

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

04 novembre 2014

CONCLUSIONS**VIVA CRT-P**, stimulateur cardiaque implantable avec stimulation atrio-biventriculaire pour resynchronisation, dits « triple chambre »

Demandeur : MEDTRONIC France S.A.S. (France)

Fabricant : MEDTRONIC INC. (Etats-Unis d'Amérique)

Modèle C5TR01

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 / m ² de surface corporelle.
Service Attendu (SA) :	Suffisant : en raison de - L'intérêt thérapeutique du stimulateur VIVA CRT-P 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 :	CONSULTA CRT-P, stimulateur cardiaque implantable avec stimulation atrio-biventriculaire pour resynchronisation, dits « triple chambre ».
Amélioration du SA :	ASA de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	2 ans

Données analysées :	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. <u>Données non spécifiques</u> • La publication de l'étude clinique de Martin <i>et al.</i> (2012), prospective, comparative, multicentrique, randomisée, en double aveugle, de non infériorité, spécifique à la fonction algorithmique AdaptivCRT - nouvelle fonction pour le stimulateur VIVA CRT-P. L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la fonction AdaptivCRT sur défibrillateurs en comparant un ajustement effectué automatiquement par l'algorithme AdaptivCRT (groupe AdaptivCRT) avec une stimulation biventriculaire standard en optimisant les intervalles atrioventriculaire (AV) et interventriculaire (VV) basée sur le protocole d'examen échocardiographie standard (groupe Echo). Au total, 522 patients ont été inclus. La durée de suivi était de 6 mois après randomisation au minimum. • Le rapport du registre STIDEFIX, non publié, résultant de l'étude post inscription demandée pour les prédécesseurs à VIVA CRT-P dont CONSULTA CRT-P (avis du 29/06/2010). L'objectif était de réaliser un suivi exhaustif des patient implantés avec un stimulateur atrio-biventriculaire pour resynchronisation, dit « triple chambre » initialement prévu par l'arrêté du 27 octobre 2004, auquel devaient participer tous les centres autorisés par les Agences Régionales d'Hospitalisation (publics et privés). Les objectifs étaient les suivants : - connaître le nombre d'implantations, - préciser les caractéristiques de l'ensemble des patients implantés, en conditions réelles d'utilisation (étiologie, indications, DM implanté...) et leur adéquation aux recommandations, - préciser les caractéristiques des patients concernés par une explantation (de sonde ou de boîtier), et motif de cette intervention (fin de vie de l'appareil, alerte de matériovigilance ou autre). <u>Données spécifiques</u> Aucune étude spécifique au stimulateur triple chambre VIVA CRT-P n'est fournie.
Éléments conditionnant le SA :	Conditions générales de prise en charge : Celles retenues à la LPPR pour les stimulateurs cardiaques implantables.
Spécifications techniques :	Celles retenues à la LPPR.
Modalités de prescription et d'utilisation :	Celles retenues à la LPPR.
Conditions du renouvellement :	La Commission subordonne le renouvellement d'inscription de VIVA CRT-P à la transmission des résultats de l'étude de suivi demandée par la CNEDiMTS dans l'avis du 29/06/2010 concernant le stimulateur CONSULTA CRT-P. Cette étude 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 1 définitif

ARGUMENTAIRE

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. MODELE ET REFERENCE

C5TR01

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire.

Le conditionnement comporte :

- le dispositif implantable,
- une clé dynamométrique.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

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. »

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

CONSULTA CRT-P, stimulateur cardiaque implantable avec stimulation atrio-biventriculaire pour resynchronisation, dits « triple chambre ».

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du stimulateur triple chambre VIVA CRT-P. Le stimulateur CONSULTA CRT-P, antérieur dans la gamme du fabricant, est inscrit à la LPPR sous le code 3402041.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe DMIA, notification par TÜV SÜD Product Service GmbH (n°0123), Allemagne.

03.2. DESCRIPTION

VIVA CRT-P est un appareil triple chambre multiprogrammable à fréquence asservie assurant une stimulation atrio-biventriculaire pour resynchronisation cardiaque.

