

Avis de la Commission

15 juin 2005

CONCLUSIONS	
Nom :	KRONOS LV-T , défibrillateur cardiaque automatique implantable avec stimulation atrio-biventriculaire pour resynchronisation, dit "triple chambre" équipé d'un système de télétransmission nommée TELECARDIOLOGIE ou HOME MONITORING
Modèle(s) retenu(s) et référence(s) :	Un seul modèle proposé
Fabricant :	BIOTRONIK GmbH & Co (Allemagne)
Demandeur :	BIOTRONIK France
Données disponibles :	Trois études de faisabilité de la télétransmission portant sur des <u>stimulateurs</u> de la firme équipés de versions antérieures de la fonction TELECARDIOLOGIE. Deux études concernant l'intérêt médical potentiel de la fonction TELECARDIOLOGIE : - une analyse des causes de décès des porteurs de défibrillateurs aux Etats-Unis dont les résultats laissent espérer un bénéfice de la télétransmission qui pourrait permettre de détecter plus précocement les complications liées au dispositif. - une analyse du type d'évènements transmis et de leur délai de survenue. Le gain de temps pour la détection reste à démontrer au moyen d'une étude comparative. Une étude évaluant les décisions médicales prises d'après les données transmises par la fonction TELECARDIOLOGIE et lors des visites de suivi conventionnel. Cette étude montre une corrélation entre les actions menées mais elle n'est pas véritablement comparative et le type d'actions n'est pas précisé. Des données de matériovigilance confirmant la sécurité du système. - Une étude d'évaluation du coût du suivi conventionnel d'un patient implanté avec un défibrillateur. Les auteurs concluent à une réduction du coût du suivi grâce à la télétransmission basée sur l'hypothèse de la réduction du nombre de visites au centre, ce qui reste à montrer. - experts : les experts consultés accordent une confiance suffisante dans le service attendu du dispositif.
Service attendu :	Suffisant : Au vu des données fournies, la Commission a trouvé un intérêt potentiel à la fonction de télétransmission TELECARDIOLOGIE du défibrillateur KRONOS LV-T, mais l'intérêt diagnostic ou thérapeutique de cette fonction pour le patient reste à démontrer. - Il existe un impact potentiel de la télétransmission sur le système de soins, mais celui-ci ne peut être évalué en l'absence de données suffisantes. Au total, les données disponibles ne permettent pas de préciser l'intérêt de santé publique attendu de la fonction TELECARDIOLOGIE présente sur le défibrillateur KRONOS LV-T.

Indications :	Celles retenues à la LPP pour les défibrillateurs cardiaques implantables avec stimulation atrio-biventriculaire pour resynchronisation, dits « triple chambre » (titre III, chapitre 4, section 7, sous section 3) : Prévention de la mortalité cardiaque par trouble du rythme ventriculaire dans les indications reconnues par la Société Française de Cardiologie 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 à 35% et diamètre télédiastolique ventriculaire gauche > 27 mm / m ² de surface corporelle.
Eléments conditionnant le service attendu	
Conditions de prescription et d'utilisation :	Celles retenues à la LPP pour les défibrillateurs cardiaques implantables avec stimulation atrio-biventriculaire pour resynchronisation, dits « triple chambre » (titre III, chapitre 4, section 7, sous section 3)
Spécifications techniques :	Celles retenues à la LPP pour les défibrillateurs cardiaques implantables avec stimulation atrio-biventriculaire pour resynchronisation, dits « triple chambre » (titre III, chapitre 4, section 7, sous section 3)
Amélioration du service attendu :	ASA de niveau V par rapport aux autres défibrillateurs cardiaques triple chambre inscrits à la LPP. La Commission attend des études démontrant l'amélioration du service attendu ou rendu procurée par la fonction TELECARDIOLOGIE dans le suivi des patients en terme de sécurité et/ou d'un intérêt médico-économique.
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

Remarques : la Commission souligne que le service rendu suffisant des dispositifs possédant une fonction de télétransmission des données est subordonné à une adaptation de l'organisation des soins.

