

**COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ**

AVIS DE LA CNEDiMTS

02 décembre 2014

CONCLUSIONS

VISIONIST, stimulateur cardiaque implantable avec stimulation atrio-biventriculaire pour resynchronisation, dit « triple chambre »

Demandeur : BOSTON SCIENTIFIC SAS (France)

Fabricant : CARDIAC PACEMAKER INCORPORATED (Etats-Unis d'Amérique)

Modèle U226 (à connecteurs non conformes aux normes européennes)

Indications retenues :	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. Ce boîtier n'étant pas conforme aux normes européennes de connexion en vigueur, sa prise en charge est limitée aux cas de remplacement de matériel.
Service Attendu (SA) :	Suffisant, en raison de : - l'intérêt thérapeutique du stimulateur VISIONIST modèle U226 pour la resynchronisation cardiaque par stimulation atrio-biventriculaire dans les indications retenues. - l'intérêt de santé publique des stimulateurs cardiaques implantables triple chambre compte tenu de l'absence d'alternative et de la gravité de l'affection.
Comparateur retenu :	INLIVEN CRT-P, stimulateur cardiaque implantable avec stimulation atrio-biventriculaire pour resynchronisation, dit « triple chambre »
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 INVIVE CRT-P et INLIVEN CRT-P (15/08/2017).

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> Le rapport du registre STIDEFIX, non publié, résultant de l'étude post inscription demandée pour les prédécesseurs à VISIONIST dont INLIVEN CRT-P (avis du 09/04/2013). 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 VISIONIST modèle U226 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 VISIONIST modèle U226 à la transmission des résultats de l'étude de suivi demandée par la CNEDiMTS dans l'avis du 09/04/2013 concernant le stimulateur INLIVEN 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

Modèle U226 (à connecteurs non conformes aux normes européennes)

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

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

INLIVEN CRT-P, stimulateur cardiaque implantable avec stimulation atrio-biventriculaire pour resynchronisation, dit « triple chambre »

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du stimulateur triple chambre VISIONIST modèle U226. Le stimulateur INLIVEN CRT-P modèle W274, antérieur dans la gamme du fabricant, est inscrit à la LPP sous le code 3410460.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT ET PRESTATION ASSOCIEE

03.1. MARQUAGE CE

Classe DMIA, notification par The British Standards Institution (BSI) (n°0086), Royaume-Uni.

03.2. DESCRIPTION ET FONCTIONS ASSUREES

VISIONIST modèle U226 est un appareil triple chambre multiprogrammable à fréquence asservie assurant une stimulation atrio-biventriculaire pour resynchronisation cardiaque.

1 modèle est disponible :

Modèle	Dimension l x h x e (mm)	Volume (cm ³)	Longévité (ans)	Type de connecteurs de sonde	
				VD	VG
U226	61,3x44,5x7,5	16,7	8,9	IS-1	LV-1**

** connecteur exclusif non conforme aux normes européennes

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 PRESTATIONS ASSOCIEES

Les stimulateurs de resynchronisation cardiaque dits « 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 VISIONIST modèle U226 doit être utilisé avec le programmeur approprié de BOSTON SCIENTIFIC.

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 optimal, avec complexes QRS >120ms sur l'ECG, fraction d'éjection ventriculaire gauche $\leq$ 35% et diamètre télédiastolique ventriculaire gauche > 27 mm/m² (indication retenue dans son avis du 2008²).

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

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 12/11/2014]

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.

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 INLIVEN CRT-P, version antérieure à VISIONIST, dans l'avis du 09/04/2013.

04.1.1.2. DONNEES NON SPECIFIQUES

L'étude STIDEX, 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 INLIVEN CRT-P.

➤ Registre STIDEX, version 8 du 09/01/2014

Ce registre, non publié, résulte de la demande d'étude post-inscription formulée pour les prédécesseurs à VISIONIST dont INLIVEN 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 planteurs 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,

³ Van Brabandt 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 12/11/2014]

- 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 INLIVEN 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 VISIONIST modèle U226 n'est fournie. Néanmoins, la Commission ne remet pas en cause l'extrapolation des données mentionnées au chapitre précédent, au bénéfice de VISIONIST modèle U226.

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 VISIONIST modèle U226 n'a été fournie. Néanmoins, la Commission ne remet pas en cause l'extrapolation des données mentionnées au chapitre précédent, au bénéfice de VISIONIST modèle U226.

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.

La Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au stimulateur triple chambre VISIONIST modèle U226.

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 importants⁴.

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-

⁴ 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

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'atteinte⁵. 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. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

En Europe, la prévalence de l'insuffisance cardiaque dans la population générale est estimée entre 0,4 % et 2 %⁶. 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'habitants⁷.

04.2.3. IMPACT

VISIONIST modèle U226 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 VISIONIST modèle U226.

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.

Ce boîtier n'étant pas conforme aux normes européennes de connexion en vigueur, sa prise en charge est limitée aux cas de remplacement de matériel.

⁵ 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)

⁶ 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

⁷ 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 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 VISIONIST modèle U226 aux spécifications techniques minimales :

Le stimulateur VISIONIST modèle U226 répond à toutes les spécifications techniques minimales retenues par la Commission (avis du 14 octobre 2008).

Ce boîtier n'étant pas conforme aux normes européennes de connexion en vigueur, sa prise en charge est limitée aux cas de remplacement de matériel.

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. COMPAREUR RETENU

Le compareur retenu est le stimulateur triple chambre INLIVEN CRT-P, version antérieure appartenant à la même catégorie de dispositifs médicaux que VISIONIST.

Compareur : INLIVEN CRT-P, stimulateur cardiaque implantable avec stimulation atrio-biventriculaire pour resynchronisation, dit « triple chambre ».

06.2. NIVEAU D'ASA

La Commission souligne l'absence de donnée relative à l'étude de suivi des patients implantés du stimulateur triple chambre VISIONIST modèle U226. Néanmoins, l'intérêt du système impliquant le stimulateur triple chambre VISIONIST modèle U226 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 INLIVEN CRT-P.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

La Commission subordonne le renouvellement d'inscription de VISIONIST modèle U226 à la transmission des résultats de l'étude de suivi demandée par la CNEDiMTS dans l'avis du 09/04/2013 concernant le stimulateur INLIVEN 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

Jusqu'à la date de fin de prise en charge des stimulateurs triple chambre INVIVE CRT-P et INLIVEN CRT-P (15/08/2017).

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 VISIONIST est comprise entre 5 000 et 7 500 patients par an.