VIVA CRT-P possède une fonction supplémentaire nommée AdaptivCRT par rapport au modèle de stimulateur triple chambre de l'ancienne génération CONSULTA CRT-P. Cette fonction permet un réglage automatique permanent des intervalles auriculo-ventriculaire et interventriculaire ainsi qu'un choix de la configuration de stimulation.

1 modèle est disponible :

Modèle	Dimension h x l x e (mm)	Volume (cm ³)	Poids (g)	Longévité (ans)
C5TR01	57x59x6	15	26	7

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 Ω $\pm$ 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.

Le stimulateur VIVA CRT-P doit être utilisé avec le programmeur approprié de MEDTRONIC.

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. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

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

¹ 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

optimal, avec complexes QRS >120 ms sur l'ECG, fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤ 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 insuffisance cardiaque, par rapport au traitement médical optimal chez les patients de classe III-IV de la NYHA³.

Les données conduisent la Commission à maintenir un service attendu suffisant pour la stimulation cardiaque triple chambre.

Une étude post-inscription avait été demandée par la Commission pour le renouvellement d'inscription de CONSULTA CRT-P, version antérieure à VIVA CRT-P, dans l'avis du 29/06/2010.

04.1.1.2. DONNEES NON SPECIFIQUES

Les études non spécifiques au stimulateur VIVA CRT-P ou à la fonction AdaptivCRT ne seront pas détaillées (Cleland *et al.*, 2012⁴ et de Curtis *et al.*, 2013⁵).

Une étude clinique publiée, spécifique à la fonction algorithmique AdaptivCRT - nouvelle fonction pour le stimulateur VIVA CRT-P - a été retenue ainsi que le rapport du registre STIDEFIX. Cette étude, non publiée, a été effectuée pour répondre à la demande d'étude post-inscription formulée par la CNEDiMTS notamment lors de l'évaluation du stimulateur CONSULTA CRT-P.

➤ Etude 1 : Martin *et al.*, 2012⁶ (protocole de l'étude : Krum *et al.*, 2012⁷)

Cette étude clinique publiée, prospective, comparative, multicentrique, randomisée, en double aveugle, de non infériorité, avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la fonction AdaptivCRT sur défibrillateurs en comparant un ajustement effectué automatiquement par l'algorithme AdaptivCRT (groupe AdaptivCRT) avec une stimulation biventriculaire standard en optimisant les intervalles atrioventriculaire (AV) et interventriculaire (VV) fondée sur le protocole d'examen échocardiographie standard (groupe Echo). La durée de suivi était de 6 mois après randomisation au minimum.

L'étude reposait sur trois critères de jugements principaux :

- Score composite de Packer fondé sur l'évaluation de l'évolution de l'insuffisance cardiaque à 6 mois après randomisation. L'état général des patients était évalué sur le test de la distance de marche sur 6min et de la qualité de vie. L'évaluation de la non infériorité portait sur la proportion de patients améliorés selon ce critère.
- Coefficient de corrélation entre les valeurs mesurées de l'intégrale temps-vitesse du flux aortique obtenues avec le réglage proposé par AdaptivCRT et celui obtenu sous contrôle échocardiographique. La limite inférieure de l'intervalle de confiance du coefficient de corrélation devait être supérieur à 0,82 au moment de la randomisation et à 6 mois après randomisation.

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 24/10/2014]

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 24/10/2014]

⁴ Cleland JGF, et al. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *Eur J Heart Fail* 2012 ; 14 : 628-634

⁵ Curtis AB, et al. Biventricular Pacing for Atrioventricular Block and Systolic Dysfunction. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 1585-1593

⁶ Martin DO, Lemke B, Birnie D et al. Investigation of a novel algorithm for synchronized left ventricular pacing and ambulatory optimization of cardiac resynchronization therapy : Results of the adaptive CRT trial. *Heart Rhythm* 2012 ; 9 :1807-1814

⁷ Krum H, Lemke B, Birnie D et al. A novel algorithm for individualized cardiac resynchronization therapy : Rationale and design of the adaptiv cardiac resynchronization therapy trial. *Am Heart J* 2012 ; 163 : 747-752

- Evaluation de la sécurité des ajustements effectués par l'algorithme AdaptivCRT fondée sur les variations de délais AV et VV supérieures à 60ms observées sur une période de 28 jours. La proportion de patients pour lesquels on observait une variation inappropriée des délais AV et VV dans la période des 6 mois après randomisation devait être <5%.

