

**COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE**

AVIS DE LA CNEDiMTS

25 février 2014

CONCLUSIONS

ALLURE QUADRA et ALLURE QUADRA RF, stimulateurs cardiaques implantables avec stimulation atrio-biventriculaire pour resynchronisation, dits « triple chambre »

Demandeur : ST. JUDE MEDICAL FRANCE SAS (France)

Fabricant : ST. JUDE MEDICAL INC. (Etats-Unis d'Amérique)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 3)

Indications retenues :	Celles retenues à la LPPR 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>120 ms sur l'ECG, fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤ 35 % et diamètre télédiastolique ventriculaire gauche > 27 mm / m2 de surface corporelle.
Service Attendu (SA) :	Suffisant : en raison de - L'intérêt thérapeutique des stimulateurs ALLURE QUADRA et ALLURE QUADRA RF pour la resynchronisation cardiaque par stimulation atrio-biventriculaire dans les indications retenues, - L'intérêt en termes de santé publique des stimulateurs cardiaques implantables triple chambre compte tenu de l'absence d'alternative et de la gravité de l'affection.
Comparateurs retenus :	Les autres stimulateurs de resynchronisation cardiaque disposant uniquement des spécifications techniques minimales et exclusivement compatibles avec des sondes ventriculaires gauches bipolaires.
Amélioration du SA :	ASA de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'à la date de fin de prise en charge des stimulateurs triple chambre ANTHEM et ANTHEM RF (15/01/2015).

Données analysées :	Données non spécifiques : Plusieurs études et des méta-analyses 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. Cinq études cliniques publiées, portant sur des défibrillateurs de ST JUDE MEDICAL compatibles avec la sonde ventriculaire gauche quadripolaire QUARTET ont été fournies : quatre études observationnelles non comparatives et une étude comparative non randomisée. Les études observationnelles non comparatives n'ont pas été retenues car elles ne permettent pas d'argumenter la revendication d'amélioration soutenue par le demandeur. Etude Forleo <i>et al.</i> (2011), prospective, monocentrique, comparative, non randomisée avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de la sonde ventriculaire gauche quadripolaire QUARTET <i>versus</i> des sondes bipolaires. La durée de suivi était de trois mois après implantation. Le critère de jugement principal était l'échec de la sonde défini par le besoin de faire une révision de la sonde ou de la reprogrammer pendant les trois premiers mois après implantation. Au total, 46 patients ont été inclus. Cette étude monocentrique non randomisée possède des biais de sélection. Aucune étude spécifique aux stimulateurs triple chambre ALLURE QUADRA et ALLURE QUADRA RF n'a été fournie. Néanmoins, la Commission ne remet pas en cause l'extrapolation des données mentionnées au chapitre précédent, au bénéfice d'ALLURE QUADRA et ALLURE QUADRA RF étant donné que ces stimulateurs, ALLURE QUADRA et ALLURE QUADRA RF, répondent à toutes les spécifications techniques minimales retenues par la Commission (avis du 14 octobre 2008).
Éléments conditionnant le SA :	Conditions générales de prise en charge :
Spécifications techniques :	Celles retenues à la LPPR pour les stimulateurs cardiaques implantables triple chambre. Celles retenues à la LPPR.
Modalités de prescription et d'utilisation :	Celles retenues à la LPPR. ALLURE QUADRA et ALLURE QUADRA RF, étant exclusivement compatibles avec une sonde ventriculaire gauche quadripolaire, doivent être prescrits chez les patients avec indications retenues à la LPPR pour resynchronisation cardiaque : - soit en primo-implantation chez un patient indiqué pour l'implantation d'un stimulateur de resynchronisation, - soit en remplacement d'un stimulateur cardiaque simple, double ou triple chambre avec ajout d'une sonde ventriculaire gauche quadripolaire si cette dernière n'est pas déjà implantée.
Conditions du renouvellement :	La Commission subordonne le renouvellement d'inscription d'ALLURE QUADRA et ALLURE QUADRA RF à la transmission des résultats de l'étude de suivi demandée par la CNEDIMTS dans l'avis du 07/07/2009 concernant les stimulateurs ANTHEM et ANTHEM RF. Cette étude, commune aux stimulateurs triple chambre des gammes ANTHEM, ALLURE et ALLURE QUADRA, doit permettre de déterminer : - les caractéristiques de l'ensemble des patients implantés, en conditions réelles d'utilisation dans le contexte français et leur adéquation aux recommandations, - les caractéristiques des patients concernés par une explantation et le motif de cette intervention.
Population cible :	Entre 5 000 et 7 500

Avis 2 définitif

01 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 (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

ALLURE QUADRA : PM3140.

