

Avis de la Commission

21 juillet 2004

Dispositif : **CONTAK RENEWAL 4**, défibrillateur cardiaque automatique implantable avec stimulation atrio-biventriculaire pour resynchronisation, dit " triple chambre "

Modèles : H190 et H195, en fonction du standard de connexion

Conditionnement : unitaire

Fabricant : GUIDANT Corporation Cardiac Rythm Management (Etats-Unis d'Amérique)

Demandeur : GUIDANT France

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
--

Secrétariat de la Commission : afssaps

I - Caractéristiques du produit et de la prestation

Marquage CE

Dispositif médical implantable actif (DMIA), notification par BSI (0086), Royaume-Uni.

Applications

La demande de remboursement concerne les indications retenues par la Commission d'évaluation des produits et prestations (CEPP) pour les défibrillateurs implantables ET les stimulateurs de resynchronisation.

En revanche, dans le manuel d'utilisation, les indications précisées sont :

« patients dont la condition correspond à l'une des situations suivantes :

- patients présentant de l'arythmie ventriculaire inducible et/ou spontanée mortelle et ceux à haut risque de développer de telles arythmies. De plus, ces appareils sont également indiqués en traitement préventif chez les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde et fraction d'éjection (FE) inférieure ou égale à 30%.

ET / OU

- les patients souffrant d'insuffisance cardiaque moyenne à grave (NYHA classes III/IV) y compris le dysfonctionnement ventriculaire gauche (FE inférieure ou égale à 35%) et la durée du QRS supérieure ou égale à 120 ms et qui restent symptomatiques en dépit d'un traitement médicamenteux optimal, stable pour insuffisance cardiaque. »

Fonctions assurées

CONTAK RENEWAL 4 possède les fonctions d'un défibrillateur double chambre et celles d'un stimulateur pour resynchronisation.

Les défibrillateurs sont capables de stimuler le ventricule droit comme un stimulateur. Leur rôle essentiel est cependant autre. Ils ont comme capacité celle de délivrer un choc électrique d'une énergie qui peut atteindre 40 joules et ainsi rétablir le rythme sinusal d'un sujet en fibrillation ou tachycardie ventriculaire. Parfois, notamment en cas de tachycardie ventriculaire, le défibrillateur peut intervenir sans délivrer de choc électrique, uniquement en faisant intervenir sa fonction de stimulation rapide.

* Classification de la dyspnée par la New York Heart Association (NYHA)

I	Dyspnée pour des efforts importants inhabituels : le patient n'a aucune gêne dans la vie courante.
II	Dyspnée pour des efforts importants habituels tels que marche rapide ou en côte, montée des escaliers (> 2 étages).
III	Dyspnée pour des efforts peu intenses de la vie courante tels que marche normale en terrain plat, montée des escaliers (= 2 étages).
IV	Dyspnée permanente de repos.

Le défibrillateur peut assurer trois types de traitement :

- **stimulation anti-bradycardique** : stimulation à une fréquence physiologique, lorsque le défibrillateur détecte un rythme anormalement lent. Le défibrillateur délivre des impulsions électriques périodiques, brèves et de faible amplitude, non ressenties par le patient, comme un stimulateur.
- **stimulation anti-tachycardique** : série d'impulsions électriques de fréquence élevée délivrée par le défibrillateur, permettant le plus souvent d'interrompre une tachycardie et de rétablir un rythme sinusal normal de manière indolore.
- **traitement par choc électrique** : en cas de fibrillation ventriculaire, délivrance d'un choc de défibrillation (impulsion électrique de haute énergie, délivrée en quelques millisecondes).

Par ailleurs, CONTAK RENEWAL 4 possède aussi les fonctions d'un stimulateur cardiaque implantable avec stimulation atrio-biventriculaire pour resynchronisation, dit « triple chambre ».

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.

Modalités d'utilisation

Ces modalités sont conformes à celles de la Société Française de Cardiologie¹.

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 ou deux sondes endocavitaires dont les extrémités sont placées au niveau du ventricule droit et éventuellement de l'oreillette droite (défibrillateurs double chambre).

L'acte chirurgical consiste à :

- mettre en place par la veine céphalique ou sous-clavière une sonde endocavitaire de défibrillation dans les cavités ventriculaires droites,
- créer une loge pectorale, sous cutanée ou sous aponévrotique, parfois sous musculaire, dans laquelle le boîtier sera enfoui.

Un défibrillateur doit faire l'objet d'une mesure per-opératoire des seuils de stimulation, des électrogrammes endocavitaires, des impédances de sondes, et éventuellement des impédances de chocs infra-liminaires.

Tout défibrillateur implanté doit faire l'objet d'une procédure d'évaluation péri-opératoire. Pour les tests, le cardiologue peut demander l'aide technique d'un ingénieur biomédical expérimenté et spécialement formé par le constructeur du dispositif implanté.

S'agissant de CONTAK RENEWAL 4 outre les deux sondes endocavitaires usuelles pour un défibrillateur double chambre, une sonde supplémentaire est introduite dans le sinus coronaire afin de délivrer une stimulation bi-ventriculaire.

Le défibrillateur CONTAK RENEWAL 4 doit être utilisé avec le LOGICIEL CONSULT (modèle 2845) et le système de programmation ZOOM (comportant le programmeur/enregistreur/moniteur modèle 2920).

Les connecteurs de sondes sont compatibles au standard IS-1 / DF-1 pour les sondes de stimulation ventriculaire droite et pour la sonde de défibrillation.