Au total 522 patients ont été inclus.

Les résultats de cette étude sont détaillés en Annexe.

Résultats sur les critères de jugements principaux :

478 patients analysés sur 522 inclus (318 patients avec ajustements effectués par AdaptivCRT et 160 patients avec ajustements avec échocardiographie standard). Aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes de patients, à l'inclusion.

- Score composite clinique de Packer à 6 mois après randomisation :

	Groupe AdaptivCRT (n=318)	Groupe Echo (n=160)
Amélioré	234 (73,6%)	116 (72,5%)
Amélioration modérée ou élevée de l'état général du patient et classe NYHA améliorée	162 (50,9%)	74 (46,3%)
Classe NYHA améliorée seulement	47 (14,8%)	28 (17,5%)
Amélioration modérée ou élevée de l'état général du patient seulement	25 (7,9%)	14 (8,8%)
Stable	39 (12,3%)	26 (16,3%)
Aggravé	45 (14,2%)	18 (11,3%)
Décès	13 (4,1%)	2 (1,3%)
Hospitalisation à cause ou associée à une aggravation de l'insuffisance cardiaque	27 (8,5%)	16 (10%)
Aggravation modérée ou élevée de l'état général du patient et aggravation de la classe NYHA	1	0
Aggravation de la classe NYHA	1	0
Aggravation modérée ou élevée de l'état général du patient	3	0

Le score composite clinique de Packer à 6 mois après randomisation est amélioré pour 234/318 patients (73,6%) du groupe AdaptivCRT *versus* 116/160 patients (72,5%) du groupe Echo (intervalle de confiance à 95% de la différence : -6,9% à 9,1%, critère de non-infériorité atteint avec une marge de non infériorité à 12%, p=0,0007. Critère de supériorité non atteint.

- Coefficient de corrélation entre les valeurs mesurées de l'intégrale temps-vitesse du flux aortique (ITVAo) obtenues avec le réglage proposé par AdaptivCRT ou évaluées par échocardiographie standard à la randomisation et à 6 mois après randomisation :

	Groupe AdaptivCRT (n=318)	Groupe Echo (n=160)	p
ITVAo à la randomisation (cm)	17,8± 6,0	18,0± 6,2	NS
ITVAo à 6 mois après randomisation (cm)	17,8± 5,2	18,0± 5,2	NS

Au final, la limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) du coefficient de corrélation était supérieure à 0,82 à la randomisation (0,93 avec IC à 95% : 0,91-0,94) pour les 399 patients issus des 2 groupes réunis (p<0,0001) et à 6 mois après randomisation (0,90 avec IC à 95% : 0,87-0,92) pour les 235 patients issus du groupe AdaptivCRT (p<0,0001).

- La sécurité des ajustements effectués par l'algorithme AdaptivCRT a été évaluée sur 6 mois chez 301/318 patients du groupe AdaptivCRT soit 94,7 % et ne donne lieu à aucun patient ayant des délais AV et VV >60 ms dans les périodes de 28 jours.

Les raisons invoquées pour lesquels le dispositif n'a pas été interrogé chez les 17 patients manquants sont : 6 décès, 2 visites manquées, 2 patients sortis de l'étude et 7 erreurs humaines.

Aucun événement indésirable en relation avec l'algorithme AdaptivCRT n'a été rapporté.