ALLURE QUADRA RF : PM3242.

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire.

Le conditionnement comporte :

- le dispositif implantable,
- une clé dynamométrique,
- deux bouchons pour connecteurs IS-1,
- un bouchon pour connecteur IS-4/DF4,
- un manuel d'utilisation.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

Celles retenues à la LPPR 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 $\leq 35\%$ et diamètre télédiastolique ventriculaire gauche $> 27 \text{ mm} / \text{m}^2$ de surface corporelle. »

01.4. COMPARETEURS REVENDIQUES

Les autres stimulateurs de resynchronisation cardiaque disposant uniquement des spécifications techniques minimales et exclusivement compatibles avec des sondes ventriculaires gauches bipolaires.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR des stimulateurs triple chambre ALLURE QUADRA et ALLURE QUADRA RF.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe DMIA, notification par TUV SUD Product Service GmbH (n°0123), Allemagne.

03.2. DESCRIPTION

ALLURE QUADRA et ALLURE QUADRA RF sont des appareils triple chambre multiprogrammables à fréquence asservie assurant une stimulation atrio-biventriculaire pour resynchronisation cardiaque. Ces dispositifs sont uniquement compatibles avec une sonde ventriculaire gauche quadripolaire, notamment du type QUARTET.

2 modèles sont disponibles :

Modèle	Dimension h x l x e (mm)	Volume (cm ³)	Longévité (ans)
PM3140	56x59x6	15	6,6
PM3242			

La longévité est estimée dans les conditions suivantes : 2,5 V – 70 min⁻¹ – 100 % stimulation à fréquence asservie de l'oreillette et des 2 ventricules avec toutes les fonctions en marche – 500 $\Omega \pm 1$ % (jusqu'à indication de remplacement).

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.

03.3. ACTE ET PRESTATION ASSOCIEES

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 Cardiologie¹¹.

Les stimulateurs ALLURE QUADRA et ALLURE QUADRA RF doivent être utilisés avec le programmeur approprié de ST JUDE MEDICAL MERLIN.

L'acte associé à l'implantation d'un stimulateur est référencé à la Classification commune des actes médicaux (CCAM) : code DELF015.

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES

Sur la base des données disponibles, la Commission a considéré que l'intérêt de la resynchronisation ventriculaire était 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 >120 ms sur l'ECG, fraction d'éjection ventriculaire gauche $\leq$

¹¹ Chauvin M, Frank R, Le Heuzey JY, Barnay C, Cazeau S, Djiane P et al. Recommendations on the implantation and surveillance of implantable defibrillators. Arch Mal Cœur. 2004 ; 97 (9) : 915-919

35 % et diamètre télédiastolique ventriculaire gauche > 27 mm/m² (indication retenue dans son avis du 2008²).

En 2011, le centre fédéral d'expertise et de soins de la santé Belge (KCE) a publié une évaluation technologique de la thérapie de resynchronisation cardiaque confirmant que la resynchronisation cardiaque diminuait la mortalité toute cause et le nombre d'hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque, par rapport au traitement médical optimal chez les patients de classe III-IV de la NYHA³.

Cinq études cliniques publiées, portant sur des défibrillateurs de ST JUDE MEDICAL compatibles avec la sonde ventriculaire gauche quadripolaire QUARTET ont été fournies : quatre études observationnelles non comparatives et une étude comparative non randomisée. Les études observationnelles non comparatives n'ont pas été retenues.

o Etude Forleo *et al.*, 2012⁴

Cette étude observationnelle, non comparative, prospective, multicentrique avait pour objectif d'évaluer l'intérêt clinique de la sonde quadripolaire QUARTET. La durée de suivi était d'au moins six mois après implantation. Les critères de jugement étaient les changements au niveau du volume du ventricule gauche, de la fraction d'éjection, de la classe NYHA, du test de marche de 6 minutes et de la qualité de vie du patient via le questionnaire MLHFQ (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire). Au total, 154 patients ont été inclus.