En particulier, le modèle de contrat proposé par le fabricant afin d'encadrer la relation contractuelle médecin patient est contraire à la réglementation en vigueur, notamment à l'article R 4127-47 du Code de la Santé Publique.

La Commission recommande que le rythme des consultations soit maintenu, tant que la fonction TELECARDIOLOGIE n'a pas fait la preuve de son amélioration du service attendu ou rendu.

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale

Conditionnement : unitaire

Le conditionnement comporte :
le dispositif implantable
1 tournevis dynamométrique
1 bouchon monté dans le réceptacle

Un boîtier externe (récepteur des données du dispositif implantable et émetteur vers le centre de recueil qui transmet au médecin) est prêté au patient. Il n'est pas conditionné avec le dispositif implantable.

Applications

La demande d'inscription concerne les indications retenues à la LPP pour les défibrillateurs cardiaques implantables avec stimulation atrio-biventriculaire pour resynchronisation, dits « triple chambre » (titre III, chapitre 4, section 7, sous section 3)

Historique du remboursement

Le défibrillateur KRONOS LV-T est l'association dans une même prothèse du défibrillateur LEXOS DR et du stimulateur de resynchronisation cardiaque STRATOS LV.
Ces deux dispositifs sont actuellement inscrit à la LPP conformément aux avis de la CEPP du 14 avril 2004 (LEXOS DR) et du 21 juillet 2004 (STRATOS LV).

Caractéristiques du produit ou de la prestation

Marquage CE

DMIA, notification par TÜV product service GmbH (0123) Allemagne.

Description et fonctions assurées

KRONOS LV-T associe dans une même prothèse les fonction d'un défibrillateur et d'un stimulateur de resynchronisation cardiaque

Défibrillateur :

Les défibrillateurs sont capables de stimuler le ventricule droit comme un stimulateur (stimulation anti-bradycardique). 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 (traitement par choc). 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 (stimulation anti-tachycardique).

En plus des fonctions citées plus haut, les défibrillateurs double chambre détectent le signal de l'oreillette. Ils peuvent donc stimuler les deux cavités (oreillette et ventricule droits).

Stimulateur de resynchronisation cardiaque :

Par ailleurs, KRONOS LV-T 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.

KRONOS LV-T

KRONOS LV-T est un défibrillateur triple chambre équipé d'une antenne de transmission.

Le système de télétransmission complet est appelé TELECARDIOLOGIE. Il exploite un boîtier externe appelé boîtier patient pour la transmission à un centre d'analyse de données diagnostiques ou reflétant l'état du système. Ce centre les fait suivre au praticien de façon programmée et automatique.

La longévité calculée du défibrillateur KRONOS LV-T est de 4,5 ans entre la mise en service et la fin de vie de l'appareil (EOL) dans les conditions retenues par la CEPP : 1 choc pleine énergie / trimestre, stimulation 3,5 V à 0,5 ms, 500 Ω et 100 % stimulation.

Acte ou prestation associée

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 trois sondes : deux sondes endocavitaires placées au niveau des cavités cardiaques droites et une sonde de stimulation ventriculaire gauche placée dans le sinus coronaire.

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

Le défibrillateur KRONOS LV-T doit être utilisé avec le programmeur BIOTRONIK approprié. Les connecteurs de sondes sont compatibles au standard IS-1 / DF-1.

L'acte associé à l'implantation d'un défibrillateur est référencé à la Classification commune des actes médicaux (CCAM). En revanche, il n'existe pas à l'heure actuelle d'acte correspondant à la lecture et au suivi des données télétransmises.

¹ Arch Mal Cœur 2004 ; 97(9) : 915-919

Service attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables.

