



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

21 décembre 2005

CONCLUSIONS	
Nom :	INSYNC SENTRY 7298 , défibrillateur cardiaque automatique implantable avec stimulation atrio-biventriculaire pour resynchronisation, dit "triple chambre".
Modèles et références retenus :	Un seul modèle disponible. Un moniteur externe SENTRY CHECK 2697 conditionné séparément sera fourni à la demande pour l'utilisation de la fonction OPTIVOL, dans le cadre d'une expérimentation clinique. La prestation d'assistance téléphonique proposée par le fabricant n'est pas retenue.
Fabricant :	MEDTRONIC INC (Etats-Unis d'Amérique)
Demandeur :	MEDTRONIC France SAS
Données disponibles :	- <u>Etudes</u> : - De nombreuses études et une méta-analyse démontrent l'efficacité de la défibrillation cardiaque associée à la resynchronisation cardiaque pour la prévention de la mortalité cardiaque par trouble du rythme ventriculaire chez les patients nécessitant une resynchronisation cardiaque par stimulation atrio-biventriculaire. - Une étude de faisabilité portant sur un stimulateur double chambre de la firme équipé d'une sonde de défibrillation et d'un dispositif de mesure de l'impédance intra-thoracique met en évidence une corrélation négative modeste entre l'impédance et la pression capillaire d'une part, et la perte de fluide d'autre part (étude MidHeft). - Une étude observationnelle est actuellement en cours. Les résultats préliminaires portent sur les 370 premiers patients suivis en moyenne $4,8 \pm 3$ mois. Le taux d'alertes non justifiées varie de 39 à 12,7% selon les critères cliniques pris en compte pour la justification. Ces résultats posent question et cette étude est très critiquable au plan méthodologique. - Aucune donnée n'est présentée concernant l'assistance téléphonique proposée. - <u>Experts</u> : les experts consultés accordent une confiance suffisante dans le service attendu du défibrillateur triple chambre. Elle n'est pas remise en cause par la présence de la nouvelle fonction diagnostique OPTIVOL.

Service Attendu (SA) :	Suffisant : en raison de - L'intérêt thérapeutique du défibrillateur INSYNC SENTRY 7298 pour la prévention de la mortalité cardiaque par trouble du rythme ventriculaire chez les patients nécessitant une resynchronisation cardiaque par stimulation atrio-biventriculaire dans les indications retenues. - L'intérêt en terme de santé publique des défibrillateurs cardiaques implantables triple chambre compte tenu de l'absence d'alternative et de la gravité de l'affection. - L'intérêt potentiel de la fonction de surveillance de la surcharge pulmonaire du défibrillateur INSYNC SENTRY 7298. Toutefois son intérêt diagnostique pour prédire une décompensation cardiaque reste à démontrer. - L'impact potentiel de cette fonction sur le système de soins, bien que les données disponibles ne permettent pas de préciser l'intérêt de santé publique attendu de la fonction OPTIVOL. En revanche, la Commission considère le service attendu de l'assistance téléphonique proposée insuffisant.
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>120ms sur l'ECG, fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤ à 35% et diamètre télédiastolique ventriculaire gauche > 27 mm / m² de surface corporelle.
Eléments conditionnant le SA : 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 :	
Amélioration du SA :	INSYNC SENTRY 7298 est un défibrillateur triple chambre correspondant en tous points aux spécifications techniques minimales requises pour l'inscription sur la LPP. Ce dispositif propose en plus une fonction diagnostique de la décompensation cardiaque. ASA de niveau V par rapport aux autres défibrillateurs cardiaques implantables triple chambre inscrits à la LPP ne disposant pas d'une fonction de diagnostic de la décompensation cardiaque, dont l'INSYNC MAXIMO 7304. La Commission attend des études démontrant l'amélioration du service attendu ou rendu par la fonction OPTIVOL dans le suivi des patients en terme de sécurité et/ou d'un intérêt médical et/ou d'un intérêt médico-économique.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	3 ans
Conditions 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 la technique de resynchronisation associée à la défibrillation cardiaque.
Population cible :	600 patients par an

La Commission recommande qu'une note d'information soit envoyée aux centres implantateurs leur recommandant de n'utiliser la fonction OPTIVOL que dans le cadre d'un essai clinique.