¹ Recommandations sur l'implantation et la surveillance des défibrillateurs automatiques implantables juillet 2004 : www.cardio-sfc.org

Pour la sonde ventriculaire gauche, le standard de connexion diffère selon le modèle considéré :

- H190 : norme internationale IS-1
- H195 : connecteur exclusif GUIDANT LV-1.

Durée de vie du dispositif

La longévité du défibrillateur CONTAK RENEWAL 4 est estimée à 5 ans entre la mise en service et la fin de vie de l'appareil (EOL) dans les conditions suivantes : 1 choc pleine énergie / trimestre, stimulation 3,5 V à 0,5 ms, 500 Ω et 100 % stimulation.

II – Service rendu

1 Caractère de gravité

Les défibrillateurs cardiaques implantables sont indiqués dans la prévention de la mortalité cardiaque par trouble du rythme ventriculaire dans les indications reconnues par la Société Française de Cardiologie.

Selon un rapport de l'ANAES², *"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 industrialisés³. 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 suivantes⁴ (étude CASCADE).

La qualité de vie des patients souffrant de tachycardie ventriculaire est altérée par les récurrences de tachycardie qui nécessitent des hospitalisations répétées.

La fonction de stimulation atrio-biventriculaire du CONTAK RENEWAL 4 focalise ses indications sur les sujets souffrant d'insuffisance cardiaque sévère.

Les symptômes de l'insuffisance cardiaque peuvent survenir parfois brutalement mais le plus souvent, l'évolution est progressive par poussées, les premières manifestations étant une limitation de la tolérance à l'effort, puis apparaissent dyspnée, pour des efforts de moins en moins importants, et fatigue.

L'âge moyen de survenue de l'insuffisance cardiaque est de 73,5 ans.

La survie à long terme est habituellement mauvaise : 50% à 5 ans pour l'insuffisance cardiaque tout venant.

Les pathologies concernées mettent en jeu le pronostic vital du patient et altèrent sa qualité de vie de façon importante.

² ANAES, Les défibrillateurs cardioverters implantables ventriculaires : actualisation, janvier 2001

³ Goldstein S. et al., Circulation 1985 ; 71 : 873-80

⁴ Maynard C. et al., Am J Cardiol 1993 ; 72 : 1296-300

2 Rapport performances/risques

Performances

L'analyse des données disponibles a conduit la Commission à reconnaître un service rendu suffisant pour la défibrillation d'une part^{5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13} et pour la resynchronisation par stimulation atrio-biventriculaire d'autre part^{14, 15, 16}.

La Commission a donné un avis favorable à l'inscription du défibrillateur VENTAK PRIZM II (avis du 09 octobre 2002) et du stimulateur triple chambre CONTAK RENEWAL TR2 (avis du 21 juillet 2004) qui sont associés dans le CONTAK RENEWAL 4.

Actuellement, la CEPP retient pour chaque type de dispositif les indications suivantes :

Les défibrillateurs cardiaques implantables

Prévention de la mortalité cardiaque par trouble du rythme ventriculaire dans les indications reconnues par la Société Française de Cardiologie, à savoir :

- Antécédents d'arrêt cardiaque par fibrillation ventriculaire ou tachycardie ventriculaire sans cause aiguë ou réversible
- Tachycardie ventriculaire non soutenue avec séquelle d'infarctus et fraction d'éjection ventriculaire gauche $\geq 35\%$ et tachycardie ventriculaire déclenchable sous traitement médical
- Tachycardie ventriculaire soutenue spontanée symptomatique sur cardiopathie avec altération de la fonction contractile
- Maladie génétique à haut risque de mort subite par fibrillation ventriculaire sans aucun traitement efficace connu
- Syncope(s) de cause inconnue avec tachycardie ventriculaire soutenue ou fibrillation ventriculaire déclenchable
- Tachycardie ventriculaire soutenue mal tolérée chez un patient en attente de transplantation cardiaque.

Les stimulateurs cardiaques implantables avec stimulation atrio-biventriculaire pour resynchronisation, dit « triple chambre »

Patients nécessitant une 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 >120 ms sur l'ECG, fraction d'éjection ventriculaire gauche $\geq 35\%$ et diamètre télédiastolique ventriculaire gauche > 27 mm / m² de surface corporelle.

La place de l'échocardiographie dans la sélection des patients n'étant, à ce jour, pas clairement définie, la Commission n'a pu retenir aucun critère s'y rapportant.

⁵ Wever EF et al. Circulation 1995 ; 91 : 2195-2203

⁶ AVID investigators. N Engl J Med 1997 ; 337 : 1576-1583

⁷ Connolly S.J. et al. Circulation 2000 ; 101 : 1297-1302

⁸ Kuck K.H. et al. Circulation 2000 ; 102 : 748-754

⁹ Connolly S.J. et al. Eur Heart J 2000 ; 21 : 2071 - 8

¹⁰ Moss A.J. et al. N Engl J Med 1996 ; 335 : 1933-1940

¹¹ Buxton A.E. et al. N Engl J Med 1999 ; 341 : 1882-1890

¹² Bigger T. for the CABG-Patch trial investigators N Engl J Med 1997 ; 337 : 1569-1575