1.1.1. Pour les défibrillateurs cardiaques triple chambre (ces données ne sont pas spécifiques au défibrillateur KRONOS LV-T)

Les défibrillateurs cardiaques implantables doivent être utilisés en prévention de la mortalité cardiaque par trouble du rythme ventriculaire, dans les indications publiées par les sociétés savantes américaines² (American College of Cardiology et American Heart Association) et européennes^{3, 4} (Société Européenne de Cardiologie). La Société Française de Cardiologie a adapté ces indications à la pratique médicale française.

La subdivision en trois classes et trois niveaux de preuves selon les définitions américaines a été adoptée*. Selon cette classification, les indications françaises des défibrillateurs cardiaques implantables sont de classes I et IIb et de niveaux de preuves A, B, et C.

L'analyse des données disponibles a conduit la Commission à reconnaître un service rendu suffisant pour la défibrillation^{5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16}.

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

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

² Gregoratos G et al. J Am Coll Cardiol 1998 ; 31 : 1175-1209

³ Hauer RNW et al. Eur Heart J 2001 ; 22 : 1074-1081

⁴ Arch Mal Cœur 2000 ; 93(10) : 1227-1232

⁵ ANAES, Les défibrillateurs cardiaques implantables, juillet 1997

⁶ ANAES, Les défibrillateurs cardioverters implantables ventriculaires : actualisation, janvier 2001

⁷ AVID investigators. N Engl J Med 1997 ; 337 : 1576-1583

⁸ Bigger T. for the CABG-Patch trial investigators N Engl J Med 1997 ; 337 : 1569-1575

⁹ Buxton A.E. et al. N Engl J Med 1999 ; 341 : 1882-1890

¹⁰ Connolly S.J. et al. Circulation 2000 ; 101 : 1297-1302

¹¹ Connolly S.J. et al. Eur Heart J 2000 ; 21 : 2071 - 8

¹² Frank R et al. Ann Cardiol Angéiol 2000 ; 49 : 238-244

¹³ Kuck K.H. et al. Circulation 2000 ; 102 : 748-754

¹⁴ Moss A.J. et al. N Engl J Med 1996 ; 335 : 1933-1940

¹⁵ Valenti R. et al. Eur Heart J 1996 ; 17 : 1565 - 71

¹⁶ Wever EF et al. Circulation 1995 ; 91 : 2195-2203

Plusieurs études évaluant l'intérêt de la resynchronisation cardiaque associée à la défibrillation sont disponibles :

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 QRS > 120 ms FEVG 35 %	113	mortalité globale	8,8 %	
Défibrillation et Resynchronisation	VENTAK CHF ou CONTAK CD		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.

Méta-analyse de Bradley¹⁹ :

Quatre principaux essais multicentriques publiés^{20, 21, 22, 23} ont évalué la resynchronisation ventriculaire associée ou non à la défibrillation. Ils concernent des appareils triple chambre de première génération.

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

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

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

²⁰ Cazeau S. et al., N Engl J Med 2001 ; 344 : 873-880

²¹ Abraham W. et al., N Engl J Med 2002 ; 346 : 1845 - 1853

²² CONTAK CD CRT-D system report 2002. Site Web FDA : www.fda.gov.

²³ Kuhlkamp V. et al. J Am Coll Cardiol 2002 ; 39 : 790 –797

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 8040	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 Augmentée

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 COMPANION²⁴

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^{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.

²⁴ Bristow MR. et al. N Engl J Med. 2004 ; 350 : 2140-2150.

²⁵ Moss AJ. et al. N Engl J Med. 2002 ; 346 : 877-883

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

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.

Ces études ont fait l'objet d'une méta-analyse²⁶ démontrant une réduction statistiquement significative de la mortalité grâce au dispositif de resynchronisation ventriculaire. La resynchronisation permet d'éviter un décès pour 24 patients implantés. Le bénéfice de la resynchronisation sur la mortalité s'exerce dès le 3^{ème} mois d'implantation.

L'analyse des données disponibles^{17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24} a conduit la Commission à reconnaître un service rendu suffisant pour la défibrillation associée à la stimulation cardiaque de resynchronisation.