o Etude Mehta *et al.*, 2012⁵

Cette étude observationnelle, non comparative, prospective, monocentrique avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de la sonde quadripolaire QUARTET après implantation. La durée de suivi était de six mois après implantation. Les critères de jugement étaient le site d'implantation, les paramètres de programmation de la sonde, les complications et la survenue de stimulation du nerf phrénique. Au total, 40 patients ont été inclus.

o Etude Sperzel *et al.*, 2012⁶

Cette étude observationnelle, non comparative, prospective, multicentrique avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de la sonde quadripolaire QUARTET après implantation. La durée de suivi était d'un mois après implantation. Les critères de jugement principaux étaient la performance électrique et la survenue de stimulation du nerf phrénique. Au total, 75 patients ont été inclus.

o Etude Tomassoni *et al.*, 2013⁷

Cette étude observationnelle, non comparative, prospective, multicentrique avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de la sonde quadripolaire QUARTET après implantation. La durée de suivi était de trois mois après implantation. Les critères de jugement principaux étaient la performance électrique et la survenue de stimulation du nerf phrénique. Au total, 178 patients ont été inclus.

² Avis de la Commission du 14/10/2008 relatif aux stimulateurs cardiaques implantables avec stimulation atrio-biventriculaire pour resynchronisation, dits « triple chambre ». HAS ; 2008. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/cepp-1906_avis_stimulateurs_triple_chambre.pdf [consulté le 10/10/2013]

³ Van Brabant H, et al. Thérapie de resynchronisation cardiaque. Un rapport d'évaluation de technologie de santé. KCE 2010. KCE Reports 145B. D/2010/10.273/83.

https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/kce_145b_th%C3%A9rapie_resynchronisation_cardiaque.pdf [consulté le 10/10/2013]

⁴ Forleo GB, Mantica M, Di Biase L, Panattoni G, Della Rocca DG, Papavasileiou LP *et al.* Clinical and procedural outcome of patients implanted with a quadripolar left ventricular lead : early results of a prospective multicenter study. Heart Rhythm. 2012 ; 9 : 1822-1828

⁵ Mehta PA, Shetty AK, Squirrel M, Bostock J, Aldo Rinaldo C. Elimination of phrenic nerve stimulation occurring during CRT. J Interv Card Electrophysiol. 2012 ; 33 : 43-49

⁶ Sperzel J, Danschel W, Gutleben KJ, Kranig W, Mortensen P, Connelly D *et al.* First prospective, multi-centre clinical experience with a novel left ventricular quadripolar lead. Europace. 2012 ; 14 : 365-372

⁷ Tomassoni G, Baker J, Corbisiero R, Love C, Martin D, Niaz I *et al.* Postoperative performance of the Quartet Left Ventricular Heart Lead. Journal of Cardiovascular Electrophysiology. 2013 ; 24 : 449-456

Conclusion : Ces études observationnelles non comparatives n'ont pas été retenues étant donné qu'elles ne permettent pas de conclure sur la supériorité des stimulateurs de resynchronisation cardiaque ALLURE QUADRA et ALLURE QUADRA RF compatibles avec la sonde ventriculaire gauche quadripolaire QUARTET par rapport aux autres stimulateurs de resynchronisation cardiaque compatibles avec des sondes ventriculaires gauches bipolaires alors que c'était l'objet de la revendication du demandeur.

o Etude Forleo et al., 2011⁸

Cette étude prospective, monocentrique, comparative, non randomisée avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de la sonde ventriculaire gauche quadripolaire QUARTET *versus* des sondes bipolaires. La durée de suivi était de trois mois après implantation. Le critère de jugement principal était l'échec de la sonde défini par le besoin de faire une révision de la sonde ou de la reprogrammer pendant les trois premiers mois après implantation. Au total, 46 patients ont été inclus.

Cette étude est détaillée en Annexe I.

Résultats sur le critère de jugement principal :

	Sonde VG quadripolaire (n=22)	Sonde VG bipolaire (n=23)	p
Stimulation du nerf phrénique	1*	4**	NS
Déplacement de la sonde	0	2***	NS
Echec de la sonde	1	6	0,037

* le patient a eu une reprogrammation du vecteur de stimulation.

