

Avis de la Commission

29 septembre 2004

Dispositif : CRT 8000, stimulateur cardiaque implantable avec stimulation atrio-biventriculaire pour resynchronisation, dit « triple chambre »

Modèle : RT 8000

Conditionnement : Le conditionnement comporte :

- le dispositif implantable
- une clé dynamométrique
- une documentation

Fabricant : VITATRON B.V. (Pays-Bas)

Demandeur : VITATRON France Sarl

Nature de la demande

Demande d'inscription 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 ou de la prestation

Marquage CE

Classe DMIA, notification par l'organisme KEMA Medical (0344) (Pays-Bas).

Applications

La demande d'inscription concerne l'indication suivante : *Resynchronisation cardiaque par stimulation biventriculaire en cas d'insuffisance cardiaque sévère (classe III-IV de la NYHA) malgré un traitement médicamenteux optimal, chez les patients en rythme sinusal prédominant, avec complexe QRS > 120 ms, fraction d'éjection ventriculaire gauche < ou = 35%, et diamètre télédiastolique ventriculaire gauche > 60 mm.*

Fonctions assurées

CRT 8000 est un appareil triple chambre multiprogrammable à fréquence asservie assurant une stimulation atrio-biventriculaire pour resynchronisation, dit « triple chambre »

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.

Modalités d'utilisation

CRT 8000 doit être utilisé avec les programmeurs 9790 ou Vitatron CareLink (modèle 2090).

CRT 8000 est compatible avec les sondes unipolaires/bipolaires au standard IS-1

Durée de vie du dispositif

La longévité de CRT 8000 est évaluée à 6 ans dans les conditions suivantes : 2,5 V – 0,5 ms – 70 min⁻¹ – 100% stimulation DDDR – 500 Ω ± 1% (jusqu'à l'indication de remplacement).

* 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.

II – Service rendu

1 Caractère de gravité

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.

La pathologie concernée met en jeu le pronostic vital du patient et altère sa qualité de vie de façon importante.

2 Rapport performances/risques

Performances

Etudes non spécifiques au CRT 8000

Trois grands essais multicentriques publiés^{1,2,3} utilisant des appareils triple chambre de première génération ont évalué la resynchronisation ventriculaire.

Essais	Méthodologie	Dispositif évalué	N	Critères d'inclusion	Critères de jugement	Résultats
INSYNC ¹	Prospective observationnelle.	INSYNC 8040	117	NYHA III ou IV QRS > 150 ms FEVG < 35 %	▪ Score NYHA ▪ Score de qualité de vie ▪ Distance parcourue au test de 6 min	▪ Diminué* ▪ Amélioré* ▪ Augmentée*
MUSTIC ²	randomisée, contrôlée, simple aveugle.	CHORUM 7336 INSYNC 8040	48	NYHA III QRS > 150 ms FEVG < 35 % DTVG > 60 mm	▪ Distance parcourue au test de 6 min ▪ Score de qualité de vie ▪ Consommation d'oxygène	▪ Augmentée* ▪ Amélioré* ▪ Augmentée*
MIRACLE ³	randomisée, contrôlée, double aveugle.	INSYNC 8040	453	NYHA III ou IV QRS > 130 ms FEVG < 35 %	▪ Distance parcourue au test de 6 min ▪ Score NYHA ▪ Score de qualité de vie ▪ FEVG ▪ Hospitalisation	▪ Augmentée* ▪ Diminué* ▪ Amélioré* ▪ Augmentée* ▪ Diminué*

NB : dans chacun de ces 3 essais, tous les patients bénéficiaient d'un traitement médical optimal de l'insuffisance cardiaque.

FEVG = Fraction d'éjection ventriculaire gauche ; DTVG = Diamètre télédiastolique ventriculaire gauche

*p < 0,05.

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.