1.1.2. Pour le défibrillateur cardiaque KRONOS LV-T :

Aucune étude spécifique au défibrillateur KRONOS LV-T n'est présentée dans le dossier

Le défibrillateur KRONOS LV-T est l'association dans une même prothèse du défibrillateur LEXOS DR et du stimulateur de resynchronisation cardiaque STRATOS LV.

La Commission a donné un avis favorable à l'inscription du défibrillateur LEXOS DR (avis du 14 avril 2004) et du stimulateur STRATOS LV (avis du 21 juillet 2004).

La fonction de télétransmission TELECARDIOLOGIE a été ajoutée à ce regroupement de deux prothèses

Trois études de faisabilité ayant fait l'objet de communications en congrès sont présentées dans le dossier^{27, 28, 29}. Ces études portent sur des stimulateurs de la firme équipés de versions antérieures de la fonction TELECARDIOLOGIE. Elles mettent en évidence un taux de réussite de transmission des informations de l'ordre de 90%, considéré comme satisfaisant par les experts. De plus, les types d'évènements transmis sont jugés pertinents pour le suivi des patients.

Deux études concernent l'intérêt médical potentiel de la fonction TELECARDIOLOGIE :

- une analyse des causes de décès des porteurs de défibrillateurs aux Etats-Unis³⁰ dont les résultats laissent espérer un bénéfice de la télétransmission qui pourrait permettre de détecter plus précocement les complications liées au dispositif (chocs de défibrillation inappropriés ou inefficaces, défaillance d'une sonde, épuisement de la batterie) et de prendre les mesures adaptées.
- une analyse du type d'évènements transmis et de leur délai de survenue (non publiée). Les auteurs concluent, sur la base de l'hypothèse d'un rythme trimestriel des visites, à un gain de temps pour la détection atteignant 60 jours environ. Ce bénéfice reste à démontrer au moyen d'une étude comparative.

²⁶ McAlister FA. et al. Ann Intern Med 2004 ; 141 : 381-390.

²⁷ Igidbashian D. et al. Europace 2003 ; 3 (suppl A) : 89/2 (abstract)

²⁸ Clémenty J. Cardiotim 2002 (abstract)

²⁹ Chun S. Europace 2002 ; 3(suppl A) : A71 (abstract)

³⁰ Hauser R. et al. ESC Munich 2004 (abstract)

Enfin, une étude³¹ évalue les décisions médicales prises d'après les données télétransmises et lors des visites de suivi conventionnel. Cette étude multicentrique prospective incluant 240 patients, montre une corrélation entre les actions cliniques prédictives déterminées par les rapports transmis, et les actions menées suite à l'interrogation du défibrillateur lors de la visite de contrôle. Cette étude publiée uniquement sous forme d'abstract, n'est pas véritablement comparative et le type d'actions menées n'est pas précisé. De plus, l'amélioration du score de qualité de vie à 1 an, si elle est significative, est basée sur une comparaison avant / après implantation et n'est pas nécessairement due à la fonction TELECARDIOLOGIE.

Des données de matériovigilance confirment la sécurité du système.

Les experts consultés accordent une confiance suffisante dans le service attendu du dispositif.

Cette fonction TELECARDIOLOGIE devrait donc aider le praticien dans sa gestion du suivi des patients. Mais les données sont préliminaires et ne permettent pas de préciser quelles suites médicales ont pu être données aux alertes transmises par l'appareillage, ni quelles conséquences éventuelles ont pu avoir les échecs de transmission. Une étude comparative devra confirmer le bénéfice attendu de la fonction TELECARDIOLOGIE associée au défibrillateur triple chambre.

1.2. Place dans la stratégie thérapeutique

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).

Les données disponibles ne permettent pas de déterminer la place spécifique du défibrillateur triple chambre KRONOS LV-T équipé du système de télétransmission TELECARDIOLOGIE.

Au vu des données fournies, la Commission a trouvé un intérêt potentiel à la fonction de télétransmission TELECARDIOLOGIE du défibrillateur triple chambre KRONOS LV-T, mais l'intérêt diagnostic ou thérapeutique de cette fonction pour le patient reste à démontrer.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

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.

