Mortalité toutes causes à 1 an	104	CMD non ischémique symptomatique de découverte récente (≤ 9 mois), FEVG ≤ 30%, insuffisance cardiaque NYHA II ou III, sans TV documentée	23 arrêt prématuré	24 %	NS
AMIOVIRT 2003	Multicentrique randomisé	DCI vs amiodarone	Mortalité totale	103	CMD non ischémique, TV non soutenue asymptomatique, insuffisance cardiaque NYHA I à III, FEVG ≤ 35%	24 arrêt prématuré	23 %	NS
DEFINITE 2004	Multicentrique prospectif randomisé	DCI vs traitement médical conventionnel	Mortalité toutes causes	458	FEVG < 36%, insuffisance cardiaque symptomatique, CMD non ischémique, TVNS	29	21 %	NS
Etudes menées dans l'insuffisance cardiaque :								
SCD-HeFT 2005	Multicentrique randomisé	DCI ou amiodarone vs placebo (et traitement conventionnel dans tous les cas)	Mortalité toutes causes	2 521	Insuffisance cardiaque NYHA II ou III, ischémique ou non, FEVG ≤ 35%	45.5 (médiane)	25 % (médiane)	- 23 % (p=0.007)
COMPANION 2004	Multicentrique randomisé	CRT-D ou CRT-P vs contrôle (traitement médical optimal dans tous les cas)	Mortalité toutes causes et hospitalisations toutes causes, à la date du premier évènement	1 520	Insuffisance cardiaque NYHA III ou IV, ischémique ou non, FEVG ≤ 35%, QRS > 120 ms	15,7 (CRT-D) 16,2 (CRT-P) 11,9 (ctrl) arrêt prématuré	21 %	- 20 % avec le CRT-D (p=0.01) - 19 % avec le CRT-P (p=0.014)

CMD = cardiomyopathie dilatée

CRT-D = resynchronisation et défibrillation associée (défibrillateur triple chambre)

CRT-P = resynchronisation (stimulateur triple chambre)

DCI = défibrillateur cardiaque implantable

FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche

TV = tachycardie ventriculaire