** 3 des 4 patients ont eu une reprogrammation du stimulateur ou des vecteurs et le dernier patient était en attente d'une solution à la fin des 3 mois de suivi.

*** 2 autres patients ont eu une ré-intervention pour déplacement de sonde.

Conclusion : Cette étude monocentrique non randomisée possède des biais de sélection.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Aucune étude spécifique aux stimulateurs triple chambre ALLURE QUADRA et ALLURE QUADRA RF n'a été fournie. Néanmoins, la Commission ne remet pas en cause l'extrapolation des données mentionnées au chapitre précédent, au bénéfice d'ALLURE QUADRA et ALLURE QUADRA RF étant donné que ces stimulateurs, ALLURE QUADRA et ALLURE QUADRA RF, répondent à toutes les spécifications techniques minimales retenues par la Commission (avis du 14 octobre 2008).

04.1.1.3. ÉVENEMENTS INDESIRABLES

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur ne rapportent aucun incident. Néanmoins, les effets indésirables rapportés dans l'étude de Forleo et al., 2011⁸ faisaient état de deux hématomes mineurs.

⁸ Forleo GB, Della Rocca DG, Papavasileiou LP, Di Molfetta A, Santini L, Romeo F. Left ventricular with a new quadripolar transvenous lead for CRT : early results of a prospective comparison with conventional implant outcomes. Heart Rhythm. 2011 ; 8 : 31-37

04.1.1.4. DONNEES MANQUANTES

La CNEDiMTS constate qu'il n'existe aucune donnée permettant de déterminer les caractéristiques de l'ensemble des patients implantés, en conditions réelles d'utilisation dans le contexte français (étiologie, indications, dénomination du dispositif médical implanté...), et leur adéquation aux recommandations, ni de préciser les caractéristiques des patients concernés par une explantation et le motif de cette intervention (alerte de matériovigilance ou autre).

Aucune donnée spécifique aux stimulateurs triple chambre ALLURE QUADRA et ALLURE QUADRA RF n'a été fournie. Néanmoins, la Commission ne remet pas en cause l'extrapolation des données mentionnées au chapitre précédent, au bénéfice d'ALLURE QUADRA et ALLURE QUADRA RF étant donné que ces stimulateurs, ALLURE QUADRA et ALLURE QUADRA RF, répondent à toutes les spécifications techniques minimales retenues par la Commission (avis du 14 octobre 2008).

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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 médical optimal.

En dehors de la greffe cardiaque, il n'existe pas d'alternative à la resynchronisation cardiaque dans l'indication retenue.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

La Commission a trouvé un intérêt thérapeutique aux stimulateurs triple chambre ALLURE QUADRA et ALLURE QUADRA RF.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Les premières manifestations de l'insuffisance cardiaque chronique sont une limitation de la tolérance à l'effort, puis apparaissent dyspnée et fatigue, pour des efforts de moins en moins importants⁹.

Cependant, dans l'insuffisance cardiaque évoluée, l'évaluation du pronostic du patient nécessite une classification du risque qui fait appel aux paramètres cliniques (âge, cardiopathie ischémique ou non, fréquence cardiaque, classe NYHA...), mais aussi para-cliniques (critères échographiques, consommation maximale d'oxygène [VO₂ max], taux de natriuretic peptide type B).

D'autres facteurs, comme l'utilisation ou non de bêta-bloquant ou le moment de leur examen, influencent la valeur pronostique de ces paramètres.

La survie à long terme est comprise entre 50 et 90 % à 1 an, et entre 25 et 75 % à 5 ans en fonction de la sévérité de l'atteinte¹⁰. Le risque de mort subite cardiaque est 6 à 9 fois supérieur chez les patients en insuffisance cardiaque que dans la population générale.

Au total, l'insuffisance cardiaque chronique évoluée est une pathologie grave et handicapante, engageant le pronostic vital.

⁹ Jondeau G et al Recommendations for the medical management of aortic complications of Marfan's syndrome. Arch Mal Cœur Vaiss. 2006 ; 99 (25) : 540-6

¹⁰ Clegg AJ et al. The clinical and cost-effectiveness of left ventricular assist devices for end-stage heart failure: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2005 ; 9 (45)

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

En Europe, la prévalence de l'insuffisance cardiaque dans la population générale est estimée entre 0,4 % et 2 %¹¹. Elle varie avec l'âge : 5 % entre 70 et 79 ans et 10 % après 80 ans. L'âge moyen de survenue de l'IC est de 74 ans.