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. Le fabricant demande l'inscription du défibrillateur INSYNC SENTRY 7298 et du boîtier externe SENTRY CHECK 2697 avec ou sans assistance téléphonique.

■ Conditionnement : unitaire

Le conditionnement comporte le dispositif implantable, un tournevis dynamométrique et une broche.

Le moniteur de surveillance SENTRY CHECK 2697 est conditionné séparément.

■ 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 INSYNC SENTRY 7298 est une évolution du défibrillateur INSYNC MAXIMO 7304.

L'INSYNC MAXIMO 7304 est actuellement inscrit à la LPP jusqu'au 2 septembre 2007, conformément à l'avis de la CEPP du 29 juin 2005.

L'INSYNC SENTRY 7298 a été inscrit à la LPP jusqu'au 21 mars 2008, dans l'attente du marquage CE du boîtier SENTRY CHECK, conformément à l'avis de la CEPP du 15 décembre 2004.

Caractéristiques du produit ou de la prestation

■ Marquage CE

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

■ Description et fonctions assurées

INSYNC SENTRY 7298 associe dans une même prothèse les fonctions d'un défibrillateur et d'un stimulateur de resynchronisation cardiaque.

INSYNC SENTRY 7298 est un défibrillateur triple chambre doté d'une fonction diagnostique de la surcharge pulmonaire par mesure de l'impédance intra-thoracique (entre la sonde ventriculaire droite et le boîtier). Les enregistrements peuvent être consultés rétrospectivement, et le dépassement du seuil programmé peut faire l'objet d'une alerte sonore. Le système complet est appelé OPTIVOL.

Un boîtier externe appelé SENTRY CHECK 2697 permet une confirmation visuelle de l'alerte OPTIVOL. En revanche, les alertes système (déjà disponibles sur d'autres appareils de la firme) sont uniquement sonores. Elles permettent de détecter un problème technique (déplacement de sonde, fin de vie de la pile) ou un trouble grave du rythme ventriculaire.

La longévité calculée du défibrillateur INSYNC SENTRY 7298 est de 4,9 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 par trimestre, stimulation 3,5 V à 0,5 ms, 500 Ω et 100 % stimulation.

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, INSYNC SENTRY 7298 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.

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

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

Le défibrillateur INSYNC SENTRY 7298 doit être utilisé avec le programmeur MEDTRONIC approprié (Carelink, modèle 2090, logiciel modèle 9998).

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

Une prestation associée est proposée. Il s'agit d'une assistance téléphonique dont l'objectif est d'assurer une bonne coordination des soins entre les différents médecins à la suite d'une alerte OPTIVOL, sur appel du patient.

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 du rapport effet thérapeutique et diagnostique sur les effets indésirables ou les risques liés à son utilisation

1.1.1. Evaluation et recommandations concernant les défibrillateurs cardiaques implantables

(ces données ne sont pas spécifiques au défibrillateur INSYNC SENTRY 7298, elles sont détaillées en annexe)

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}.

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

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

Niveaux de preuves
A : fondé sur des données provenant de plusieurs études randomisées comprenant un grand nombre de patients
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
C : fondé sur un consensus des experts consultés
Classes (grades de recommandations)
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
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
- II a : le poids des preuves est plutôt en faveur de la technique
- II b : le poids des preuves est insuffisant pour avoir une opinion.
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

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^{17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24}. Ces études ont fait l'objet d'une méta-analyse²⁵ 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 a donc 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 INSYNC SENTRY 7298 :

Les études présentées n'ont pas été réalisées avec le défibrillateur INSYNC SENTRY 7298 mais avec des dispositifs antérieurs. L'extrapolation des résultats à l'INSYNC SENTRY 7298 n'est pas remise en cause par la commission, et les experts consultés accordent une confiance suffisante dans le service attendu du défibrillateur triple chambre INSYNC SENTRY 7298.

