



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES
TECHNOLOGIES DE SANTE

AVIS DE LA COMMISSION

29 juin 2010

CONCLUSIONS	
Nom :	CONSULTA CRT-P , stimulateur cardiaque implantable avec stimulation atrio-biventriculaire pour resynchronisation, dit « triple chambre »
Modèles et références retenus :	Modèle C3TR01
Fabricant :	MEDTRONIC (Etats-Unis d'Amérique)
Demandeur :	MEDTRONIC France S.A.S.
Données disponibles :	Plusieurs études et une méta-analyse démontrent l'efficacité (réduction de la mortalité, amélioration de la qualité de vie, fréquence des hospitalisations) de la stimulation atrio-biventriculaire chez les patients en insuffisance cardiaque sévère (classe III-IV de la NYHA), malgré un traitement médical optimal.
Service Attendu (SA)	Suffisant : en raison de - L'intérêt thérapeutique du stimulateur CONSULTA CRT-P pour la resynchronisation cardiaque par stimulation atrio-biventriculaire dans les indications retenues. - L'intérêt en termes de santé publique des stimulateurs cardiaques implantables triple chambre compte tenu de l'absence d'alternative et de la gravité de l'affection.
Indications :	Celles retenues à la LPP pour les stimulateurs cardiaques implantables avec stimulation atrio-biventriculaire pour resynchronisation, dits « triple chambre » (titre III, chapitre 4, section 1, sous section 6) : Resynchronisation cardiaque par stimulation atrio-biventriculaire en cas d'insuffisance cardiaque sévère (classe III-IV de la NYHA), malgré un traitement médical optimal, chez des patients en rythme sinusal, avec complexes QRS>120ms sur l'ECG, fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤ 35% et diamètre télédiastolique ventriculaire gauche > 27 mm / m ² de surface corporelle.
Eléments conditionnant le SA :	- Conditions de prescription et d'utilisation : Celles retenues par la Commission pour les stimulateurs cardiaques implantables avec stimulation atrio-biventriculaire pour resynchronisation, dits « triple chambre » dans l'avis du 14 octobre 2008* (modifications par rapport à celles retenues à la LPP). - Spécifications techniques :
Amélioration du SA :	Absence d'amélioration du service attendu (ASA V) par rapport aux autres stimulateurs triple chambre disposant uniquement des spécifications techniques minimales.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

*http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_814502/avis-general-stimulateurs-cardiaques-implantables-avec-stimulation-atrion-biventriculaire-pour-resynchronisation-dits-triple-chambre

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 / ARS 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 :	Comprise entre 5 000 et 7 500 patients au total.

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

Modèle C3TR01

■ Conditionnement : unitaire

Le conditionnement comporte :

- le dispositif implantable,
- une clé dynamométrique.

■ Applications

La demande d'inscription concerne les indications retenues à la LPP pour les stimulateurs de resynchronisation cardiaque, dit « triple chambre ».

Historique du remboursement

Le stimulateur INSYNC III 8042, antérieur dans la gamme du fabricant, est inscrit à la LPP sous le code 3478854.

Caractéristiques du produit ou de la prestation

■ Marquage CE

DMIA, notification par TÜV Product Service GmbH (n°0123), Allemagne.

■ Description et fonctions assurées

CONSULTA CRT-P est un appareil triple chambre multiprogrammable à fréquence asservie assurant une stimulation atrio-biventriculaire pour resynchronisation cardiaque.

1 modèle est disponible :

Modèle	Dimension l x h x e (mm)	Volume (cm ³)	Longévité (ans)
C3TR01	59x57x6	15	5,9

La longévité est estimée dans les conditions suivantes : 2,5 V – 70 min⁻¹ – 100 % stimulation à fréquence asservie de l'oreillette et des 2 ventricules avec toutes les fonctions en marche – 500 Ω $\pm$ 1 % (jusqu'à indication de remplacement).

Principe :

L'une des caractéristiques de l'insuffisance cardiaque sévère est un défaut de synchronisation entre les deux ventricules qui ne se contractent plus au même rythme. D'où des troubles hémodynamiques et cliniques.

Le principe de la resynchronisation cardiaque consiste à stimuler simultanément les 2 ventricules (et non pas seulement le ventricule droit comme dans la stimulation conventionnelle) afin d'augmenter l'efficacité de la pompe cardiaque.