La prévalence de l'insuffisance cardiaque s'est accrue durant les deux dernières décennies. Elle devrait continuer à augmenter en raison de l'allongement de la durée de vie des patients ayant une pathologie coronaire et du vieillissement de la population.

Des registres américains et européens publiés entre 2001 et 2005 fournissent des données d'incidence de l'insuffisance cardiaque. Les taux annuels sont compris entre 2,4 et 4,4 pour 1000 hommes et entre 1,7 et 4,2 pour 1000 femmes

En France, l'étude EPICAL publiée en 1998 décrit l'épidémiologie des patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque en région Lorraine. A partir des 499 patients atteints inclus (composé majoritairement d'hommes et ayant un âge moyen de 64,4 ans), l'incidence annuelle de l'insuffisance cardiaque a été estimée à 225 cas par million d'habitants¹².

04.2.3. IMPACT

ALLURE QUADRA et ALLURE QUADRA RF répondent à un besoin déjà couvert par d'autres dispositifs de même type.

Le dossier du fabricant ne comporte aucune donnée objective permettant d'évaluer l'impact sur la santé publique des stimulateurs triple chambre ALLURE QUADRA et ALLURE QUADRA RF.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Au total, 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.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes : 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.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Celles retenues par la Commission pour les stimulateurs cardiaques implantables triple chambre (avis du 14 octobre 2008).

- Conformité des stimulateurs triple chambre ALLURE QUADRA et ALLURE QUADRA RF aux spécifications techniques minimales :

Les stimulateurs ALLURE QUADRA et ALLURE QUADRA RF répondent à toutes les spécifications techniques minimales retenues par la Commission (avis du 14 octobre 2008).

¹¹ Nieminen MS et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure : the task force on acute heart failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005 ; 26 : 384-416

¹² Zannad F et al. Incidence, clinical and etiologic features, and outcomes of advanced chronic heart failure : the EPICAL study. J Am Coll Cardiol. 1999 ; 33 (3) : 734 – 742

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Celles retenues par la Commission pour les stimulateurs cardiaques implantables triple chambre (avis du 14 octobre 2008).

ALLURE QUADRA et ALLURE QUADRA RF, étant exclusivement compatibles avec une sonde ventriculaire gauche quadripolaire, doivent être prescrits chez les patients avec indications retenues à la LPPR pour resynchronisation cardiaque :

- soit en primo-implantation chez un patient indiqué pour l'implantation d'un stimulateur de resynchronisation,
- soit en remplacement d'un stimulateur cardiaque simple, double ou triple chambre avec ajout d'une sonde ventriculaire gauche quadripolaire si cette dernière n'est pas déjà implantée.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

L'étude de Forleo *et al.*, 2011⁸ avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de la sonde ventriculaire gauche quadripolaire QUARTET *versus* des sondes bipolaires. Dans ces conditions, la Commission a retenu comme comparateur les autres stimulateurs de resynchronisation cardiaque disposant uniquement des spécifications techniques minimales et exclusivement compatibles avec des sondes ventriculaires gauches bipolaires.

Comparateur : Les autres stimulateurs de resynchronisation cardiaque disposant uniquement des spécifications techniques minimales et exclusivement compatibles avec des sondes ventriculaires gauches bipolaires.

06.2. NIVEAU D'ASA

La Commission souligne les faiblesses méthodologiques de l'étude monocentrique comparative non randomisée qui possède des biais de sélection.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport aux autres stimulateurs de resynchronisation cardiaque disposant uniquement des spécifications techniques minimales et exclusivement compatibles avec des sondes ventriculaires gauches bipolaires.

06.3. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

La Commission subordonne le renouvellement d'inscription d'ALLURE QUADRA et ALLURE QUADRA RF à la transmission des résultats de l'étude de suivi demandée par la CNEDiMTS dans l'avis du 07/07/2009 concernant les stimulateurs ANTHEM et ANTHEM RF. Cette étude, commune aux stimulateurs triple chambre des gammes ANTHEM, ALLURE et ALLURE QUADRA, doit permettre de déterminer :

- les caractéristiques de l'ensemble des patients implantés, en conditions réelles d'utilisation dans le contexte français (étiologie, indications, dénomination du dispositif médical implanté...) et leur adéquation aux recommandations,
- les caractéristiques des patients concernés par une explantation et le motif de cette intervention (alerte de matériovigilance ou autre).