³¹ Sauberman R. et al. Heart Rhythm 2004 ; 1(suppl) : s215 (abstract)

Selon un rapport de l'ANAES³², "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 industrialisés³³. 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 suivantes³⁴ (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 KRONOS LV-T 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.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

On estime à 300 000 environ le nombre annuel de morts subites aux Etats-Unis, dont la moitié est d'origine cardiovasculaire. Transposé à la France, ce chiffre serait voisin de 30 à 50 000^{35, 6}.

La prévalence de l'insuffisance cardiaque au sein de la population Européenne est estimée entre 0,4 et 2 %³⁶. En raison du vieillissement de la population et la prévalence augmentant avec l'âge, l'insuffisance cardiaque est une pathologie touchant chaque année plus de patients.

On évalue à 500 000 le nombre de patients insuffisants cardiaques en France.

2.3 Impact

Le dossier du fabricant ne comporte aucune donnée objective permettant d'évaluer l'impact sur santé publique du défibrillateur KRONOS LV-T équipé de la fonction TELECARDIOLOGIE.

L'implantation éventuelle de défibrillateurs chez des populations insuffisamment sélectionnées représenterait un risque de sécurité sanitaire et engendrerait des coûts inutiles, d'où la nécessité d'encadrer la prescription.

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

³² ANAES, Les défibrillateurs cardioverters implantables ventriculaires : actualisation, janvier 2001

³³ Goldstein S. et al., Circulation 1985 ; 71 : 873-80

³⁴ Maynard C. et al., Am J Cardiol 1993 ; 72 : 1296-300

³⁵ Tunstall-Pedoe H. et al. Circulation 1994 ; 90 : 538-612

³⁶ Mosterd A. et al. Eur Heart J 1999 ; 20 : 447-455

Concernant le LEXOS DR-T, une étude d'évaluation du coût du suivi conventionnel d'un patient implanté avec un défibrillateur est présentée³⁷. Les auteurs concluent à une réduction du coût du suivi grâce à la fonction TELECARDIOLOGIE basée sur l'hypothèse de la réduction du nombre de visites au centre.

Une réduction de 4 à 2 visites par an permettrait un gain de 2 149 \$ en 5 ans (durée de vie théorique du défibrillateur), atteint après 33,5 mois compte-tenu du surcoût de 1 200 \$ lié au dispositif. En revanche, le surcoût potentiel lié à d'éventuelles visites supplémentaires provoquées par la fonction TELECARDIOLOGIE n'est pas envisagé par les auteurs. Le bénéfice est donc possible (mais théorique et spéculatif).

De plus, la réduction du nombre de visites, hypothèse sur laquelle est basée cette étude, est contraire aux recommandations actuelles du fabricant dans le guide destiné au médecin qui précise : « *l'utilisation de la télétransmission ne doit pas remplacer les examens de suivi régulier* ».

Il existe un impact potentiel de la télétransmission sur le système de soins , mais celui-ci ne peut être évalué en l'absence de données suffisantes.

Au total, les données disponibles ne permettent pas de préciser l'intérêt de santé publique attendu de la fonction TELECARDIOLOGIE présente sur le défibrillateur KRONOS LV-T.

³⁷ Fauchier L et al. PACE 2005 ; 28 : S255 – S259

Eléments conditionnant le Service Attendu

Spécifications techniques minimales

Celles retenues à la LPP pour les défibrillateurs cardiaques implantables avec stimulation atrio-biventriculaire pour resynchronisation, dits «triple chambre » (titre III, chapitre 4, section 7, sous section 3).

Modalités d'utilisation et de prescription

Celles retenues à la LPP pour les défibrillateurs cardiaques implantables avec stimulation atrio-biventriculaire pour resynchronisation, dits «triple chambre » (titre III, chapitre 4, section 7, sous section 3).

Ces recommandations sont conformes à celles de la Société Française de Cardiologie (SFC) pour les défibrillateurs cardiaques "classiques"³⁸ 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.

