

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

14 septembre 2005

CONCLUSIONS	
Nom :	NEWLIVING CHF , stimulateur cardiaque implantable avec stimulation atrio-biventriculaire pour resynchronisation, dit « triple chambre ».
Modèles et références retenus :	Un seul modèle disponible
Fabricant :	SORIN BIOMEDICA CRM SRL
Demandeur :	SORIN GROUP France SAS
Données disponibles :	- <u>Etudes</u> : plusieurs études et une méta-analyse démontrent l'efficacité (réduction de la mortalité, amélioration de la qualité de vie, fréquence des hospitalisations) de la stimulation atrio-biventriculaire chez les patients en insuffisance cardiaque sévère (classe III-IV de la NYHA), malgré un traitement médical optimal. - <u>Experts</u> : les experts consultés accordent une confiance suffisante dans le service attendu du dispositif.
Service Attendu (SA) :	Suffisant : en raison de - L'intérêt thérapeutique du stimulateur NEWLIVING CHF pour la resynchronisation cardiaque par stimulation atrio-biventriculaire dans les indications retenues. - L'intérêt en terme de santé publique des stimulateurs cardiaques implantables triple chambre compte tenu de l'absence d'alternative et de la gravité de l'affection.
Indications :	Celles retenues à la LPP pour les stimulateurs cardiaques implantables avec stimulation atrio-biventriculaire pour resynchronisation, dits « triple chambre » (titre III, chapitre 4, section 1, sous section 6) : Resynchronisation cardiaque par stimulation atrio-biventriculaire en cas d'insuffisance cardiaque sévère (classe III-IV de la NYHA), malgré un traitement médical optimal, chez des patients en rythme sinusal, avec complexes QRS>120ms sur l'ECG, fraction d'éjection ventriculaire gauche 35% et diamètre télédiastolique ventriculaire gauche > 27 mm / 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.
Eléments conditionnant le SA :	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 :	
- 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).
Amélioration du SA :	Absence d'amélioration du service rendu (ASR V) par rapport aux autres stimulateurs de ce type déjà évalués par la CEPP
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	3 ans

Conditions du renouvellement :	Des études à plus long terme pour confirmer 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.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

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
- un tournevis dynamométrique
- une dose d'huile de silicone

■ **Applications**

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

Historique du remboursement

Le stimulateur NEWLIVING CHF est le successeur dans la gamme du fabricant du stimulateur LIVING CHF. Aucun de ces deux dispositifs n'est inscrit à la LPP.

Caractéristiques du produit ou de la prestation

■ Marquage CE

DMIA, notification par l'Istituto Superiore di Sanità(n°0373), Italie

■ Description et fonctions assurées

NEWLIVING CHF est un appareil triple chambre multiprogrammable à fréquence asservie assurant une stimulation atrio-biventriculaire pour resynchronisation cardiaque.

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.

La longévité du stimulateur NEWLIVING CHF est estimée à 5,8 ans dans les conditions suivantes : 2,5 V – 0,5 ms – 70 min⁻¹ – 100% stimulation – 500 $\Omega \pm 1\%$ (jusqu'à l'indication de remplacement).

■ Acte ou prestation associée

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

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

Le stimulateur NEWLIVING CHF doit être utilisé avec le programmeur approprié de SORIN.

NEWLIVING CHF est compatible avec les sondes du standard IS-1 unipolaire ou bipolaire.

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

¹ Arch Mal Cœur 2004 ; 97(7) : 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 stimulateurs de resynchronisation cardiaque :

Trois grands essais multicentriques publiés^{2, 3, 4} 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 ²	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 ³	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 ⁴	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.

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

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

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

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

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

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

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

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

Bras	dispositif évalué	N	Critères de jugement	Résultats à 1 an	P (/ contrôle)
Contrôle	-	308	▪ critère principal composite : mortalité globale et hospitalisations toutes causes confondues	▪ 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-analyse⁷ démontrant une réduction statistiquement significative de la mortalité grâce au dispositif de resynchronisation ventriculaire. La resynchronisation permet d'éviter un décès pour 24 patients implantés. Le bénéfice de la resynchronisation sur la mortalité s'exerce dès le 3^{ème} mois d'implantation.