06.4. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

Jusqu'à la date de fin de prise en charge des stimulateurs triple chambre ANTHEM et ANTHEM RF (15/01/2015).

07 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 des stimulateurs ALLURE QUADRA et ALLURE QUADRA RF est comprise entre 5 000 et 7 500 patients par an.

ANNEXE I Données cliniques

Référence	Forleo GB, Della Rocca DG, Papavasileiou LP, Molfetta AD, Santini L, Romeo F. Left ventricular pacing with a new quadripolar transvenous lead for CRT: early results of a prospective comparison with conventional implant outcomes. Heart Rhythm. 2011 Jan;8(1):31-7.
Type de l'étude	Monocentrique, prospective, contrôlée, comparative et non randomisée
Date et durée de l'étude	Patients inclus pendant une durée de 6 mois et suivis jusqu'à 3 mois après implantation
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité d'une sonde ventriculaire gauche (VG) quadripolaire <i>versus</i> celle bipolaire, au cours de son implantation et en post-implantation.
METHODE	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : • Patients programmés pour l'implantation d'un défibrillateur cardiaque implantable (DCI), • Patients disposés à participer aux visites de suivi post-implantation Les patients étaient inclus dans l'étude dans le cadre de la primo-implantation d'un DCI, ou de l'ajout d'une sonde gauche pour un stimulateur ou un défibrillateur déjà implanté.
Cadre et lieu de l'étude	1 centre investigateur
Produits étudiés	Défibrillateur cardiaque implantable : PROMOTE Q ou PROMOTE QUADRA Sonde ventriculaire gauche quadripolaire implantée : QUARTET Sonde ventriculaire gauche bipolaire implantée, un des 5 modèles suivants : • EASYTRAK 3 (BOSTON SCIENTIFIC) • ACUITY STEERABLE (BOSTON SCIENTIFIC) • ATTAIN ABILITY 4196 (MEDTRONIC) • QUICKFLEX 1156T (ST. JUDE MEDICAL) • QUICKFLEX 1258T (ST. JUDE MEDICAL)
Critère de jugement principal	Echec de la sonde ventriculaire gauche, défini par la nécessité de remplacer ou reprogrammer la sonde pendant les trois premiers mois après implantation
Critère(s) de jugement secondaire(s)	• Succès d'implantation immédiat, • Durée de la procédure d'implantation (de l'incision cutanée à la suture), temps de fluoroscopie, durée du positionnement de la sonde et durée d'hospitalisation, • Paramètres de stimulation lors de l'implantation, de la sortie du patient et au cours des visites de suivi, • Complications.
Taille de l'échantillon	46 patients. Méthode de calcul de la taille de l'échantillon non renseignée.
Méthode de randomisation	Pas de randomisation.
Méthode d'analyse des résultats	• Critère principal estimé selon la méthode de Kaplan-Meier • Variables continues : test de Kolmogorov-Smirnov pour vérifier la distribution normale • Variables non continues : test du χ^2 ou de Fisher • Comparaisons entre les 2 groupes effectuées par un test t de Student pour les données distribuées de façon normale et par un test de Wilcoxon (rank sum ou signed rank) pour les autres données • $p < 0,05$ était considéré comme statistiquement significatif
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	45 patients analysés : • 22 patients ayant reçu la sonde ventriculaire gauche quadripolaire • 23 patients ayant reçu la sonde ventriculaire gauche bipolaire