¹ Gras D. et al., PACE 1998 ; 21(II) : 2249-2255

² Cazeau S. et al., N Engl J Med 2001 ; 344 : 873-880

³ Abraham W. et al., N Engl J Med 2002 ; 346 : 1845 - 1853

Publiée en 2004, l'étude COMPANION⁴ 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 défibrillateurs correspondant aux critères d'inclusion de l'essai MADIT 2⁵ * 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.

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 > 60 mm.

Etudes spécifiques au CRT 8000 :

Etude 10 clinical cases (rapport interne, non publié)

Objectifs :

Principal : évaluer la fiabilité du stimulateur triple chambre CRT 8000

Secondaire : évaluer l'efficacité et décrire les caractéristiques de la FA chez les patients inclus

Méthodologie : Etude rétrospective multicentrique (3 centres), suivi longitudinal sur 3 mois

Nombre de patients : 15 consécutifs

Durée de suivi : 3 mois

Critère d'inclusion : indication de resynchronisation atrio-biventriculaire dans l'insuffisance cardiaque

Critères de non inclusion : -

Critères de jugement :

Objectif principal : fiabilité : nombre et nature des complications

⁴ Bristow MR, et al. N Engl J Med. 2004 ; 350 : 2140-2150.

⁵ 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.

Objectifs secondaires : classe NYHA, périmètre de marche, largeur du QRS, épisodes de FA enregistrés

Résultats :

Objectif principal : fiabilité :

Aucun échec à l'implantation, aucun déplacement de sonde VG. 3 événements indésirables liés au stimulateur dont 1 grave : 2 reprogrammations nécessaires et 1 infection de la poche avec explantation et réimplantation d'un nouveau boîtier. Ces complications ne sont pas spécifiques au CRT 8000.

Objectifs secondaires :

	Avant implantation	A 3 mois	p
Classe NYMA n = 14	III $\pm$ 0	II $\pm$ 0,4	< 0,05
QRS (ms) n = 14	183 $\pm$ 28	148 $\pm$ 26	< 0,05
Périmètre de marche en 6 min (m) n = 9	349 $\pm$ 64	417 $\pm$ 86	< 0,05

Episodes de FA :

- 5 patients connus pour épisodes de FA, un seul a récidivé après implantation
- 10 patients non connus pour FA, un seul a eu un épisode

Etude CHAMP (en cours, résultats intermédiaires non publiés)

Ces résultats sur 61 patients à 3 mois ne mettent pas en évidence de complication spécifique à l'appareil CRT 8000.

Risques

Les études INSYNC¹, MUSTIC² et MIRACLE³ soulignent la difficulté de l'implantation d'un point de vue technique et la longueur de l'intervention (122 minutes en moyenne dans l'étude MIRACLE). Après courbe d'apprentissage, le taux de succès est d'environ 95 %.

Par ailleurs, les risques liés à l'implantation du CRT 8000 sont les mêmes que ceux encourus avec les autres types de stimulateurs cardiaques mais ^{1, 2, 3} :

- le risque d'infection est augmenté du fait de la procédure complexe d'implantation,
- le risque de déplacement de sonde à court terme est augmenté,
- il existe un risque supplémentaire lié à la procédure d'implantation de la sonde ventriculaire gauche : dissection du sinus coronaire.

Ces risques sont liés à l'expérience de l'opérateur (courbe d'apprentissage). Une formation de l'implanteur est donc nécessaire, avec notamment l'assistance d'un médecin expert lors des premiers cas d'implantation dans un centre.

Selon un rapport de l'ANAES⁶, l'implantation d'un stimulateur cardiaque peut entraîner des complications :

- ♦ *liées à l'acte médico-chirurgical (implantation)*
 - *déplacement des sondes : souvent précoce, nécessite une réintervention*
 - *hémorragies et hématomes : 0,5 à 1,5 %*
 - *perforation du cœur, de la plèvre, des poumons, hémothorax : 0,35 à 1,7 %*
 - *infections :*
 - *locales*
 - *générales, parfois tardives, de pronostic sévère (mortalité > 30 %)*
 - *thromboses veineuses symptomatiques ou non*
- ♦ *électrophysiologiques précoces ou tardives*

⁶ ANAES : Evaluation clinique et économique des stimulateurs cardiaques, mai 1999

- syndrome du pacemaker : 0,2 à 26 %
- taux de reconversion des stimulateurs cardiaques (en dehors du syndrome du pacemaker)
- taux de fibrillation auriculaire et thromboembolie
- ♦ liées à la fiabilité et à la sécurité des stimulateurs cardiaques
 - interférences électromagnétiques
 - autres : sur/sous-détection, batterie hors service prématurément, ...