¹³ Valenti R. et al. Eur Heart J 1996 ; 17 : 1565 - 71

¹⁴ Gras D. et al., PACE 1998 ; 21(II) : 2249-2255

¹⁵ Cazeau S. et al., N Engl J Med 2001 ; 344 : 873-880

¹⁶ Abraham W. et al., N Engl J Med 2002 ; 346 : 1845 - 1853

Les défibrillateurs cardiaques automatiques implantables avec stimulation atrio-biventriculaire pour resynchronisation, dit " triple chambre "

Etudes non spécifiques au CONTAK RENEWAL 4:

Etude VENTAK CHF / CONTAK CD¹⁷

Etude randomisée, contrôlée, évaluant l'intérêt de la resynchronisation cardiaque associée à la défibrillation :

Bras	Dispositif testé	Critères d'inclusion	N	Critères de jugement	Résultats à 3 mois	p (/ contrôle)
Contrôle = Défibrillation seule	VENTAK CHF ou CONTAK CD	Indication de défibrillation et insuffisance cardiaque : NYHA II, III ou IV	113	mortalité globale	8,8 %	
Défibrillation et Resynchronisation	VENTAK CHF ou CONTAK CD	QRS > 120 ms FEVG 35 %	109	mortalité globale	4,6 %	NS

NYHA : classification de la dyspnée par la New York Heart Association ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche

Par rapport à la défibrillation cardiaque seule, la resynchronisation ventriculaire associée à la défibrillation procure à 3 mois une réduction de mortalité absolue de 4,2%. Cette réduction n'est cependant pas statistiquement significative.

Etude MIRACLE ICD¹⁸.

Essais	Méthodologie	Dispositif testé	N	Critères d'inclusion	Critères de jugement	Résultats
MIRACLE ICD	randomisée, contrôlée, double aveugle.	INSYNC ICD 7272	369	indication de défibrillation et insuffisance cardiaque : NYHA III ou IV QRS 130 ms FEVG 35 % DTVG 55 mm	Distance parcourue au test de 6 min Score de qualité de vie Score NYHA	Sans effet Amélioré Amélioré

DTVG : diamètre télédiastolique ventriculaire gauche

Chez les insuffisants cardiaques au stade avancé, la resynchronisation ventriculaire associée à la défibrillation cardiaque permet d'améliorer significativement certains symptômes associés à la maladie, au travers des critères de jugement.

¹⁷ Lozano I. et al. PACE 2000 ; 23 (II) : 1711-1712

¹⁸ Young JB. et al. JAMA 2003 ; 289 : 2685 – 2694

Méta-analyse de Bradley¹⁹ :

Quatre principaux essais multicentriques publiés^{15, 16, 20, 21} ont évalué la resynchronisation ventriculaire associée ou non à la défibrillation. Ils concernent des appareils triple chambre de première génération.

Essais	Méthodologie	Dispositif testé	N	Critères d'inclusion	Critères de jugement	Résultats
MUSTIC	randomisée contrôlée simple aveugle	CHORUM 7336 INSYNC 8040	48	NYHA III QRS > 150 ms FEVG < 35 %	Distance parcourue au test de 6 min Score de qualité de vie Consommation d'oxygène myocardique	Augmentée Amélioré Augmentée
MIRACLE	Randomisée contrôlée double aveugle	INSYNC 8 040	453	NYHA III ou IV QRS > 130 ms FEVG < 35 %	Distance parcourue au test de 6 min Score de qualité de vie Score NYHA FEVG Hospitalisation	Augmentée Amélioré Amélioré Augmentée Diminué
CONTAK CD	Randomisée contrôlée double aveugle	CONTAK CRT-D 1823	490	indication de défibrillation et insuffisance cardiaque : QRS 120 ms FEVG 35 %	Distance parcourue au test de 6 min Score de qualité de vie Score NYHA Consommation d'oxygène myocardique Progression de l'insuffisance cardiaque	Augmentée Sans effet Sans effet Amélioré Sans effet
INSYNC ICD	Prospective observationnelle Non comparative	INSYNC ICD 7272	84	indication de défibrillation et insuffisance cardiaque : QRS > 130 ms FEVG < 35 % DTVG > 55 mm	Distance parcourue au test de 6 min Score de qualité de vie Score NYHA diamètre télédiastolique VG diamètre télésystolique VG FEVG	Augmentée Amélioré Amélioré Amélioré Amélioré Augmentée

NB : dans chacun de ces 4 essais, tous les patients bénéficiaient d'un traitement médical optimal de l'insuffisance cardiaque.

Aucune de ces études ne montre une réduction statistiquement significative de la mortalité. Néanmoins, la méta-analyse montre que le bénéfice de la resynchronisation cardiaque se traduit également par une réduction significative de la mortalité liée à la progression de l'insuffisance cardiaque.

Etude COMPANION²²

Publiée en 2004, l'étude COMPANION 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.

Critères d'inclusion : insuffisants cardiaque 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 défibrillateur correspondant aux critères d'inclusion de l'essai MADIT 2^{23,*} n'étaient pas exclues),

¹⁹ Bradley DJ. Et al. JAMA 2003 ; 289 : 730 – 740

²⁰ CONTAK CD CRT-D system report 2002. Site Web FDA : www.fda.gov.

²¹ Kühlkamp V. et al. J Am Coll Cardiol 2002 ; 39 : 790 –797

²² Bristow MR. et al. N Engl J Med. 2004 ; 350 : 2140-2150.

²³ 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 au 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.