Cette étude montre la non-infériorité du nombre de patients dits « améliorés » selon le score composite clinique de Packer fondé sur l'évaluation de l'évolution de l'insuffisance cardiaque à 6 mois après randomisation en comparant un ajustement effectué automatiquement par l'algorithme AdaptivCRT par rapport à un ajustement par échocardiographie standard.

Néanmoins, l'interprétation de cette étude doit être réalisée en tenant compte des limites méthodologiques, à savoir :

- analyse des résultats en intention de traiter uniquement. Or, dans un essai de non-infériorité, l'analyse per-protocole doit être considérée en parallèle pour avoir à la fois une vue non biaisée et représentative de la réalité.

- limite de non infériorité fixée à 12% non justifiée,

- randomisation non équilibrée (ratio 2 :1) non justifiée,

- randomisation effectuée à l'aide d'enveloppes scellées peut introduire un biais de sélection.

- coefficient de corrélation : les données sont manquantes pour 79/478 (17%) patients issus des 2 groupes réunis à la randomisation et pour 83/318 (26,1%) patients issus du groupe AdaptivCRT à 6 mois après randomisation. La raison principale invoquée pour ces données manquantes par les auteurs est que les échocardiographies étaient illisibles. Une question subsiste à savoir si les patients, à la randomisation et à 6 mois après randomisation, sont les mêmes à être échogènes.

➤ Etude 2 : Registre STIDFIX, version 8 du 09/01/2014

Ce registre, non publié, résulte de la demande d'étude post-inscription formulée pour les prédécesseurs à VIVA CRT-P dont CONSULTA CRT-P fait partie.

Il avait pour but de réaliser un suivi exhaustif des patients implantés avec un stimulateur atrio-biventriculaire pour resynchronisation, dit « triple chambre », initialement prévu par l'arrêté du 27 octobre 2004, auquel devaient participer tous les centres autorisés par les Agences Régionales d'Hospitalisation (publics et privés).

Les objectifs étaient les suivants :

- connaître le nombre d'implantations,

- préciser les caractéristiques de l'ensemble des patients implantés, en conditions réelles d'utilisation (étiologie, indications, DM implanté...) et leur adéquation aux recommandations (en termes de la largeur du complexe QRS et de la fraction d'éjection ventriculaire gauche),

- préciser les caractéristiques des patients concernés par une explantation (de sonde ou de boîtier), et motif de cette intervention (fin de vie de l'appareil, alerte de matériovigilance ou autre).

Par ailleurs, la mortalité ne pouvait être un objectif concernant l'ensemble des patients inclus. Néanmoins, le protocole devait permettre de déterminer la mortalité d'un échantillon des patients implantés, afin de permettre à partir de cette base de réaliser des études complémentaires.

Les résultats disponibles de ce registre, incluant 2 058 patients implantés avec un CRT-P, ne peuvent donner lieu à aucune interprétation compte tenu des limites méthodologiques suivantes :

- 40% des implantations sont concernées (chiffres non renseignés) donc la représentativité des patients est potentiellement biaisée et les justifications des patients non-inclus sont absentes,

- 114/160 (70%) des centres concernés ont participé au registre soit 46/160 (29%) des centres sont manquants donc la représentativité des centres est potentiellement biaisée,
- 83/114 (73%) sont des centres publics et 31/114 (27%) sont des centres privés donc il y a un déséquilibre des centres implantateurs entre le public et le privé qui n'est pas justifié,
- aucune étiologie n'est reconnue pour 10% des implantations (17% pour les CRT-P),
- 10960/16572 (66%) des données d'état civil recueillies dans les centres ne permettent pas une identification fiable des patients,
- le taux d'explantation 570/16572 (3,4%) est sous-estimé,
- une surestimation du taux de conformité aux recommandations est possible,
- le plan d'analyse statistique n'est pas disponible,
- le rôle de chacun des participants du comité scientifique n'est pas mentionné,
- l'indépendance de l'analyse des données par rapport au promoteur n'est pas renseignée,
- la méthode quant à la gestion des données manquantes est absente,
- les données spécifiques à CONSULTA CRT-P ne sont pas disponibles car les résultats ne sont pas détaillés par noms commerciaux des dispositifs étudiés.

