

Avis de la Commission

07 janvier 2004

Modifié le 21 juillet 2004

Dispositif : **INSYNC III MARQUIS 7279**, défibrillateur cardiaque automatique implantable avec stimulation atrio-biventriculaire pour resynchronisation, dit " triple chambre "

Conditionnement : Le conditionnement comporte :

- Le défibrillateur cardiaque automatique implantable
- Un tournevis dynamométrique
- Une broche DF-1

Fabricant : **MEDTRONIC INC (Etats-Unis d'Amérique)**

Demandeur: **MEDTRONIC France SAS**

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 TÜV Product Service GMBH (0123).

■ Applications

La demande de remboursement concerne les indications suivantes :

Patients en insuffisance cardiaque classe NYHA* III ou IV pouvant bénéficier d'une resynchronisation atrio-biventriculaire et nécessitant un traitement des troubles du rythme ventriculaire (tachycardie ventriculaire (TV) et fibrillation ventriculaire (FV)) et auriculaire (par programmation) :

- Antécédents d'arrêt cardiaque par FV ou TV sans cause aiguë ou réversible
- TV non soutenue avec séquelle d'infarctus et FEVG ≤ 35 % et TV soutenue ou FV 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

■ Fonctions assurées

INSYNC III MARQUIS 7279 possède les fonctions d'un défibrillateur double chambre.

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, INSYNC III MARQUIS 7279 possède aussi les fonctions d'un dispositif pouvant être utilisé pour la resynchronisation cardiaque par stimulation atrio-biventriculaire.

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 INSYNC III MARQUIS 7279, 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 INSYNC III MARQUIS 7279 doit être utilisé avec un programmeur MEDTRONIC du modèle CARELINK ou du modèle 9790C.

Les connecteurs de sondes sont compatibles au standard IS-1 / DF-1.

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

■ **Durée de vie du dispositif**

La longévité du défibrillateur INSYNC III MARQUIS 7279 est estimée à 4,4 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 INSYNC III MARQUIS 7279 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 MARQUIS (avis du 12 mars 2003) et du stimulateur triple chambre INSYNC III (avis du 17 avril 2002) qui sont associés dans INSYNC III MARQUIS.

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

Concernant le défibrillateur INSYNC III MARQUIS 7279

Une étude non publiée a permis l'obtention du marquage CE.

Objectif : Evaluer la sécurité du dispositif et valider le fonctionnement des différentes fonctions

Méthodologie : étude non comparative prospective multicentrique

Critères d'inclusion :

- insuffisance cardiaque modérée à grave
- asynchronisme cardiaque
- antécédents d'arrêt cardiaque du à une tachyarythmie ventriculaire (TV), ou TV soutenues mal tolérées (spontanées ou induites), ou post infarctus, FEVG < 35%, épisode documenté de TV non soutenue et de TV inductible (critères de MADIT)

Nombre de sujets inclus : 70

Durée de suivi : 6 mois

Critère d'évaluation :

- Critère principal : fiabilité (absence pour 90% des patients d'événement indésirable grave lié à l'appareil dans le mois suivant l'implantation).
- Critères secondaires :
 - Evaluation de tous les effets indésirables,
 - Taux de complications liées à la procédure ou au système à 1 mois,
 - Influence du délai inter-ventriculaire sur la réponse hémodynamique,
 - Taux de succès d'implantation,
 - Efficacité de la défibrillation,
 - Efficacité des thérapeutiques antitachycardiques
 - Analyse des enregistrements holter et des données mémorisées

Résultats :

- Critère principal : Aucun événement indésirable grave n'a été rapporté.
- Critères secondaires :
 - Ensemble des effets indésirables (EI) : 37 EI chez 27 patients
 - Complications liées à la procédure ou au système à 1 mois :
 - Implantation : 2 complications, pour 2 patients (défaut avec la sonde ventriculaire gauche)
 - A 1 mois : 13 complications, pour 11 patients (défaut avec les sondes pour 11 cas)
 - Délai inter-ventriculaire adapté pour 24 patients à 1 mois (évalué par l'intégrale de la vitesse du flux aortique objectivée par échocardiographie).
 - Taux de succès d'implantation : 93 % (63 patient sur 68).
 - Efficacité de la défibrillation : une marge d'au moins 10 joules par rapport au seuil de défibrillation était disponible pour les 58 patients sur 61 pour lesquels l'efficacité de la défibrillation a été testée.
 - Efficacité des thérapeutiques antitachycardiques : 7 épisodes de tachyarythmies détectés chez 4 patients. Tous traités efficacement.
 - Analyse des enregistrements holter et des données mémorisées : 13 épisodes détectés dont 12 à bon escient

Conclusion : Les différents algorithmes disponibles sur l'INSYNC III MARQUIS 7279 évalués sur 1 mois, fonctionnent correctement.

Risques

Les données concernant les risques liés à l'implantation d'un défibrillateur cardiaque ont déjà été évalués par la Commission^{2, 17, 18}. Il en est de même des risques liés à l'utilisation d'un système de resynchronisation^{14, 15, 16}.

¹⁷ Frank R et al. Ann Cardiol Angéiol 2000 ; 49 : 238-244

¹⁸ ANAES, Les défibrillateurs cardiaques implantables, juillet 1997

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.

Au total, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations (CEPP) considère le rapport performances/risques de INSYNC III MARQUIS 7279 comme favorable à son utilisation, mais avec un encadrement de sa prescription et de son utilisation.

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 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 avec fonction de stimulation bi-ventriculaire INSYNC III MARQUIS 7279 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 – Eléments conditionnant le service rendu

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

INSYNC III MARQUIS 7279 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.

■ 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.