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	68 %	
			critère secondaire : mortalité globale	19 %	
Resynchronisation	CONTAK TR 1241	617	critère principal composite : mortalité globale et hospitalisations toutes causes confondues	56 %	p = 0,014
			critère secondaire : mortalité globale	15 %	NS
Resynchronisation + défibrillation	CONTAK CD 1823	595	critère principal composite : mortalité globale et hospitalisations toutes causes confondues	56 %	p = 0,010
			critère secondaire : mortalité globale	12 %	p = 0,003

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

L'étude COMPANION n'apporte pas d'élément contributif dans le cadre des indications actuellement revendiquées par le fabricant pour son dispositif.

Risques

Les données concernant les risques liés à l'implantation d'un défibrillateur cardiaque ont déjà été évalués par la Commission^{2, 24, 25}. Il en est de même des risques liés à l'utilisation d'un système de resynchronisation ventriculaire^{14, 15, 16}.

Au total, ces données mettent en évidence un risque lié à la pose de tout défibrillateur, et accru du fait de la pose de la sonde ventriculaire gauche.

Etude spécifique au CONTAK RENEWAL 4 : aucune

Les études VENTAK CHF/CONTAK CD et COMPANION n'ont pas été réalisées avec le stimulateur CONTAK RENEWAL 4 mais avec son prédécesseur dans la gamme du fabricant, non évalué par la CEPP. Les modifications apportées ne remettent pas en cause, d'après les experts, le rapport performances/risques de l'appareil. L'extrapolation des résultats de ces études au CONTAK RENEWAL 4 n'est pas remise en cause par la Commission.

Par ailleurs, le CONTAK RENEWAL 4 n'a fait l'objet d'aucune déclaration de matériovigilance, sur les 233 appareils vendus dans le monde, depuis sa commercialisation en août 2003.

Au total, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations (CEPP) considère le rapport performances/risques de CONTAK RENEWAL 4 comme favorable à son utilisation, mais avec un encadrement de sa prescription et de son utilisation.

²⁴ Frank R et al. Ann Cardiol Angéiol 2000 ; 49 : 238-244

²⁵ ANAES, Les défibrillateurs cardiaques implantables, juillet 1997

3 Exposé des alternatives thérapeutiques

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.

En dehors de la greffe cardiaque, il n'existe pas d'alternative à la resynchronisation cardiaque chez les patients en insuffisance cardiaque sévère (classe III ou IV de la classification NYHA) et non améliorés malgré un traitement médical optimal.

La Commission ne dispose pas, à ce jour, de données suffisantes définissant clairement la place dans la stratégie thérapeutique des défibrillateurs cardiaques automatiques implantables avec stimulation atrio-biventriculaire pour resynchronisation, dit " triple chambre " .

Les experts recommandent de retenir l'indication croisée de l'insuffisance cardiaque nécessitant une stimulation atrio-biventriculaire, et de la défibrillation dans la prévention de la mort subite d'origine rythmique (dans les situations retenues par la Société Française de Cardiologie).

4 Intérêt pour la santé publique

La mort subite de l'adulte est un problème majeur de santé publique. Quelle que soit la rapidité d'intervention, le pourcentage de patients réanimés restera toujours modeste.

Par ailleurs, d'après les données de 2002 du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), 166 000 hospitalisations sont recensées par an pour insuffisance cardiaque. Les données fournies semblent mettre en évidence une réduction du nombre des hospitalisations pour ce motif après resynchronisation cardiaque¹⁶.

Dans les conditions d'indication retenues, compte tenu de l'absence d'alternative et de la gravité de l'affection, ainsi que d'une réduction du recours à l'hospitalisation, les défibrillateurs cardiaques automatiques implantables avec stimulation atrio-biventriculaire pour resynchronisation, dit " triple chambre " présentent un intérêt en terme de santé publique.

En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le service rendu par le défibrillateur cardiaque automatique implantable avec stimulation atrio-biventriculaire pour resynchronisation, dit " triple chambre " CONTAK RENEWAL 4 est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.

III – Éléments conditionnant le service rendu

■ Indications thérapeutiques pour lesquelles la Commission estime l'inscription fondée

CONTAK RENEWAL 4 est indiqué en prévention de la mortalité cardiaque par trouble du rythme ventriculaire dans les indications reconnues par la Société Française de Cardiologie, à savoir :

- Antécédents d'arrêt cardiaque par fibrillation ventriculaire ou tachycardie ventriculaire sans cause aiguë ou réversible
- Tachycardie ventriculaire non soutenue avec séquelle d'infarctus et fraction d'éjection ventriculaire gauche $\geq 35\%$ et tachycardie ventriculaire déclenchable sous traitement médical
- Tachycardie ventriculaire soutenue spontanée symptomatique sur cardiopathie avec altération de la fonction contractile
- Maladie génétique à haut risque de mort subite par fibrillation ventriculaire sans aucun traitement efficace connu
- Syncope(s) de cause inconnue avec tachycardie ventriculaire soutenue ou fibrillation ventriculaire déclenchable
- Tachycardie ventriculaire soutenue mal tolérée chez un patient en attente de transplantation cardiaque,

chez les patients nécessitant une 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 >120 ms sur l'ECG, fraction d'éjection ventriculaire gauche $\geq 35\%$ et diamètre télédiastolique ventriculaire gauche > 27 mm / m² de surface corporelle.

La place de l'échocardiographie dans la sélection des patients n'étant, à ce jour, pas clairement définie, la Commission n'a pu retenir aucun critère s'y rapportant.