04.1.1.3. DONNEES SPECIFIQUES

Aucune étude spécifique au stimulateur triple chambre VIVA CRT-P n'est fournie. Néanmoins, la Commission ne remet pas en cause l'extrapolation des données mentionnées au chapitre précédent, au bénéfice de VIVA CRT-P.

04.1.1.4. ÉVENEMENTS INDESIRABLES

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur ne rapportent aucun incident.

04.1.1.5. DONNEES MANQUANTES

Malgré l'étude post-inscription transmise, les résultats ne permettent pas de déterminer les caractéristiques de la population concernée, notamment l'âge, la survie (taux de mortalité) et le nombre d'explantations et de réimplantations.

Aucune donnée spécifique au stimulateur triple chambre VIVA CRT-P n'a été fournie. Néanmoins, la Commission ne remet pas en cause l'extrapolation des données mentionnées au chapitre précédent, au bénéfice de VIVA CRT-P.

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 au stimulateur triple chambre VIVA CRT-P.

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 importants⁸.

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'atteinte⁹. 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.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

En Europe, la prévalence de l'insuffisance cardiaque dans la population générale est estimée entre 0,4 % et 2 %¹⁰. 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'habitants¹¹.

04.2.3. IMPACT

VIVA CRT-P répond 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 du stimulateur triple chambre VIVA CRT-P.

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.

⁸ 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

⁹ 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)

¹⁰ 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

¹¹ 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

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 $\leq 35\%$ et diamètre télédiastolique ventriculaire gauche $> 27 \text{ mm} / \text{m}^2$ 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 du stimulateur triple chambre VIVA CRT-P aux spécifications techniques minimales :

Le stimulateur VIVA CRT-P répond à toutes les spécifications techniques minimales retenues par la Commission (avis du 14 octobre 2008).

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).

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARETEUR RETENU

Le comparateur retenu est le stimulateur triple chambre CONSULTA CRT-P, version antérieure appartenant à la même catégorie de dispositifs médicaux que VIVA CRT-P.

Compareteur : CONSULTA CRT-P, stimulateur cardiaque implantable avec stimulation atrio-biventriculaire pour resynchronisation, dits « triple chambre ».

06.2. NIVEAU D'ASA

La Commission souligne les faiblesses méthodologiques relatives à l'étude de suivi des patients implantés des stimulateurs triple chambre dans le registre STIDEFIX. Néanmoins, l'intérêt du système impliquant le stimulateur triple chambre VIVA CRT-P n'est pas remis en cause.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport au stimulateur cardiaque implantable triple chambre CONSULTA CRT-P.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

La Commission subordonne le renouvellement d'inscription de VIVA CRT-P à la transmission des résultats de l'étude de suivi demandée par la CNEDiMTS dans l'avis du 29/06/2010 concernant le stimulateur CONSULTA CRT-P.

Cette étude 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.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

2 ans

08 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 du stimulateur VIVA CRT-P est comprise entre 5 000 et 7 500 patients par an.