■ **Acte ou prestation associée**

Les stimulateurs de resynchronisation cardiaque dit « triple chambre » sont implantés sous anesthésie locale dans la région pectorale abordée par une simple incision ; ils sont reliés à trois sondes : deux sondes endocavitaires placées au niveau des cavités cardiaques droites et une sonde de stimulation ventriculaire gauche placée dans le sinus coronaire.

Les modalités d'implantation doivent être conformes à celles de la Société Française de Cardiologie¹.

Le stimulateur CONSULTA CRT-P doit être utilisé avec le programmeur approprié de MEDTRONIC.

CONSULTA CRT-P est compatible avec les sondes du standard IS-1 unipolaire ou bipolaire.

L'acte associé à l'implantation d'un stimulateur est référencé à la Classification commune des actes médicaux (CCAM) : code DELF015.

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 tous les stimulateurs de resynchronisation cardiaque :

Trois grands essais multicentriques publiés (INSYNC², MUSTIC³, MIRACLE⁴) utilisant des appareils triple chambre de première génération ont évalué la resynchronisation ventriculaire.

Le suivi de ces études est limité à 6 mois, voire 1 an.

Ces études concordent sur :

- une amélioration de la qualité de vie,
- une évolution favorable de la classe fonctionnelle (selon la classification de la NYHA).

De plus, l'étude MIRACLE met en évidence une réduction du nombre de jours d'hospitalisation dans le groupe resynchronisation.

Publiée en 2004, l'étude COMPANION⁵ a montré une réduction significative de la morbi-mortalité (critère d'évaluation composite associant mortalité globale et hospitalisations toutes causes confondues) avec un dispositif de resynchronisation ventriculaire.

Méthodologie : étude multicentrique randomisée, prospective, en simple aveugle. L'efficacité de la resynchronisation, associée ou non à la défibrillation, est comparée à celle du traitement médicamenteux optimal. Il n'est procédé à aucune comparaison directe entre les 2 groupes avec resynchronisation.

¹ Arch Mal Cœur 2004 ; 97(7) : 915-919

² Gras D. et al., PACE 1998 ; 21(II) : 2249-2255

³ Cazeau S. et al., N Engl J Med 2001 ; 344 : 873-880

⁴ Abraham W. et al., N Engl J Med 2002 ; 346 : 1845 - 1853

⁵ Bristow MR. et al. N Engl J Med. 2004 ; 350 : 2140-2150.

Critères d'inclusion : insuffisants cardiaques de classe III ou IV NYHA, malgré un traitement médicamenteux optimal, FEVG < 35%, largeur du QRS > 120 ms et intervalle PR > 150 ms, rythme sinusal normal.

Critères de non inclusion : indication de défibrillateur à l'inclusion (remarque : les indications de défibrillateurs correspondant aux critères d'inclusion de l'essai MADIT 2 ^{6*} n'étaient pas exclues) indication de stimulation, arythmie supra-ventriculaire chronique réfractaire au traitement médical, syncope inexpliquée, IDM < 60 jours, HTA non contrôlée, valvulopathie primaire non corrigée chirurgicalement, cardiomyopathie hypertrophique obstructive, cardiopathie ischémique traitée chirurgicalement ou par angioplastie < 60 jours.

Bras	dispositif évalué	N	Critères de jugement	Résultats à 1 an	P (/ contrôle)
Contrôle	-	308	- critère principal composite : mortalité globale et hospitalisations toutes causes confondues - critère secondaire : mortalité globale	68 % 19 %	
Resynchronisation	CONTAK TR 1241	617	- critère principal composite : mortalité globale et hospitalisations toutes causes confondues - critère secondaire : mortalité globale	56 % 15 %	- p = 0,014 - NS
Resynchronisation + défibrillation	CONTAK CD 1823	595	- critère principal composite : mortalité globale et hospitalisations toutes causes confondues - critère secondaire : mortalité globale	56 % 12 %	- p = 0,010 - p = 0,003

NB : tous les patients bénéficiaient d'un traitement médicamenteux optimal de l'insuffisance cardiaque.

Ces études ont fait l'objet d'une méta-analyse⁷ démontrant une réduction statistiquement significative de la mortalité grâce au dispositif de resynchronisation ventriculaire. La resynchronisation permet d'éviter un décès pour 24 patients implantés. Le bénéfice de la resynchronisation sur la mortalité s'exerce dès le 3^{ème} mois d'implantation.

Ces données sont confirmées par les résultats de l'étude CARE-HF⁸ qui montre une réduction significative de la mortalité et de la morbi-mortalité (critère d'évaluation composite associant mortalité globale et hospitalisations pour un événement cardio-vasculaire majeur) avec un dispositif de resynchronisation ventriculaire.