■ Spécifications techniques

Pour être pris en charge le défibrillateur cardiaque doit être garanti par le fabricant pendant quatre années. Le fabricant doit s'engager à rembourser à l'organisme de prise en charge la valeur d'achat du stimulateur implanté en cas de dysfonctionnement de l'appareil.

■ Documents d'information

La Commission demande que les documents d'information distinguent clairement les indications prises en charge dans le cadre de la liste des produits et prestations remboursables de l'ensemble des indications mentionnées par le fabricant dans la notice du produit.

■ Modalités de prescription et d'utilisation

Les recommandations sont conformes à celles de la Société Française de Cardiologie (SFC) pour les défibrillateurs cardiaques "classiques"²⁶ actualisées¹, auxquelles s'ajoutent des spécificités liées aux difficultés particulières de la technique de resynchronisation cardiaque en termes d'indication, d'implantation, de réglage des appareils et de suivi des patients.

1) Formation du médecin implanteur de défibrillateurs cardiaques :

Cette formation doit associer :

- Docteur en Médecine, spécialiste qualifié en Cardiologie.

²⁶ Arch Mal Cœur 1999 ; 92(2) : 243-250

- Compétence reconnue en électrophysiologie diagnostique et interventionnelle, et en stimulation cardiaque (l'obtention des diplômes inter-universitaires de rythmologie et de stimulation cardiaque est recommandée, à défaut équivalence à ces diplômes reconnue par l'université).
- Formation spécifique à l'usage des défibrillateurs cardiaques implantables selon les recommandations de la SFC (expérience de 2 ans d'implantations de stimulateurs cardiaques en tant que premier opérateur, puis participation à 30 interventions sur défibrillateurs cardiaques implantables comme opérateur dans un centre formateur²⁷).
- La connaissance de la technique de resynchronisation cardiaque, en particulier pour l'implantation des sondes de stimulation ventriculaire gauche.

Pose de l'indication d'implanter un défibrillateur cardiaque :

L'indication d'implantation doit être posée par 2 cardiologues, dont l'un au moins a une formation et une expérience telles que décrites au § 1. Ce dernier doit en outre entretenir cette compétence en exerçant dans un centre tel que défini aux § 3 à 7.

3) Personnel médical et paramédical :

- L'équipe est dirigée par un cardiologue ayant satisfait aux critères de formation (cf § 1), et comporte plusieurs médecins satisfaisant aux mêmes critères.
- Le personnel habituel de la salle d'implantation (cf § 4) et un(e) infirmier(ère) diplômé(e) d'Etat ayant reçu une formation spécifique d'un mois au minimum dans un centre formateur²⁷, obligatoirement présente en cours d'intervention.

4) Environnement technologique :

- Salle d'implantation : salle d'opération ou salle d'électrophysiologie disposant des caractéristiques d'asepsie et de sécurité d'un bloc opératoire.
- Equipement radiologique : amplificateur de brillance disposant d'un champ compris entre 18 et 23 cm, avec arceau mobile permettant de pratiquer des vues obliques ; table avec plateau mobile.
- Possibilité de réaliser des angiographies sélectives du sinus coronaire et de mémoriser les images.
- Enregistreur multipiste possédant les spécifications suivantes, ou une technologie plus évoluée :
 - 6 voies dont 3 sont réservées à l'enregistrement de l'ECG de surface, les 3 autres étant munies de filtres passe-haut et passe-bas adaptés.
 - Une vitesse de déroulement atteignant au moins 100 mm/s avec marqueur de temps.
 - Une connexion à un écran de visualisation multitraces
 - Une liaison à un système de stockage des données.
- Système de mesure du seuil de stimulation per-opératoire, en tension et en durée, avec durée d'impulsion réglable.
- Générateur de courant 50 Hz permettant l'induction des fibrillations ventriculaires, éventuellement intégré au programmeur.
- Système d'analyse des stimulateurs comportant un période-mètre sensible à la milliseconde et un fréquence-mètre d'une sensibilité minimale de 0,1 coup/min, adapté à l'analyse des appareils double chambre.
- Défibrillateur automatique externe muni de palettes (électrodes) adhésives, systématiquement à disposition lors de chaque implantation
- Programmeurs adaptés aux appareils à implanter et à surveiller dans le centre
- Matériel de réanimation permettant de faire face à toutes les complications pouvant survenir : défibrillateur dont le bon fonctionnement est vérifié avant chaque intervention, stimulateur externe, fluides (oxygène, aspiration), console de réanimation, matériel d'intubation et de ventilation.

²⁷ Les caractéristiques des centres formateurs sont définies par la SFC dans les recommandations de 1999²⁶ et 2004¹

5) Complémentarités médicales :

- Dans l'établissement : le centre d'implantation doit être situé au sein d'une structure cardiologique comportant :
 - Laboratoire d'électrophysiologie diagnostique et interventionnelle.
 - Centre de stimulation cardiaque.
 - Unité de soins intensifs cardiologiques ou à défaut une unité de réanimation proche de la salle d'implantation. Un cardiologue ou un réanimateur doit être présent dans l'unité 24h/24.
 - Unité d'hémodynamique et de cardiologie interventionnelle : la présence de cette structure dans l'établissement est souhaitable. A défaut, une convention doit être passée avec un établissement voisin.
 - Recours à la chirurgie et à l'anesthésie : l'implantation ou le remplacement de boîtiers peut nécessiter une collaboration médico-chirurgicale et anesthésique dont les conditions doivent être précisées par une convention écrite entre les équipes.
- Dans l'établissement ou à proximité : une coopération étroite est vivement souhaitée entre l'équipe médicale assurant l'implantation et le suivi technique, et un médecin cardiologue ayant une compétence particulière dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, en particulier pour la discussion des indications et le suivi des patients. Les conditions de cette collaboration doivent être précisées par une convention écrite entre les parties.