L'analyse des données montre que :

- les risques liés à l'utilisation des stimulateurs cardiaques dépendent de nombreux facteurs dont l'expérience du centre qui semble être le facteur le plus lié au taux de réintervention
- la détection d'une complication relève à la fois des méthodes de diagnostic et du rythme de suivi.

Ces données sont en faveur d'un encadrement de l'utilisation des stimulateurs cardiaques.

- les interférences électromagnétiques créées par certains appareils contre-indiquent leur utilisation chez les patients porteurs de stimulateur cardiaque ou nécessitent des précautions particulières. Il s'agit des IRM, de la cobaltothérapie, du bistouri électrique, de la lithotritie extracorporelle, de la défibrillation transthoracique. En milieu industriel, chaque cas doit être étudié. En revanche, les risques dans la vie courante sont négligeables.

Les interférences électromagnétiques potentielles avec de nombreux appareils dans l'environnement domestique et hospitalier ainsi que la conduite à tenir doivent être connues des médecins et des patients.

Les données fournies mettent en évidence un risque non négligeable lié à la pose de tout stimulateur, et accru du fait de la pose de la sonde ventriculaire gauche.

Il existe une courbe d'apprentissage et les experts comme le fabricant, recommandent une formation particulière pour l'utilisation de ce dispositif.

Ces risques sont communs à l'ensemble des stimulateurs cardiaques implantables. Aucun n'est spécifique au CRT 8000.

La sécurité du défibrillateur triple chambre CRT 8000 est confirmée par l'étude sur 15 cas et par les résultats préliminaires de l'étude CHAMP (61 cas) dans lesquelles aucune des complications observées durant les 3 mois de suivi n'était spécifique de l'appareil.

Par ailleurs, le CRT 8000 n'a fait l'objet d'aucune déclaration de matériovigilance, sur les 250 appareils vendus dans le monde, depuis sa commercialisation en septembre 2002.

Au total, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations considère le rapport performances/risques du CRT 8000 comme favorable à son utilisation mais avec un encadrement de sa prescription et de son utilisation.

3 Exposé des alternatives thérapeutiques

- Mesures générales :
 - le repos physique et émotionnel
 - le régime pauvre en sel (2 g / j au stade III/IV)

- Médicaments :
 - diurétiques
 - inhibiteurs de l'enzyme de conversion
 - aldactone
 - bêtabloquants, lorsqu'ils sont tolérés
 - $\pm$ digitaliques

Ces mesures hygiéno-diététiques et ces médicaments 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.

Les alternatives à la mise en place du stimulateur triple chambre chez ces patients sont :

- La transplantation cardiaque, traitement de référence, mais limitée par le nombre de donneurs. De plus, elle ne s'adresse qu'aux patients de moins de 65 ans.
- Les appareils d'assistance ventriculaire gauche (ballon de contrepulsion intra-aortique, cœur artificiel) constituent essentiellement un pont vers la greffe. Ces techniques sont en cours d'évaluation.
- Les techniques chirurgicales : cardiomyoplastie, plastie mitrale, procédure de Batista, procédure de Dor-Jatène, procédures de revascularisation, ont un profil d'indication étroit. Elles s'adressent essentiellement aux cardiopathies ischémiques, dans lesquelles la resynchronisation cardiaque est rarement indiquée.

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.