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

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

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

En conclusion, l'intérêt de la resynchronisation ventriculaire a été démontré pour les patients en rythme sinusal avec insuffisance cardiaque sévère (classe III-IV de la NYHA), malgré un traitement médical optimal, avec complexes QRS >120ms sur l'ECG, fraction d'éjection ventriculaire gauche 35% et diamètre télédiastolique ventriculaire gauche > 60 mm.

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

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

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

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

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

1.1.2 Pour le stimulateur cardiaque NEWLIVING CHF :

Aucune étude spécifique au stimulateur NEWLIVING CHF n'est présentée dans le dossier

NEW LIVING CHF dispose d'un algorithme de réglage automatique du délai auriculo-ventriculaire (DAV) exploitant les accélérations mécaniques du cœur converties en signal électrique : le Peak Endocardial Acceleration (PEA).

Une étude menée sur la version antérieure du stimulateur (LIVING CHF) pour valider l'automatisation du réglage du DAV avec le PEA est fournie dans le dossier.

Cette étude non publiée réalisée sur 21 patients insuffisants cardiaques (classe III-IV de la NYHA, complexes QRS>150 ms, fraction d'éjection ventriculaire gauche < 36%, diamètre télédiastolique ventriculaire gauche > 59 mm) disposant d'un traitement médical optimal montre après 3 mois de suivi une corrélation significative ($r = 0,93$; $p = 0,0001$) entre les valeurs de DAV obtenues par échocardiographie (méthode de référence) et le PEA.

	Echocardiographie	PEA
DAV (ms)	147,5±38,5	139,9±37,4

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Les mesures hygiéno-diététiques et les médicaments (diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, aldactone, bêtabloquants, digitaliques) constituent le traitement de tous les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque de classe III/IV (selon la classification de la NYHA*).

L'implantation d'un stimulateur triple chambre est envisagée pour des patients insuffisamment améliorés malgré un traitement optimal.

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 ^{3, 4, 5, 8} 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 NEWLIVING CHF appartient à la génération des appareils à 3 « vrais » canaux.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

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.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

La prévalence de l'insuffisance cardiaque au sein de la population Européenne est estimée entre 0,4 et 2 %⁹. 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 stimulateur NEWLIVING CHF.

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

⁹ Mosterd A. et al. Eur Heart J 1999 ; 20 :447-455

Eléments conditionnant le Service Attendu

■ Spécifications techniques minimales

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).

Documents d'information

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

■ Modalités d'utilisation et de prescription

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"¹⁰, 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 stimulateur triple chambre NEWLIVING CHF 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.

¹⁰ Arch Mal Cœur 1999 ; 92 : 243-250

Amélioration du Service Attendu

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.

2) Comparaison aux autres stimulateurs triple chambre

Il n'est présenté aucun essai comparatif. Cependant, les experts soulignent la présence de certaines spécificités techniques du stimulateur NEWLIVING CHF :

- Une protection contre les arythmies auriculaires (repli) basée sur l'analyse de la variabilité des fréquences spontanées.
- la possibilité de programmer une tension de sortie à 8 V, utile en cas de seuil ventriculaire gauche élevé.
- Un algorithme de réglage automatique du délai auriculo-ventriculaire (DAV) exploitant les accélérations mécaniques du cœur converties en signal électrique : le Peak Endocardial Acceleration (PEA). Une étude validant la fonction PEA est disponible mais ne permet pas de démontrer l'intérêt clinique de cette algorithme de réglage du délai AV par rapport à la méthode de référence (échocardiographie). De plus, l'exploitation du PEA est subordonnée à l'utilisation conjointe d'une sonde tripolaire spécifique (du type MINIBEST). L'implantation de NEWLIVING CHF avec toute autre sonde au standard IS1 est possible mais ne permettra pas l'utilisation du PEA pour l'optimisation automatique du DAV.

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

Par ailleurs, le NEWLIVING CHF 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 NEWLIVING CHF par rapport aux autres stimulateurs triple chambre inscrits à la LPP.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Des données de matériovigilance seront demandées lors du renouvellement d'inscription.

Durée d'inscription proposée :

3 ans

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**.