6) L'ensemble des activités associées à la mise en place des défibrillateurs cardiaques multisites doit pouvoir être assuré par le centre :

- En particulier celles permettant la programmation optimale des appareils en sachant utiliser les techniques complémentaires éventuellement nécessaires : notamment échocardiographie doppler, tests d'effort.
- Des consultations spécialisées doivent être organisées pour le suivi technique et clinique des patients implantés.

7) Activité du centre :

- Nombre minimal d'implantations d'implantations (primoimplantations et remplacements de boîtier confondus) par an :
 - 50 implantations de défibrillateurs pour le centre (et 25 par opérateur dans un centre). Pour un nouveau centre, il doit atteindre cet objectif dans les 3 ans suivant le début de l'activité.
 - 100 implantations de stimulateurs pour le centre (et 30 pour l'opérateur dans un centre).
 - 100 procédures d'électrophysiologie diagnostique.
 - 50 procédures d'ablation endocavitaire (hors ablation de jonction auriculo-ventriculaire).
- Un centre doit être à même d'implanter et de suivre tous les types de stimulateurs et défibrillateurs actuellement disponibles, conformément aux indications établies pour chaque type d'appareil.
- Une astreinte de rythmologie doit être organisée 24h/24.

8) Evaluation de l'activité :

Le centre doit s'engager à participer aux actions d'évaluation, notamment :

- Le centre d'implantation de défibrillateurs doit disposer d'un fichier patients permettant la conservation des données relatives à l'indication de l'appareillage (avec les éléments cliniques et para-cliniques qui ont permis de l'établir), au matériel implanté et à la programmation initiale. Ce fichier doit être accessible 24h/24.
- Une carte européenne doit être systématiquement remplie à chaque implantation
- Le centre doit participer au protocole commun d'étude de suivi des défibrillateurs cardiaques implantables.

Le défibrillateur cardiaque automatique implantable avec stimulation atrio-biventriculaire pour resynchronisation, dit " triple chambre " CONTAK RENEWAL 4 doit être implanté par un praticien ayant bénéficié d'une formation à la technique, dans des centres satisfaisant à l'ensemble des critères sus décrits, sous réserve qu'une liste de ces derniers soit définie a priori.

Une assistance technique doit être assurée par le fabricant, notamment lors des premières implantations.

IV – Amélioration du service rendu

1) Choix du comparateur déjà inscrit sur la liste

Il n'y a pas de défibrillateur triple chambre inscrit.

2) Comparaison aux autres techniques thérapeutiques

Aucune étude comparative n'est présentée.

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 par la Société Française de Cardiologie.

En dehors de la greffe cardiaque, il n'existe pas d'alternative à la resynchronisation cardiaque chez les patients en insuffisance cardiaque sévère (classe III ou IV de la classification NYHA) et non améliorés malgré un traitement médical optimal.

3) Comparaison aux autres défibrillateurs triple chambre

Etant donné qu'aucun des défibrillateurs triple chambre examinés par la CEPP n'est inscrit sur la liste des produits et prestations remboursables, la Commission a décidé de procéder à une comparaison par rapport aux dispositifs déjà évalués.

Il n'est présenté aucun essai comparatif. Cependant, les experts soulignent l'intérêt de certaines spécificités techniques du défibrillateur CONTAK RENEWAL 4.

- Des canaux ventriculaires séparés, avec stimulation et détection bipolaire dans les deux ventricules,
- Un délai de stimulation inter-ventriculaire réglable,
- Un algorithme spécial utilisé en cas de flutter
- Des électrocardiogrammes embarqués.

Aucune de ces spécificités techniques n'a fait l'objet d'étude démontrant un bénéfice clinique dans l'indication retenue.

Par ailleurs, il est à noter que seul le modèle H 190 du CONTAK RENEWAL 4 admet les différentes sondes disponibles sur le marché pour la stimulation du ventricule gauche par le sinus coronaire. Le modèle H 195 possède un connecteur exclusif GUIDANT.

Au total, dans les indications retenues, la Commission d'évaluation des produits et prestations s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service rendu (ASR V) du défibrillateur atrio-biventriculaire dit « triple chambre » CONTAK RENEWAL 4 par rapport aux autres dispositifs de ce type déjà évalués par la CEPP.

V – Conditions du renouvellement

Des études à plus long terme pour confirmer les données d'efficacité et de sécurité (notamment en terme de survie) seront demandées lors du renouvellement.

Un registre scientifique multicentrique du suivi des patients implantés devra être mis en place, et les données recueillies présentées lors du renouvellement, pour définir au mieux les répondeurs à cette technique.

VI – Population cible

En 2000, un rapport du National Institute for Clinical Excellence recommande l'implantation annuelle de 50 défibrillateurs par million d'habitants au Royaume-Uni.

Si on applique ce taux à la population française, la population cible est alors estimée à environ 3 000 implantations de défibrillateurs par an.

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).

D'après deux registres de suivi d'implantation de défibrillateur cardiaque avec stimulation atrio-biventriculaire menés par différentes équipes européennes^{28, 29}, seuls 10 à 20% des patients nécessitant un défibrillateur seraient justiciables d'un tel traitement. Ceci correspondrait à une population cible comprise entre 300 et 600 patients par an.