ANNEXE DONNEES CLINIQUES

Référence	Martin DO, Lemke B, Birnie D, Krum H, Lee KL, Aonuma K et al. Investigation of a novel algorithm for synchronized left-ventricular pacing and ambulatory optimization of cardiac resynchronization therapy: results of the adaptive CRT trial. Heart Rhythm. 2012;9(11):1807-1814. Etude financée par Medtronic, Inc.
Type de l'étude	Etude clinique prospective, comparative, multicentrique, randomisée, en double aveugle, de non-infériorité
Date et durée de l'étude	Inclusion entre novembre 2009 et décembre 2010
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité et la sécurité de la fonction AdaptivCRT sur défibrillateurs en comparant un ajustement effectué automatiquement par l'algorithme AdaptivCRT avec une stimulation biventriculaire standard en optimisant les intervalles atrioventriculaire (AV) et interventriculaire (VV) basée sur le protocole d'examen échocardiographie standard.
METHODE	
Critères de sélection	Patients n'ayant pas de tachyarythmie permanente avec une indication de primo-implantation de CRT-D (classe NYHA III ou IV, FEVG $\leq$ 35%, QRS $\geq$ 120ms, thérapie médicamenteuse optimale)
Cadre et lieu de l'étude	94 centres aux Etats-Unis d'Amérique, Canada, Europe, Japon, Hong-Kong et Australie.
Produits étudiés	Défibrillateurs CRT (Medtronic D224TRK, D284TRK et D294TRK)
Critères de jugement principaux	- Score composite de Packer basé sur l'évaluation de l'évolution de l'insuffisance cardiaque à 6 mois. L'état général des patients était évalué sur le test de la distance de marche sur 6min et de la qualité de vie. L'évaluation de la non infériorité portait sur la proportion de patients améliorés selon ce critère. - Coefficient de corrélation entre les valeurs mesurées de l'intégrale temps-vitesse du flux aortique obtenues avec le réglage proposé par AdaptivCRT et celui obtenu sous contrôle échocardiographique. La limite inférieure de l'intervalle de confiance du coefficient de corrélation devait être supérieure à 0,82 au moment de la randomisation et à 6 mois. - Evaluation de la sécurité des ajustements effectués par l'algorithme AdaptivCRT basée sur les variations de délais AV et VV supérieures à 60ms observées sur une période de 28 jours. La proportion de patients pour lesquels on observait une variation inappropriée des délais AV et VV dans la période des 6 mois après randomisation devait être $<$5%.
Critères de jugement secondaires	- Réduction du pourcentage de stimulation ventriculaire droite entre la randomisation et le suivi à 6 mois après randomisation - Changement du volume télésystolique du ventricule gauche, de la FEVG, de la classe NYHA, de la distance de marche sur 6min, de la qualité de vie entre la randomisation et le suivi à 6 mois après randomisation. - Evaluation de la supériorité des critères précédents en cas de validation de la non-infériorité

Taille de l'échantillon	Estimation à 470 patients (313 dans le groupe AdaptivCRT et 157 dans le groupe Echo) pour une évaluation de non-infériorité du premier critère principal avec une erreur $\alpha=0,025$, une puissance de 0,90 et une marge de non infériorité de 12%. Les tailles de population nécessaires pour les 2 autres critères principaux étaient inférieures à 470.				
Méthode de randomisation	Par enveloppes. Ratio 2 :1				
Méthode d'analyse des résultats	Test de Farrington-Manning (analyse du score composite), test z, test de Student				
RESULTATS					
Nombre de sujets analysés	478 patients analysés sur 522 inclus (318 patients avec ajustements effectués par AdaptivCRT et 160 patients avec ajustements avec échocardiographie standard)				
Durée du suivi	Durée moyenne de suivi de 9,7±3 mois (0,2 – 19,4 mois)				
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques des patients à l'inclusion	Groupe AdaptivCRT n=318	Groupe Echo n=160	p	
	Age (années)	65,4 ±11,2	66,2 ±9,7	0,40	
	Sexe masculin - n (%)	221 (69%)	109 (68%)	0,76	
	NYHA - n (%) - I - II - III - IV	0 (0%) 4 (1%) 300 (94%) 14 (4%)	1 (<1%) 1 (<1%) 153 (96%) 5 (3%)	0,42	
	FEVG - %	24,7 ±6,6	24,9 ±6,5	0,74	
	Intervalle QRS – (ms)	154,3 ±21,0	155,7 ±21,4	0,47	
	Bloc branche gauche – n (%)	240 (75%)	128 (80%)	0,27	
	FA – n (%)	56 (18%)	30 (19%)	0,76	
	Indice de masse corporelle (kg/m2)	29,1 ±5,8	30,1 ±7,1	0,42	
	Origine ischémique - n (%)	143 (45%)	81 (51%)	0,24	
	Origine non ischémique - n (%)	151 (47%)	65 (41%)	0,16	
	Hypertension artérielle - n (%)	202 (64%)	110 (69%)	0,26	
	Dysfonction rénale - n (%)	70 (22%)	32 (32%)	0,61	
	Maladie chronique obstructive pulmonaire - n (%)	48 (15%)	31 (19%)	0,23	
	Pontage de l'artère coronaire - n (%)	76 (24%)	50 (31%)	0,09	
	Chirurgie valve cardiaque - n (%)	13 (4%)	11 (7%)	0,19	
	NYHA : New York Heart Association ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; FA : fibrillation atriale. Aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes de patients, à l'inclusion.				