Une étude de faisabilité²⁶ portant sur un stimulateur double chambre de la firme équipé d'une sonde de défibrillation et d'un dispositif de mesure de l'impédance intra-thoracique est présentée dans le dossier (étude MidHeft). Elle met en évidence une corrélation négative modeste entre l'impédance et la pression capillaire d'une part, et la perte de fluide d'autre part. Au seuil de 60 Ω . j, la sensibilité de la méthode est de 76,9% et le taux de faux négatifs de 1,5 par patient année. Cette étude est menée chez 33 patients suivis en moyenne $20 \pm 8,4$ mois.

Une étude observationnelle est actuellement en cours. Les résultats préliminaires présentés dans le dossier portent sur les 370 premiers patients suivis en moyenne $4,8 \pm 3$ mois. La période d'inclusion n'est pas terminée. L'analyse porte uniquement sur les objectifs secondaires de validation de la méthode diagnostique OPTIVOL. Le taux d'alertes non justifiées varie de 39 à 12,7% selon les critères cliniques pris en compte pour la justification. Le taux de faux négatifs est inférieur à 1%.

Ces résultats posent question et cette étude est très critiquable au plan méthodologique.

Néanmoins, la confiance des experts dans le service attendu du défibrillateur triple chambre INSYNC SENTRY 7298 n'est pas remise en cause par la mise à disposition de la fonction OPTIVOL qui devrait permettre une détection précoce des décompensations cardiaques. Cependant, les données sont préliminaires et ne permettent pas de déterminer les bénéfices procurés par cette nouvelle possibilité diagnostique en terme de réduction de la morbi-mortalité ou d'amélioration de la prise en charge des patients. Une étude comparative devra confirmer le bénéfice attendu de la fonction OPTIVOL associée aux dispositifs de resynchronisation atrio-biventriculaire.

Aucune donnée n'est présentée concernant l'assistance téléphonique proposée.

Les experts consultés considèrent qu'en l'absence de validation de la technique diagnostique, et du fait que cette prestation peut perturber la relation patient-médecin par intervention d'un tiers, l'évaluation du service attendu de cette assistance téléphonique est prématurée.

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 sytem report 2002. Site Web FDA : www.fda.gov.

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

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

²⁵ McAlister FA. et al. Ann Intern Med 2004 ; 141 : 381-390.

²⁶ Yu CM. et al. Circulation 2005 ; 112 : 841-848

1.2. Place dans la stratégie thérapeutique

1.2.1 Alternatives thérapeutiques

Les défibrillateurs triple chambre tels que l'INSYNC SENTRY 7298 ont un intérêt thérapeutique dans l'indication de 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>120ms sur l'ECG, fraction d'éjection ventriculaire gauche $\leq$ à 35% et diamètre télédiastolique ventriculaire gauche $> 27 \text{ mm} / \text{m}^2$ de surface corporelle.

Les données disponibles ne permettent pas de déterminer la place spécifique du défibrillateur INSYNC SENTRY 7298.

1.2.2 Alternatives diagnostiques

Actuellement, le diagnostic de la décompensation cardiaque est basé sur la reconnaissance des signes précurseurs par le patient et l'examen clinique.

Elles peuvent apparaître de façon brutale, à l'occasion d'un trouble du rythme ventriculaire, d'un infarctus du myocarde ou d'une fuite mitrale massive par rupture de cordage par exemple. Dans ce cas le système OPTIVOL ne présente bien entendu aucun intérêt. Le plus souvent les signes d'insuffisance cardiaque apparaissent de façon insidieuse, sous la forme d'une gêne respiratoire progressivement croissante, plus marquée le matin au réveil (toux de primodécubitus), et devenant de plus en plus invalidante pour des activités de la vie courante. Il est parfois difficile d'interpréter ces signes en pratique clinique ce qui amène fréquemment à demander un dosage de la BNP (brain natriuretic peptide), qui est une hormone circulante reflétant fidèlement le degré d'avancement de l'insuffisance cardiaque (souvent fait en comparaison par rapport à un dosage précédent). Les signes cliniques d'une insuffisance cardiaque avancée sont francs, à l'examen clinique, avec des râles crépitants aux bases pulmonaires, des oedèmes des membres inférieurs, une turgescence jugulaire

Les experts consultés précisent que la fonction OPTIVOL ne peut avoir d'intérêt que dans les décompensations cardiaques d'installation progressive.