Par ailleurs, étant donné que :

- environ 10 % des 500 000 insuffisants cardiaques français ont une fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite avec désynchronisation ventriculaire (objectivée par un QRS > 120 ms)³⁰
- seuls la moitié de ces 50 000 patients ont une indication de défibrillation cardiaque³¹,
- 12 à 13 % des insuffisants cardiaques ne peuvent de par leur anatomie vasculaire bénéficier d'un cathétérisme du sinus coronaire gauche pour implanter la sonde de stimulation ventriculaire gauche^{18, 19, 32}.

La population cible du défibrillateur CONTAK RENEWAL 4 n'est pas supérieure à 22 000 au total.

Conclusion : 600 patients / an

²⁸ Werling C. et al Thorac Cardiovasc Surg 2002 ; 50: 67-70

²⁹ Molhoek SG. et al. Eur J Heart Fail. 2003 ; 5 : 315-317

³⁰ Farwell D. et al. Eur Heart J. 2000 ;21: 1246-1250

³¹ Gregoratos G et al. Circulation 2002; 106 : 2145-2161

³² Bradley DJ JAMA. 2003 ;289 :2719-2721

**RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION D'EVALUATION
DES PRODUITS ET PRESTATIONS**

NOM : **CONTAK RENEWAL 4**, défibrillateur cardiaque automatique implantable avec stimulation atrio-biventriculaire pour resynchronisation, dit " triple chambre "

SR : **Suffisant**

Eléments
conditionnant le SR

Spécifications techniques : Pour être pris en charge le défibrillateur cardiaque doit être garanti par le fabricant pendant quatre années. Le fabricant doit s'engager à rembourser à l'organisme de prise en charge la valeur d'achat du stimulateur implanté en cas de dysfonctionnement de l'appareil.

Indications : CONTAK RENEWAL 4 est indiqué en prévention de la mortalité cardiaque par trouble du rythme ventriculaire dans les indications reconnues par la Société Française de Cardiologie, à savoir :

- Antécédents d'arrêt cardiaque par fibrillation ventriculaire ou tachycardie ventriculaire sans cause aiguë ou réversible
- Tachycardie ventriculaire non soutenue avec séquelle d'infarctus et fraction d'éjection ventriculaire gauche 35 % et tachycardie ventriculaire déclenchable sous traitement médical
- Tachycardie ventriculaire soutenue spontanée symptomatique sur cardiopathie avec altération de la fonction contractile
- Maladie génétique à haut risque de mort subite par fibrillation ventriculaire sans aucun traitement efficace connu
- Syncope(s) de cause inconnue avec tachycardie ventriculaire soutenue ou fibrillation ventriculaire déclenchable
- Tachycardie ventriculaire soutenue mal tolérée chez un patient en attente de transplantation cardiaque,

chez les patients nécessitant une 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 à 35% et diamètre télédiastolique ventriculaire gauche > 27 mm / m² de surface corporelle.

La place de l'échocardiographie dans la sélection des patients n'étant, à ce jour, pas clairement définie, la Commission n'a pu retenir aucun critère s'y rapportant.

Les recommandations sont conformes à celles de la Société Française de Cardiologie (SFC) pour les défibrillateurs cardiaques "classiques" actualisées, auxquelles s'ajoutent des spécificités liées aux difficultés particulières de la technique de resynchronisation cardiaque en termes d'indication, d'implantation, de réglage des appareils et de suivi des patients.

1) Formation du médecin implanteur de défibrillateurs cardiaques :

Cette formation doit associer :

- Docteur en Médecine, spécialiste qualifié en Cardiologie.
- Compétence reconnue en électrophysiologie diagnostique et interventionnelle, et en stimulation cardiaque (l'obtention des diplômes inter-universitaires de rythmologie et de stimulation cardiaque est recommandée, à défaut équivalence à ces diplômes reconnue par l'université).
- Formation spécifique à l'usage des défibrillateurs cardiaques implantables selon les recommandations de la SFC (expérience de 2 ans d'implantations de stimulateurs cardiaques en tant que premier opérateur, puis participation à 30 interventions sur défibrillateurs cardiaques implantables comme opérateur dans un centre formateur).
- La connaissance de la technique de resynchronisation cardiaque, en particulier pour l'implantation des sondes de stimulation ventriculaire gauche.

Pose de l'indication d'implanter un défibrillateur cardiaque :

L'indication d'implantation doit être posée par 2 cardiologues, dont l'un au moins a une formation et une expérience telles que décrites au § 1. Ce dernier doit en outre entretenir cette compétence en exerçant dans un centre tel que défini aux § 3 à 7.

3) Personnel médical et paramédical :

- L'équipe est dirigée par un cardiologue ayant satisfait aux critères de formation (cf § 1), et comporte plusieurs médecins satisfaisant aux mêmes critères.
- Le personnel habituel de la salle d'implantation (cf § 4) et un(e) infirmier(ère) diplômé(e) d'Etat ayant reçu une formation spécifique d'un mois au minimum dans un centre formateur, obligatoirement présente en cours d'intervention.