En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le service attendu par le défibrillateur double chambre KRONOS LV-T disposant du système de télétransmission TELECARDIOLOGIE 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.

Toutefois, la Commission souligne que le service rendu suffisant des dispositifs possédant une fonction de télétransmission des données est subordonné à une adaptation de l'organisation des soins.

³⁸ Arch Mal Cœur 1999 ; 92(2) : 243-250

Amélioration du Service Attendu

1) 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.

2) Comparaison aux autres défibrillateurs triple chambre

Il n'est présenté aucun essai comparatif par rapport aux autres défibrillateurs triple chambre inscrits. Cependant, les experts soulignent la présence de certaines spécificités techniques du défibrillateurs KRONOS LV-T :

- des fonctions de mémorisation : 60 minutes d'enregistrement d'électrocardiogrammes myocardiques endocavitaires,
- Une fonction de télétransmission nommée TELECARDIOLOGIE qui devrait aider le praticien dans sa gestion du suivi des patients. Néanmoins, l'absence de donnée comparative ne permet pas de conclure sur l'amélioration de service attendu qui pourrait être procurée par la fonction.

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

Par ailleurs, les données fournies ne permettent pas de conclure à une amélioration de service attendu liée à la fonction TELECARDIOLOGIE par rapport aux autres défibrillateurs double chambre.

La Commission d'Evaluation des Produits et Prestations s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) du défibrillateur KRONOS LV-T par rapport aux autres défibrillateurs double chambre inscrits à la LPP.

La Commission attend des études démontrant l'amélioration du service attendu ou rendu procurée par la fonction TELECARDIOLOGIE dans le suivi des patients en terme de sécurité et/ou d'un intérêt médico-économique.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de 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.

Durée d'inscription proposée :

3 ans.

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^{39, 40}, 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)⁴¹
- seuls la moitié de ces 50 000 patients ont une indication de défibrillation cardiaque⁴²,
- 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, 43}.

La population cible du défibrillateur KRONOS LV-T n'est pas supérieure à 22 000 au total.

Conclusion : 600 patients / an

³⁹ Werling C. et al Thorac Cardiovasc Surg 2002 ; 50: 67-70

⁴⁰ Molhoek SG. et al. Eur J Heart Fail. 2003 ; 5 : 315-317

⁴¹ Farwell D. et al. Eur Heart J. 2000 ;21: 1246-1250

⁴² Gregoratos G et al. Circulation 2002; 106 : 2145-2161

⁴³ Bradley DJ JAMA. 2003 ;289 :2719-2721

ANNEXES

Etudes concernant d'autres défibrillateurs :

Nom de l'étude	Analyse rétrospective de la base de données du centre de service (non publiée)
Objectif de l'étude	Analyser le type d'événements transmis au cardiologue via le centre de service, et évaluer le bénéfice de la détection précoce pour le patient
DM utilisés	544 BELOS DR-T (précédent dans la gamme du fabricant) et 707 LEXOS DR-T
Type d'étude	Multicentrique, rétrospective, non comparative
Sujets étudiés	694 patients analysés Critères d'inclusion : indication d'implantation d'un défibrillateur double chambre asservi et résidence dans une zone couverte par un réseau de téléphonie mobile GSM.
Protocole de traitement	Périodicité du suivi selon les habitudes des centres
Durée de suivi	Durée de l'étude : janvier 2002 à juillet 2004 (31 mois) Durée moyenne de suivi des patients : 170 jours Nombre de perdus de vue : non communiqué
Critères d'évaluation	Nombre et type d'événements transmis Délai de survenue de l'événement
Résultats	Pour les défibrillateurs double chambre DR-T - 393 événements anormaux transmis pour 236/694 (34%) des patients - 85% des événements étaient médicaux dont 40% de fibrillations ventriculaires, 45% de tachycardies ventriculaires, 5% de chocs inefficaces au jour 30, 9% de tachycardies supra-ventriculaires, 1% d'orages rythmiques - délai moyen de survenue d'un événement : 29 jours après une visite de contrôle au centre de surveillance cardiologique.