Les différents appareils de resynchronisation

- défibrillateurs « triple chambre »
- stimulateurs « triple chambre » : 3 générations de dispositif sont disponibles sur le marché :
 - des appareils double chambre utilisés avec un adaptateur dit « en Y » pour la connection des deux sondes ventriculaires : les experts recommandent de ne plus utiliser ces systèmes.
 - des appareils triple chambre avec une architecture interne de double chambre et un adaptateur en Y intégré : les études^{1,2,3,4} démontrant l'efficacité de la technique de resynchronisation ont été réalisées avec ce type de dispositif.
 - des appareils triple chambre « vrais » avec 3 canaux pour chacun des 3 sites stimulés. Ils permettent une stimulation indépendante des 2 ventricules, et la programmation d'un délai inter-ventriculaire. Les experts déclarent privilégier ce type de dispositifs par rapport aux appareils de génération antérieure, cependant la possibilité d'améliorer l'efficacité de la resynchronisation grâce à ce progrès technologique n'est pas encore parfaitement démontrée.

Le CRT 8000 appartient à la génération des appareils à 2 canaux et adaptateur en Y intégré.

4 Intérêt pour la santé publique

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 hospitalisations³ pour ce motif après resynchronisation cardiaque.

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 stimulateurs cardiaques implantables avec dispositif de resynchronisation ventriculaire 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 stimulateur cardiaque avec fonction de resynchronisation ventriculaire CRT 8000 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

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).

■ Spécifications techniques

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).

■ Modalités de prescription et d'utilisation

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).

Ces recommandations sont conformes à celles de la Société Française de Cardiologie (SFC) pour les stimulateurs cardiaques "classiques"⁷, 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.

IV – Amélioration du service rendu

1) Comparaison aux autres techniques thérapeutiques

Aucune étude comparative n'est présentée. Seules des études évaluant l'intérêt des diverses techniques figurent au dossier.

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.

⁷ Arch Mal Cœur 1999 ; 92(2) : 243-250

2) Comparaison aux autres stimulateurs triple chambre

Il n'est présenté aucun essai comparatif par rapport aux autres stimulateurs triple chambre inscrits.

La commission note la présence d'algorithmes de prévention de la fibrillation auriculaire, spécificité technique du stimulateur CRT 8000. Toutefois, ces fonctions n'ont pas fait l'objet d'étude démontrant un bénéfice clinique dans l'indication retenue. Les études présentées évaluent leur efficacité, leur fiabilité, et leur utilité chez des patients avec une indication conventionnelle de stimulation double chambre.

Par ailleurs, les experts soulignent l'absence de canaux ventriculaires séparés, et l'impossibilité de stimuler indépendamment les deux ventricules.

Enfin, le CRT 8000 admet les différentes sondes disponibles sur le marché pour la stimulation du ventricule gauche par le sinus coronaire.

Au total, dans les indication retenues, la Commission d'évaluation des produits et prestations s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service rendu (ASR V) du stimulateur atrio-biventriculaire CRT 8000 par rapport aux autres stimulateurs triple chambre sans canaux ventriculaires indépendants inscrits à la LPP (TALENT MSP 313, CONTAK TR 1241, FRONTIER 3x2).

V – Conditions du renouvellement

Des études à plus long terme confirmant les données d'efficacité et de sécurité 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

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**.

RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

NOM :	CRT 8000 modèle RT 8000 , stimulateur cardiaque implantable avec stimulation atrio-biventriculaire pour resynchronisation, dit « triple chambre »
SR :	Suffisant
Eléments conditionnant le SR	
Spécifications techniques :	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).
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).
Conditions de prescription et d'utilisation :	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).
ASR :	<i>Absence d'amélioration du service rendu (ASR V) par rapport aux autres stimulateurs triple chambre sans canaux ventriculaires indépendants inscrits à la LPP (TALENT MSP 313, CONTAK TR 1241, FRONTIER 3x2).</i>
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	2 ans
Conditions du renouvellement :	- Des études à plus long terme pour confirmer ces données 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
Population cible :	Comprise entre 5 000 et 7 500 patients au total.