Durée du suivi	Visite à la sortie des patients, puis visites de suivi à 1 et 3 mois post-implantation.			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes		Sonde VG quadripolaire (n=22)	Sonde VG bipolaire (n=23)	p
	Age (années)	69,1 ± 10,1	71,2 ± 10,3	NS
	Homme, n (%)	16 (72,7)	18 (78,2)	NS
	FEVG, %	26,2 ± 6,3	25 ,9 ± 10,0	NS
	Durée de l'intervalle QRS, ms	152 ± 29	151 ± 22	NS
	Hypertension artérielle, n (%)	22 (100)	22 (95,6)	NS
	Antécédents de FA, n (%)	4 (18,1)	2 (8,7)	NS
	Diabète, n (%)	7 (31,8)	7 (30,4)	NS
	Pathologie coronaire, n (%)	11 (50,0)	13 (56,5)	NS
	FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; FA : fibrillation atriale.			
Aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes de patients, à l'inclusion. Parmi les 45 patients analysés, tous présentaient une cardiomyopathie sévère réfractaire, avec un bloc de branche gauche ou trifasciculaire et recevaient, au cours de cette étude, un DCI biventriculaire : • 40 patients n'avaient jamais reçu de stimulateur cardiaque ou de DCI, • 5 patients recevaient dans le cadre de cette implantation une nouvelle sonde ventriculaire gauche avec un stimulateur ou un défibrillateur déjà en place.				
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Pendant les trois premiers mois après implantation, échec de la sonde ventriculaire gauche (défini par la nécessité de remplacer ou reprogrammer la sonde)			
		Sonde VG quadripolaire (n=22)	Sonde VG bipolaire (n=23)	p
	Stimulation du nerf phrénique	1*	4**	NS
	Déplacement de la sonde	0	2***	NS
	Echec de la sonde	1	6	0,037
* le patient a eu une reprogrammation du vecteur de stimulation. ** 3 des 4 patients ont eu une reprogrammation du stimulateur ou des vecteurs et le dernier patient était en attente d'une solution à la fin des 3 mois de suivi. *** 2 autres patients ont eu une ré-intervention pour déplacement de sonde.				
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	• Durée de la procédure d'implantation, temps de fluoroscopie, durée de positionnement de la sonde et durée d'hospitalisation			
		Sonde VG quadripolaire (n=22)	Sonde VG bipolaire (n=23)	p
	Durée moyenne de la procédure d'implantation (min)	106,3 ± 23,5	109,5 ± 23,0	NS
	Temps de fluoroscopie (min)	15,1 ± 5,8	16,6 ± 7,4	NS
	Durée de positionnement de la sonde (min)	14,0 ± 11,5	17,9 ± 15,7	NS
	Durée d'hospitalisation	NR	NR	NS

	• <u>Paramètres de stimulation</u> <table><tr><td></td><td>Sonde VG quadripolaire (n=22)</td><td>Sonde VG bipolaire (n=23)</td><td>p</td></tr><tr><td>Seuil de capture (V)</td><td>0,99 ± 0,57</td><td>1,17 ± 0,54</td><td>NS</td></tr><tr><td>Impédance (Ω)</td><td>879 ± 223</td><td>806 ± 158</td><td>NS</td></tr></table>				Sonde VG quadripolaire (n=22)	Sonde VG bipolaire (n=23)	p	Seuil de capture (V)	0,99 ± 0,57	1,17 ± 0,54	NS	Impédance (Ω)	879 ± 223	806 ± 158	NS
	Sonde VG quadripolaire (n=22)	Sonde VG bipolaire (n=23)	p												
Seuil de capture (V)	0,99 ± 0,57	1,17 ± 0,54	NS												
Impédance (Ω)	879 ± 223	806 ± 158	NS												
	• <u>Complications</u> - <u>au cours de l'implantation :</u> Chez 33 patients (73,3 %), la sonde ventriculaire gauche a été correctement positionnée. Parmi les 12 patients restants : - 7 des patients ayant reçu la sonde quadripolaire ont eu une stimulation du nerf phrénique significative ; la sonde a dû être repositionnée dans une autre veine chez un seul patient ; chez les 6 autres patients, la stimulation phrénique était corrigée par stimulation au niveau proximal et non distal ; une sonde quadripolaire a été remplacée chez 1 patient, suite à un dommage matériel de la sonde, - 5 des patients ayant reçu la sonde bipolaire ont eu une stimulation du nerf phrénique significative, nécessitant le retrait ou le repositionnement de la sonde ; 3 d'entre eux ont eu un remplacement de la sonde initiale par un autre type de sonde bipolaire et 2 autres patients n'ont pas été renseignés. - <u>pendant les trois premiers mois après implantation :</u> Cf. résultats inhérents au critère de jugement principal.														
Effets indésirables	2 hématomes mineurs														