En l'absence de validation de la technique diagnostique, la place de la nouvelle fonction diagnostique OPTIVOL ne peut être déterminée.

Au vu des données fournies, la Commission a trouvé un intérêt potentiel à la fonction OPTIVOL du défibrillateur INSYNC SENTRY 7298, mais celui-ci reste à démontrer.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

Troubles du rythme ventriculaire : 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.

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

Insuffisance cardiaque sévère : la fonction de stimulation atrio-biventriculaire de l'INSYNC SENTRY 7298 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.

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

Décompensation cardiaque : la décompensation cardiaque est définie comme de nouveaux symptômes, ou une aggravation des signes préexistants tels que dyspnée, fatigue, oedème²⁷. Dans la majorité des cas, les symptômes apparaissent en moyenne dans les 3 jours qui précèdent l'hospitalisation²⁸. C'est l'une des complications principales de l'insuffisance cardiaque. Elle peut survenir sur un mode aigu ou progressif. La décompensation est la cause d'hospitalisations itératives²⁹ associées à un risque élevé de réadmission et de décès³⁰.

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

Concernant la mort subite, on estime à 300 000 environ le nombre annuel aux Etats-Unis, dont la moitié est d'origine cardiovasculaire. Transposé à la France, ce chiffre serait voisin de 30 à 50 000^{31, 6}.

Par ailleurs, la prévalence de l'insuffisance cardiaque au sein de la population Européenne est estimée entre 0,4 et 2 %³². 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.

D'après les données 2003 du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Implantation (PMSI), le nombre total de séjours pour insuffisance cardiaque et états de choc (GHM 184) est de 151 000 par an, avec une durée moyenne de 10 jours. L'âge moyen des patients est de 77,7 ans.

2.3 Impact

Les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et états de choc représentent 2,4% des journées d'hospitalisation en France (données PMSI 2003).

Les experts consultés précisent qu'il n'est pas à prévoir de modification substantielle de la prise en charge des décompensations aiguës.

²⁷ Felker G. et al. Am Heart J 2003 ; 145(2) : S18-S25

²⁸ Friedman MM. Heart Lung 1997 ; 26 : 169-176

²⁹ Sackner-Bernstein J. Current Cardiology Report 2005 ; 7 : 204-210

³⁰ Jain P. et al. Am Heart J 2003 ; 145 : S3-S17

³¹ Tunstall-Pedoe H. et al. Circulation 1994 ; 90 : 538-612

³² Mosterd A. et al. Eur Heart J 1999 ; 20 :447-455

Il existe un impact potentiel de la fonction OPTIVOL 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 OPTIVOL présente sur le défibrillateur INSYNC SENTRY 7298.

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"³³ 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.

La Commission recommande qu'une note d'information soit envoyée aux centres planteurs leur recommandant de n'utiliser la fonction OPTIVOL que dans le cadre d'un essai clinique.

En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le service attendu par le défibrillateur triple chambre INSYNC SENTRY 7298 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 dans les indications retenues.

En revanche, la Commission considère le service attendu de l'assistance téléphonique proposée insuffisant.

³³ 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.

La Commission note la présence d'une nouvelle fonction diagnostique de la surcharge pulmonaire par mesure de l'impédance intra-thoracique. Cependant, les données fournies ne permettent pas de conclure à une amélioration de service attendu liée à cette fonction OPTIVOL par rapport aux autres défibrillateurs triple chambre.

La Commission d'Evaluation des Produits et Prestations s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) du défibrillateur INSYNC SENTRY 7298 par rapport aux autres défibrillateurs triple chambre inscrits à la LPP ne disposant pas d'une fonction de diagnostic de la décompensation cardiaque, dont l'INSYNC MAXIMO 7304.

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

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de 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-bi-ventriculaire menés par différentes équipes européennes^{34, 35}, 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)³⁶
- seuls la moitié de ces 50 000 patients ont une indication de défibrillation cardiaque³⁷,
- 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, 38}.

La population cible du défibrillateur INSYNC SENTRY 7298 n'est pas supérieure à 22 000 au total.