Nom de l'étude	WAMMI study (abstract de communication) ³¹
Objectif de l'étude	Evaluer l'intérêt de la télétransmission TELECARDIOLOGIE pour les patients porteurs d'un DCI.
DM utilisés	BELOS DR-T (précédent dans la gamme du fabricant) et LEXOS DR-T
Type d'étude	Multicentrique, prospective, comparant les décisions prises d'après les données transmises et après interrogation du défibrillateur.
Sujets étudiés	240 patients inclus (300 nécessaires d'après le calcul a priori) Critères d'inclusion : indication d'implantation d'un défibrillateur double chambre asservi et résidence dans une zone couverte par un réseau de téléphonie mobile GSM.
Protocole de traitement	Visites de suivi tous les 3 mois. Les rapports sont « télétransmis » au cardiologue 2 fois par semaine.
Durée de suivi	Durée de l'étude : septembre 2002 à 2005 Durée de suivi moyenne : 277 ± 116 jours Nombre de perdus de vue : non communiqué
Critères d'évaluation	Principal : corrélation des actions prédictives en regard des informations transmises par le système et celles obtenues par interrogation du défibrillateur. Secondaire : satisfaction des patients (score de qualité de vie SF36 comparé à l'inclusion et à la fin du suivi).
Résultats	229 visites de suivi - 33 019 transmissions - corrélation (test t de Student) entre les actions cliniques prédictives déterminées par les rapports transmis, et les actions menées suite à l'interrogation du défibrillateur lors de la visite de contrôle. - 95% de valeur prédictive positive - 97% de valeur prédictive négative - amélioration significative (p<0,05) du score de qualité de vie à 1 an (41 patients)

Nom de l'étude	Analyse rétrospective de la base de données FDA (abstract de communication) ³⁰
Objectif de l'étude	Analyser les causes de décès de patients porteurs de DCI inclus dans la base de la FDA.
DM utilisés	Défibrillateurs (modèles non précisés)
Type d'étude	Multicentrique, rétrospective, non comparative
Sujets étudiés	230 morts rapportées, 152 décès analysés 77 exclusions : manque d'information disponible (55), mort liée à l'acte (10), dispositif endommagé après le décès (12).
Protocole de traitement	
Durée de suivi	Données recueillies entre septembre 1996 et décembre 2003 (7 ans).
Critères d'évaluation	Causes des événements recueillis
Résultats	Analyse des 152 décès avec information : - pour 109 décès (72%) on retrouvait un défaut ou un dysfonctionnement du matériel : DCI (57), sondes (40), les 2 (12) - problème électrique : rupture d'isolant de la sonde (29), composant défectueux (13), sondes altérée par le choc à haute tension (15) - alertes fabricants pour 78 DCI

Nom de l'étude	Potential cost savings by telemedicine-assisted long-term care of implantable cardioverter defibrillator recipients ³⁷
Objectif de l'étude	Evaluer le bénéfice potentiel en terme de coût du suivi du défibrillateur avec la fonction TELECARDIOLOGIE par rapport au défibrillateur sans cette fonction.
DM utilisés	Défibrillateurs (modèles non précisés) sans télétransmission
Type d'étude	Multicentrique (6 régions : Nord, Nord-Est, Est, Centre, Sud-Ouest), rétrospective, comparant le coût du suivi conventionnel par rapport au coût <u>attendu</u> du suivi avec la fonction TELECARDIOLOGIE.
Sujets étudiés	502 patients analysés caractéristiques des patients : non précisées
Protocole de traitement	Non standardisé.
Durée de suivi	Durée de l'étude : 2 ans
Critères d'évaluation	Calcul du coût moyen pour un suivi standard sans télétransmission : nombre de visites + coût médical (honoraires, ECG, contrôle spécifiques du DCI) + coût du transport Comparaison au coût espéré avec la fonction TELECARDIOLOGIE.
Résultats	Coût calculé moyen du suivi du DCI conventionnel sans télétransmission = coût médical 94 \$US + coût du transport 121 \$ (distance moyenne 69 ± 57 km) = 215 \$ / visite