Résultats inhérents aux critères de jugement principaux	- Amélioration pour 234/318 patients (73,6%) du groupe AdaptivCRT <i>versus</i> 116/160 patients (72,5%) du groupe Echo (intervalle de confiance à 95% de la différence : -6,9% à 9,1%, critère de non-infériorité atteint avec $p=0,0007$. Critère de supériorité non atteint.		
	Score composite clinique de Packer à 6 mois après randomisation	Groupe AdaptivCRT n=318	Groupe Echo n=160
	Amélioré	234 (73,6%)	116 (72,5%)
	Amélioration modérée ou élevée de l'état général du patient et classe NYHA améliorée	162 (50,9%)	74 (46,3%)
	Classe NYHA améliorée seulement	47 (14,8%)	28 (17,5%)
	Amélioration modérée ou élevée de l'état général du patient seulement	25 (7,9%)	14 (8,8%)
	Stable	39 (12,3%)	26 (16,3%)
	Aggravé	45 (14,2%)	18 (11,3%)
	Décès	13 (4,1%)	2 (1,3%)
	Hospitalisation à cause ou associée à une aggravation de l'insuffisance cardiaque	27 (8,5%)	16 (10%)
	Aggravation modérée ou élevée de l'état général du patient et aggravation de la classe NYHA	1	0
	Aggravation de la classe NYHA	1	0
	Aggravation modérée ou élevée de l'état général du patient	3	0
	- Coefficient de corrélation (CC) entre les valeurs mesurées de l'intégrale temps-vitesse du flux aortique obtenues avec le réglage proposé par AdaptivCRT ou évaluées par échocardiographie standard • Inclusion : mesure par AdaptivCRT de $17,8 \pm 6,0$ cm <i>versus</i> $18,0 \pm 6,2$ cm par échocardiographie ($p=0,18$) ; CC = 0,93 (0,91-0,94) pour les 399 patients issus des 2 groupes réunis ($p<0,0001$) • 6 mois après randomisation : mesure par AdaptivCRT de $17,8 \pm 5,2$ cm <i>versus</i> $18,0 \pm 5,2$ cm par échocardiographie ($p=0,20$) ; CC = 0,90 (0,87-0,92) pour les 235 patients issus du groupe AdaptivCRT ($p<0,0001$) - Aucun patient avec variation des délais AV et VV supérieure à 60ms par périodes de 28 jours		
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	- Pourcentage de stimulation ventriculaire à 6 mois de $95,5\% \pm 5,7\%$ dans le groupe AdaptivCRT (stimulation biventriculaire dans 50,9% des cas et uniquement ventriculaire gauche pour 49,1% des cas) <i>versus</i> $95,1\% \pm 10,5\%$ dans le groupe Echo (stimulation biventriculaire quasi exclusive) : réduction de 43,8% de stimulation ventriculaire droite pour le groupe AdaptivCRT par rapport au groupe Echo. - Amélioration du volume télésystolique VG, de la FEVG, de la classe NYHA, de la distance de marche sur 6min, de la qualité de vie entre la randomisation et le suivi à 6 mois après randomisation dans les 2 groupes. Critères de non-infériorité atteints sur la différence entre les 2 groupes. - Supériorité non démontrée pour aucun de ces critères.		
Effets indésirables	Aucun évènement indésirable en lien avec AdaptivCRT		