■ Modalités de prescription et d'utilisation

Les recommandations sont conformes à celles de la Société Française de Cardiologie (SFC) pour les défibrillateurs cardiaques "classiques"¹⁹ 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.
- 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).

¹⁹ Arch Mal Cœur 1999 ; 92(2) : 243-250

- 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 formateur²⁰).
- La connaissance de la technique de resynchronisation cardiaque, en particulier pour l'implantation des sondes de stimulation ventriculaire gauche.

2) 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 formateur²⁰, 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 :
 - o 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.
 - o Une vitesse de déroulement atteignant au moins 100 mm/s avec marqueur de temps.
 - o Une connexion à un écran de visualisation multitraces
 - o 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 programmateur.
- 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 :
 - o Laboratoire d'électrophysiologie diagnostique et interventionnelle.
 - o Centre de stimulation cardiaque.

²⁰ Les caractéristiques des centres formateurs sont définies par la SFC dans les recommandations de 1999¹⁹ et 2004¹

- o 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.
- o 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.
- o 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 :
 - o 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.
 - o 100 implantations de stimulateurs pour le centre (et 30 pour l'opérateur dans un centre).
 - o 100 procédures d'électrophysiologie diagnostique.
 - o 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.

INSYNC III MARQUIS 7279 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 des produits et prestations remboursables (LPP)

Il n'y a pas de défibrillateur avec fonction de resynchronisation ventriculaire inscrit sur la LPP.

2) Comparaison aux autres techniques thérapeutiques

Etant donné qu'aucun dispositif comparable, associant les deux fonctions (défibrillation et resynchronisation ventriculaire) n'est inscrit sur la LPP, la comparaison de chacune de ces fonctions doit se faire séparément par rapport à chacune de leurs alternatives respectives.

- La fonction de défibrillation cardiaque:

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.

- La fonction de resynchronisation ventriculaire:

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 avec système de resynchronisation atrio-biventriculaire

Il n'est présenté aucun essai comparatif. Néanmoins, les experts soulignent l'intérêt de certaines spécificités techniques du défibrillateur INSYNC III MARQUIS 7279.

En effet celui-ci dispose de l'ensemble des fonctions thérapeutiques et diagnostiques déjà présentes sur le INSYNC MARQUIS 7277 (son prédécesseur dans la gamme du fabricant), auxquelles s'additionnent 4 fonctions supplémentaires principales :

- Des canaux ventriculaires séparés offrant la possibilité d'une stimulation indépendante des deux ventricules,
- Un délai de stimulation ventriculo-ventriculaire réglable ce qui permet une amélioration de l'hémodynamique et du débit cardiaque estimé à 10% selon les experts.
- Un algorithme de prévention de la fibrillation auriculaire permettant de maintenir la fonction de resynchronisation cardiaque lorsqu'un tel événement survient,
- La mise à disposition d'une stimulation antitachycardique réalisable indifféremment sur l'un des deux ventricules ou les deux simultanément. Cette possibilité devrait pouvoir améliorer l'efficacité de cette thérapeutique et éviter ainsi la délivrance d'un choc.

Au total, dans les indications retenues, la Commission d'évaluation des produits et prestations s'est prononcée pour une amélioration du service rendu majeure (ASR I) en faveur défibrillateur INSYNC III MARQUIS 7279 par rapport aux autres techniques thérapeutiques disponibles.

Par ailleurs, la Commission s'est prononcée pour une amélioration du service rendu mineure (ASR IV) en faveur du défibrillateur INSYNC III MARQUIS 7279 par rapport à son prédécesseur le défibrillateur INSYNC MARQUIS 7277.

Des données cliniques publiées confirmant cette ASR seront nécessaires lors du renouvellement d'inscription : résultats des études en cours en terme de survie, et données de suivi des patients implantés avec INSYNC III MARQUIS 7279.

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^{21, 22}, 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)²³,
- seuls la moitié de ces 50 000 patients ont une indication de défibrillation cardiaque²⁴,
- 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^{25, 26, 27}.

La population cible du défibrillateur INSYNC III MARQUIS 7279 n'est pas supérieure à 22 000 au total.

Conclusion : 600 patients / an

²¹ Werling C. et al Thorac Cardiovasc Surg 2002 ; 50: 67-70

²² Molhoek SG. et al. Eur J Heart Fail. 2003 ; 5 : 315-317

²³ Farwell D. et al. Eur Heart J. 2000 ;21: 1246-1250

²⁴ Gregoratos G et al. Circulation 2002; 106 : 2145-2161

²⁵ Bradley DJ JAMA. 2003 ;289 :2719-2721

²⁶ Bradley DJ et al. JAMA. 2003 ;289 : 730-740.

²⁷ Young JB. et al for the MIRACLE ICD Trial. JAMA. 2003 ;289 : 2685-2694.

RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

NOM : **INSYNC III MARQUIS 7279**, 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 :

INSYNC III MARQUIS 7279 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.

2) 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 :
 - o 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.
 - o Une vitesse de déroulement atteignant au moins 100 mm/s avec marqueur de temps.
 - o Une connexion à un écran de visualisation multitraces
 - o Une liaison à un système de stockage des données.
- Système de mesure du seuil de stimulation per-opérateur, 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 :
 - o Laboratoire d'électrophysiologie diagnostique et interventionnelle.
 - o Centre de stimulation cardiaque.
 - o 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.
 - o 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.
 - o 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 :
 - o 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.
 - o 100 implantations de stimulateurs pour le centre (et 30 pour l'opérateur dans un centre).
 - o 100 procédures d'électrophysiologie diagnostique.
 - o 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.

INSYNC III MARQUIS 7279 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.

ASR :	I (majeure) par rapport aux autres techniques thérapeutiques disponibles IV (mineure) par rapport à son prédécesseur le INSYNC MARQUIS 7277.
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 / an