Stimulateurs ayant une fonction de télétransmission :

Nom de l'étude	Etude européenne : Home monitoring technical feasibility study ²⁷
Objectif de l'étude	Etudier la faisabilité d'un suivi téléométrique automatique des patients.
DM utilisé	Stimulateur BA03 avec le boîtier patient RUC 1000-A
Type d'étude	- étude multicentrique (6 centres impliqués) ; - prospective - non comparative.
Patients	- 106 patients analysés (122 sujets calculés a priori) - critère principal d'inclusion : Indication conventionnelle de stimulation double chambre DDDR. Le patient doit résider dans une zone de couverture GSM - critère de non inclusion : non spécifiés - caractéristiques (démographiques, diagnostiques) : non spécifiés
Protocole et durée de suivi	- durée totale de suivi de l'étude : 1 an
Critères d'évaluation	Taux de transmission réussie (principal), intégrité des messages et acceptation par le patient
Résultats	- 89,7 % des messages envoyés sont reçus - 100% des messages sont intègres - 90% des patients ne se sentent pas dérangés – 87% éprouvent un sentiment de sécurité.

Nom de l'étude	Etude française (Bordeaux) ²⁸
Objectif de l'étude	Etudier la faisabilité d'un suivi téléométrique automatique des patients.
DM utilisé	Stimulateur BA03 avec le boîtier patient RUC 1000-A
Type d'étude	- étude monocentrique - prospective - non comparative ;
Patients	- 10 patients analysés (10 sujets calculés a priori) - critère principal d'inclusion : Indication conventionnelle de stimulation double chambre DDDR. Le patient doit résider dans une zone de couverture GSM - critère de non inclusion : non spécifiés - caractéristiques (démographiques, diagnostiques): 4 bloc auriculo-ventriculaires ; 2 dysfonctions sinusales ; 4 ablations de la jonction AV
Protocole et durée de suivi	étude débutée en décembre 2001, achevée en août 2002
Critères d'évaluation	Taux de transmission réussie
Résultats	- 784 jours de suivi cumulé - 720 message transmis - 92% de transmission réussie

Nom de l'étude	Home monitoring scientific study – Etude nord-américaine ²⁹
Objectif de l'étude	Etudier la faisabilité d'un suivi téléométrique automatique des patients et comparer les données transmises aux données des examens de suivi
DM utilisé	Stimulateur BA03 avec le boîtier patient RUC 1000-A
Type d'étude	- étude multicentrique (13 centres impliqués) ; - prospective ; - non comparative ;
Patients	- 56 patients analysés (150 sujets calculés a priori) - critère principal d'inclusion : Indication conventionnelle de stimulation double chambre DDDR. Le patient doit résider dans une zone de couverture GSM - critère de non inclusion : non spécifiés - caractéristiques (démographiques, diagnostiques) : non spécifiés
Protocole et durée de suivi	- suivi des patients implantés - comparaison des messages envoyés par le stimulateur aux messages reçus avec l'interrogation du stimulateur lors de 4 visites. - étude débutée en octobre 2001, achevée en décembre 2002
Critères d'évaluation	Taux de patient qui peuvent être suivis ; Intégrité des messages, taux de transmission réussies et délai de réception des messages.
Résultats	- 92,9 % de patients peuvent être suivis, - 100% des messages sont intègres, - 84, 8% des messages sont reçus en moins de 1 minute.

Données de matériovigilance :

Au total, 4 945 appareils disposant de la fonction TELECARDIOLOGIE ont été implantés entre décembre 2000 et décembre 2003 (PHILOS DR-T, BELOS DR-T et BELOS VR-T). Aucun effet indésirable lié à la fonction TELECARDIOLOGIE n'a été rapporté au fabricant.