Conclusion : 600 patients / an

³⁴ Werling C. et al Thorac Cardiovasc Surg 2002 ; 50: 67-70

³⁵ Molhoek SG. et al. Eur J Heart Fail. 2003 ; 5 : 315-317

³⁶ Farwell D. et al. Eur Heart J. 2000 ;21: 1246-1250

³⁷ Gregoratos G et al. Circulation 2002; 106 : 2145-2161

³⁸ Bradley DJ JAMA. 2003 ;289 :2719-2721

ANNEXES

Etudes validant la resynchronisation cardiaque associées à la défibrillation :

Etude VENTAK CHF / CONTAK CD¹⁷

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

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

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

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

Etude MIRACLE ICD¹⁸:

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

DTVG : diamètre télédiastolique ventriculaire gauche

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

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.

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 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 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.

Critères de non inclusion : indication de défibrillateur à l'inclusion (remarque : les indications de défibrillateur correspondant aux critères d'inclusion de l'essai MADIT 2³⁹ 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.

³⁹ Moss AJ. et al. N Engl J Med. 2002 ; 346 : 877-883

Etudes concernant un stimulateur double chambre :

Nom de l'étude	Etude MidHeft²⁶
Objectif de l'étude	Evaluer l'intérêt de l'impédance intra-thoracique comme outil de diagnostic d'une surcharge pulmonaire
DM utilisé	Stimulateur double chambre (KAPPA 400) utilisé avec une sonde de défibrillation et un dispositif de mesure de l'impédance intra-thoracique
Type d'étude	multicentrique, prospective, non comparative, suivi longitudinal
Hypothèse testée et nombre de patients calculés a priori	34 patients prévus
Sujets étudiés	33 patients analysés (1 échec d'implantation) patients avec indication de stimulation triple chambre
Durée de suivi	Suivi moyen de $20 \pm 8,4$ mois
Critères d'évaluation	impédance intra-thoracique pression capillaire pulmonaire balance des fluides
Résultats	10 patients ont fait l'objet de 25 hospitalisations liées à une surcharge pulmonaire, dont 24 un mois ou plus après le jour de l'implantation (faisant l'objet de l'analyse). L'impédance thoracique a chuté en moyenne de $12,3 \pm 5,3$ % ($p < 0,001$), cette diminution précédant l'hospitalisation de $18,3 \pm 10,1$ jours en moyenne ($[3 - 42]$). L'impédance est corrélée négativement à la pression capillaire et à la perte de fluide ($r = -0,61$ et $r = -0,70$, $p < 0,001$).

Etudes concernant le défibrillateur INSYNC SENTRY 7298 :

Nom de l'étude	Etude observationnelle InSync Sentry , non publiée
Objectif de l'étude	L'analyse intermédiaire porte uniquement sur l'objectif secondaire de validation de la méthode (objectif principal : description de la prise en charge des patients implantés avec INSYNC SENTRY 7298).
DM utilisé	Défibrillateur INSYNC SENTRY 7298
Type d'étude	multicentrique, prospective, non comparative
Sujets étudiés	analyse intermédiaire sur les 370 premiers patients. Indication de défibrillation triple chambre
Durée de suivi	La période d'inclusion n'est pas terminée. La durée moyenne de suivi est de $4,8 \pm 3$ mois.
Critères d'évaluation	sensibilité spécificité valeur prédictive positive valeur prédictive négative Les critères pris en compte pour la justification des alertes sont : symptômes pour insuffisance cardiaque gauche modification du traitement cardiovasculaire symptômes associés à une accumulation de fluide
Résultats	Résultats : 9 décès, 37 hospitalisations (pour 31 patients), 825 suivis dont 59 non programmés liés à une alerte OPTIVOL et 7 non programmés liés à une aggravation de l'état du patient sans alerte. Sensibilité : de 83,7% à 87,3% en fonction des critères retenus Spécificité : de 97,1% à 99,1% Valeur prédictive positive (= alertes justifiées / Σ alertes) : de 61% à 87,3% Valeur prédictive négative (= vrais négatifs / Σ vrais + faux négatifs) : $< 1\%$ quels que soient les critères

Données de matériovigilance :

Au total, 1836 défibrillateurs INSYNC SENTRY 7298 ont été implantés en Europe entre juin 2004 et avril 2005. Aucun signalement de matériovigilance n'a été rapporté à ce jour.