Cette étude contrôlée en ouvert a inclus 813 patients recrutés par 82 centres dans 12 pays européens. Une randomisation 1:1 les a affectés dans deux bras parallèles : un groupe contrôle recevant le seul traitement médical, et un groupe « resynchronisé » (sans défibrillateur).

Après un suivi médian de 29 mois, les résultats confirment les bénéfices déjà connus de la resynchronisation : amélioration des symptômes, diminution du nombre des hospitalisations pour insuffisance cardiaque décompensée (p<0.0001) et montrent pour la première fois une réduction statistiquement significative de la mortalité globale (p=0.002). La resynchronisation cardiaque permet d'éviter 1 décès pour 10 patients traités.

En conclusion, l'intérêt de la resynchronisation ventriculaire a été démontré pour les patients en rythme sinusal avec insuffisance cardiaque sévère (classe III-IV de la NYHA), malgré un traitement médical optimal, avec complexes QRS >120ms sur l'ECG, fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤ 35% et diamètre télédiastolique ventriculaire gauche > 27 mm/m² (indication retenue).

⁶ Moss AJ. et al. N Engl J Med. 2002 ; 346 : 877-883

^{*} L'étude MADIT 2 a été publiée depuis les premiers avis de la Commission concernant les défibrillateurs (en avril 2002), cependant la prise en charge des indications correspondant aux critères d'inclusion de cette étude n'a, à ce jour, pas été demandée par les fabricants. La Société Française de Cardiologie n'a pas publié de recommandation actualisée.

⁷ McAlister FA. et al. Ann Intern Med 2004 ; 141 : 381-390.

⁸ Cleland JG et al. N Engl J Med 2005;352 : 1539-1549

L'analyse des données disponibles ^{2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10} a conduit la Commission à reconnaître un service rendu suffisant pour la stimulation cardiaque triple chambre.

1.1.2 Pour le stimulateur cardiaque CONSULTA CRT-P :

Aucune étude spécifique au stimulateur triple chambre CONSULTA CRT-P n'est présentée. Néanmoins, la Commission ne remet pas en cause l'extrapolation des données mentionnées au chapitre précédent, au bénéfice de CONSULTA CRT-P.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Les mesures hygiéno-diététiques et les médicaments (diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, aldactone, bêtabloquants, digitaliques) constituent le traitement de tous les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque de classe III/IV (selon la classification de la NYHA*). L'implantation d'un stimulateur triple chambre est envisagée pour des patients insuffisamment améliorés malgré un traitement optimal.

En dehors de la greffe cardiaque, il n'existe pas d'alternative à la resynchronisation cardiaque dans l'indication retenue.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

Les premières manifestations de l'insuffisance cardiaque chronique sont une limitation de la tolérance à l'effort, puis apparaissent dyspnée et fatigue, pour des efforts de moins en moins importants¹¹.

Cependant, dans l'insuffisance cardiaque évoluée, l'évaluation du pronostic du patient nécessite une classification du risque qui fait appel aux paramètres cliniques (âge, cardiopathie ischémique ou non, fréquence cardiaque, classe NYHA...), mais aussi para-cliniques (critères échographiques, consommation maximale d'oxygène [VO₂ max], taux de *natriuretic peptide type B*).

D'autres facteurs, comme l'utilisation ou non de bêta-bloquant ou le moment de leur examen, influencent la valeur pronostique de ces paramètres.

La survie à long terme est mauvaise^{12, 13} : elle est comprise entre 50 et 90 % à 1 an, et entre 25 et 75 % à 5 ans en fonction de la sévérité de l'atteinte. Le risque de mort subite cardiaque est 6 à 9 fois supérieur chez les patients en insuffisance cardiaque que dans la population générale.

Au total, l'insuffisance cardiaque chronique évoluée est une pathologie grave et handicapante, engageant le pronostic vital.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

En Europe, la prévalence de l'insuffisance cardiaque dans la population générale est estimée entre 0,4 % et 2%¹⁴. Elle varie avec l'âge : 5 % entre 70 et 79 ans et 10 % après 80 ans. L'âge moyen de survenue de l'IC est de 74 ans.