4) Environnement technologique :

- Salle d'implantation : salle d'opération ou salle d'électrophysiologie disposant des caractéristiques d'asepsie et de sécurité d'un bloc opératoire.
- Equipement radiologique : amplificateur de brillance disposant d'un champ compris entre 18 et 23 cm, avec arceau mobile permettant de pratiquer des vues obliques ; table avec plateau mobile.
- Possibilité de réaliser des angiographies sélectives du sinus coronaire et de mémoriser les images.
- Enregistreur multipiste possédant les spécifications suivantes, ou une technologie plus évoluée :
 - 6 voies dont 3 sont réservées à l'enregistrement de l'ECG de surface, les 3 autres étant munies de filtres passe-haut et passe-bas adaptés.
 - Une vitesse de déroulement atteignant au moins 100 mm/s avec marqueur de temps.
 - Une connexion à un écran de visualisation multitraces
 - Une liaison à un système de stockage des données.
- Système de mesure du seuil de stimulation per-opératoire, en tension et en durée, avec durée d'impulsion réglable.
- Générateur de courant 50 Hz permettant l'induction des fibrillations ventriculaires, éventuellement intégré au programmeur.
- Système d'analyse des stimulateurs comportant un période-mètre sensible à la milliseconde et un fréquence-mètre d'une sensibilité minimale de 0,1 coup/min, adapté à l'analyse des appareils double chambre.
- Défibrillateur automatique externe muni de palettes (électrodes) adhésives, systématiquement à disposition lors de chaque implantation
- Programmeurs adaptés aux appareils à implanter et à surveiller dans le centre
- Matériel de réanimation permettant de faire face à toutes les complications pouvant survenir : défibrillateur dont le bon fonctionnement est vérifié avant chaque intervention, stimulateur externe, fluides (oxygène, aspiration), console de réanimation, matériel d'intubation et de ventilation.

5) Complémentarités médicales :

- Dans l'établissement : le centre d'implantation doit être situé au sein d'une structure cardiologique comportant :
 - Laboratoire d'électrophysiologie diagnostique et interventionnelle.
 - Centre de stimulation cardiaque.
 - Unité de soins intensifs cardiologiques ou à défaut une unité de réanimation proche de la salle d'implantation. Un cardiologue ou un réanimateur doit être présent dans l'unité 24h/24.
 - Unité d'hémodynamique et de cardiologie interventionnelle : la présence de cette structure dans l'établissement est souhaitable. A défaut, une convention doit être passée avec un établissement voisin.
 - Recours à la chirurgie et à l'anesthésie : l'implantation ou le remplacement de boîtiers peut nécessiter une collaboration médico-chirurgicale et anesthésique dont les conditions doivent être précisées par une convention écrite entre les équipes.
- Dans l'établissement ou à proximité : une coopération étroite est vivement souhaitée entre l'équipe médicale assurant l'implantation et le suivi technique, et un médecin cardiologue ayant une compétence particulière dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, en particulier pour la discussion des indications et le suivi des patients. Les conditions de cette collaboration doivent être précisées par une convention écrite entre les parties.

6) L'ensemble des activités associées à la mise en place des défibrillateurs cardiaques multisites doit pouvoir être assuré par le centre :

- En particulier celles permettant la programmation optimale des appareils en sachant utiliser les techniques complémentaires éventuellement nécessaires : notamment écho-cardiographie doppler, tests d'effort.
- Des consultations spécialisées doivent être organisées pour le suivi technique et clinique des patients implantés.

7) Activité du centre :

- Nombre minimal d'implantations d'implantations (primoimplantations et remplacements de boîtier confondus) par an :
 - 50 implantations de défibrillateurs pour le centre (et 25 par opérateur dans un centre). Pour un nouveau centre, il doit atteindre cet objectif dans les 3 ans suivant le début de l'activité.
 - 100 implantations de stimulateurs pour le centre (et 30 pour l'opérateur dans un centre).
 - 100 procédures d'électrophysiologie diagnostique.
 - 50 procédures d'ablation endocavitaire (hors ablation de jonction auriculo-ventriculaire).
- Un centre doit être à même d'implanter et de suivre tous les types de stimulateurs et défibrillateurs actuellement disponibles, conformément aux indications établies pour chaque type d'appareil.
- Une astreinte de rythmologie doit être organisée 24h/24.

8) Evaluation de l'activité :

Le centre doit s'engager à participer aux actions d'évaluation, notamment :

- Le centre d'implantation de défibrillateurs doit disposer d'un fichier patients permettant la conservation des données relatives à l'indication de l'appareillage (avec les éléments cliniques et para-cliniques qui ont permis de l'établir), au matériel implanté et à la programmation initiale. Ce fichier doit être accessible 24h/24.
- Une carte européenne doit être systématiquement remplie à chaque implantation

Le centre doit participer au protocole commun d'étude de suivi des défibrillateurs cardiaques implantables.

Le défibrillateur cardiaque avec fonction de stimulation atrio-biventriculaire CONTAK RENEWAL 4 doit être implanté par un praticien ayant bénéficié d'une formation à la technique, dans des centres satisfaisant à l'ensemble des critères sus décrits, sous réserve qu'une liste de ces derniers soit définie a priori. Une assistance technique doit être assurée par le fabricant, notamment lors des premières implantations.

Conditions
de
prescription
et
d'utilisation :

ASR :	V (absence d'amélioration) par rapport aux autres dispositifs de même type déjà évalués par la CEPP
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	3 ans
Conditions du renouvellement :	Des études à plus long terme pour confirmer les données d'efficacité et de sécurité (notamment en terme de survie) seront demandées lors du renouvellement. Un registre multicentrique de suivi des patients implantés devra être mis en place, et les données recueillies présentées lors du renouvellement, pour définir au mieux les répondeurs à cette technique.
Population cible :	600 patients par an.