⁹ NICE, mai 2007 www.nice.org.uk

¹⁰ Vardas PE et al. Euro Heart J 2007 ; 28 (18) : 2256 - 2295

¹¹ Jondeau G et al Arch Mal Cœur Vaiss 2006 ; 99 (25) : 3 - 79

¹² Clegg AJ et al. Health Technol Assess 2005 ; 9 (45)

¹³ Medical Advisory Secretariat Toronto, Ministry of Health and Long-Term Care

¹⁴ Nieminen MS et al. Eur Heart J 2005 on line

La prévalence de l'insuffisance cardiaque s'est accrue durant les deux dernières décennies. Elle devrait continuer à augmenter en raison de l'allongement de la durée de vie des patients ayant une pathologie coronaire et du vieillissement de la population¹⁵.

Des registres américains et européens publiés entre 2001 et 2005 fournissent des données d'incidence de l'insuffisance cardiaque. Les taux annuels sont compris entre 2,4 et 4,4 pour 1000 hommes et entre 1,7 et 4,2 pour 1000 femmes¹⁶.

En France, l'étude EPICAL publiée en 1998 décrit l'épidémiologie des patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque en région Lorraine. A partir des 499 patients atteints inclus (composé majoritairement d'hommes et ayant un âge moyen de 64,4 ans), l'incidence annuelle de l'insuffisance cardiaque a été estimée à 225 cas par million d'habitants¹⁷.

2.3 Impact

CONSULTA CRT-P répond à un besoin déjà couvert par d'autres dispositifs de même type.

Le dossier du fabricant ne comporte aucune donnée objective permettant d'évaluer l'impact sur santé publique du stimulateur CONSULTA CRT-P.

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

Néanmoins, dans le cadre de l'évaluation de ces dispositifs en vue de leur remboursement, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé conditionne leur service attendu à des spécifications techniques minimales et à des conditions de prescription et d'utilisation.

¹⁵ CEDIT Paris AP-HP 2007 (à paraître)

¹⁶ Mabazza A. Paris Springer 2006

¹⁷ Zannad F et al. J Am Coll Cardiol 1999 ; 33 (3) : 734 - 742

Éléments conditionnant le Service Attendu

- **Modalités d'utilisation et de prescription :**

Celles retenues par la Commission pour les stimulateurs cardiaques implantables triple chambre (avis du 14 octobre 2008)

- **Spécifications techniques minimales**

Celles retenues par la Commission pour les stimulateurs cardiaques implantables triple chambre (avis du 14 octobre 2008)

- Conformité du stimulateur triple chambre CONSULTA CRT-P aux spécifications techniques minimales :

Le stimulateur CONSULTA CRT-P répond à toutes les spécifications techniques minimales retenues par la Commission (avis du 14 octobre 2008).

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le service attendu par le stimulateur triple chambre CONSULTA CRT-P 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 stimulateur cardiaque implantable triple chambre

La Commission s'est prononcée pour une amélioration de service attendu de niveau I des stimulateurs triple chambre en l'absence d'alternative thérapeutique disponible.

2. Pour le stimulateur CONSULTA CRT-P

2.1. Caractéristiques supplémentaires par rapport aux spécifications techniques minimales retenues

CONSULTA CRT-P dispose de fonctions supplémentaires dont la plupart sont proposées sur d'autres stimulateurs 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.

La longévité calculée du stimulateur cardiaque triple chambre CONSULTA CRT-P est de 5,9 ans pour le modèle C3TR01, 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 CONSULTA CRT-P aux stimulateurs cardiaques implantables triple chambre remplissant uniquement les spécifications techniques minimales.

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) du stimulateur triple chambre CONSULTA CRT-P par rapport aux dispositifs remplissant uniquement les spécifications techniques minimales.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

La Commission renouvelle sa volonté que soit réalisé le suivi exhaustif¹⁸ des implantations pratiqués dans les centres (publics et privés) autorisés par les Agences Régionales d'Hospitalisation / Agences Régionales de Santé, selon les conditions décrites dans l'avis du 14/11/2007 sur les stimulateurs cardiaques triple chambre.

Durée d'inscription proposée :

5 ans

¹⁸ Initialement prévu par l'arrêté du 27 octobre 2004

Population cible

On estime à 500 000 le nombre de patients insuffisants cardiaques en France. 10% de ces patients répondent aux critères de symptomatologie (classe III-IV de la NYHA) les rendant éligibles à un traitement par resynchronisation cardiaque. La proportion d'entre eux ayant un asynchronisme de contraction nécessitant une resynchronisation n'est pas connue précisément mais est estimée entre 10 et 15%.

La population cible estimée est comprise entre **5 000 et 7 500 patients au total**.