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

AVIS DE LA CNEDiMTS

3 Novembre 2015

CONCLUSIONS

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

Demandeur : Groupe SORIN France (France)

Fabricant : SORIN group Italia s.r.l. (Italie)

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

Indications retenues :	<p>- Patients insuffisants cardiaques chroniques symptomatiques, en classe NYHA II, III et IV ambulatoire, sous traitement médical optimal, avec fraction d'éjection $\leq 35\%$, en rythme sinusal :</p> <ul style="list-style-type: none"> avec une durée de QRS > 150 ms ; avec une durée QRS comprise entre 120 et 150 ms et avec bloc de branche gauche. <p>- Patients en FA permanente avec une insuffisance cardiaque chronique, ayant un QRS ≥ 120 ms et une FEVG $\leq 35\%$, en classe NYHA III et IV ambulatoire malgré un traitement médical optimal, à condition de pouvoir obtenir une stimulation biventriculaire proche de 100 %.</p>
Service Attendu (SA) :	<p>Suffisant : en raison de</p> <ul style="list-style-type: none"> L'intérêt thérapeutique du stimulateurs REPLY 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 :	Les autres stimulateurs de resynchronisation cardiaque disposant uniquement des spécifications techniques minimales
Amélioration du SA :	ASA de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	<p>Données non spécifiques :</p> <p>Un rapport d'évaluation technologique publié par la HAS en 2015 a évalué l'intérêt de la resynchronisation cardiaque.</p> <p>Les données analysées montrent un bénéfice de la stimulation atrio-biventriculaire chez les patients en insuffisance cardiaque légère à sévère (classe II-III-IV de la NYHA), avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite et un asynchronisme cardiaque (QRS >150ms ou QRS >120 ms avec un bloc de branche gauche) malgré un traitement médical optimal. L'efficacité dans cette population de patients a été montrée en termes de réduction de la mortalité et des hospitalisations et sur l'amélioration de la qualité de vie.</p> <p>Les recommandations analysées suggèrent également malgré l'absence d'études de haut niveau de preuve un bénéfice de la stimulation atrio-biventriculaire pour certains patients en fibrillation auriculaire et insuffisants cardiaques avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite.</p> <p>Aucune étude spécifique au stimulateur triple chambre REPLY 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 REPLY CRT-P étant donné que ce stimulateur répond à toutes les spécifications techniques minimales retenues par la Commission (avis du 14 octobre 2008).</p>
Éléments conditionnant le SA :	<p>Conditions générales de prise en charge :</p> <p>Celles retenues à la LPPR pour les stimulateurs cardiaques implantables triple chambre.</p>
Spécifications techniques :	Celles retenues à la LPPR.
Modalités de prescription et d'utilisation :	Celles retenues à la LPPR.
Conditions du renouvellement :	<p>Comme elle l'avait fait pour le stimulateur précédent NEWLIVING CHF, la Commission subordonne le renouvellement d'inscription du stimulateur REPLY CRT-P à la transmission des résultats d'une étude de suivi avec pour objectifs de déterminer :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 5 650 et 52 500 patients.

Avis 1 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. MODELE ET REFERENCE

REPLY CRT-P (référence TPM011C)

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire.

Le conditionnement comporte :

- un tournevis débrayable,
- un manuel d'utilisation.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

- Patients insuffisants cardiaques chroniques symptomatiques, en classe NYHA II, III et IV ambulatoire, sous traitement médical optimal, avec fraction d'éjection $\leq 35\%$, en rythme sinusal :

- avec une durée de QRS > 150 ms ;
- avec une durée QRS comprise entre 120 et 150 ms et avec bloc de branche gauche.

- Patients en FA permanente avec une insuffisance cardiaque chronique, ayant un QRS ≥ 120 ms et une FEVG $\leq 35\%$, en classe NYHA III et IV ambulatoire malgré un traitement médical optimal, à condition de pouvoir obtenir une stimulation biventriculaire proche de 100 %.

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

Les autres stimulateurs cardiaques implantables 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 REPLY CRT-P.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe DMIA, notification par le laboratoire national de métrologie et d'essais (LNE/G-MED) (n° 0459), France.

03.2. DESCRIPTION

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

1 modèle est disponible :

Modèle	Référence	Dimension h x l x e (mm)	Volume (cm ³)	Type de connecteurs	Longévité (ans)
REPLY CRT-P	TPM011C	45,6 X 52,8 X 6,3	11,3	IS-1 / IS-1 / IS-1	6,3

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 REPLY CRT-P doit être utilisé avec le programmeur approprié de SORIN GROUP.

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

Un rapport d'évaluation technologique publié par la HAS en 2015 a évalué l'intérêt de la resynchronisation cardiaque².

Les données analysées montrent un bénéfice de la stimulation atrio-biventriculaire chez les patients en insuffisance cardiaque légère à sévère (classe II-III-IV de la NYHA), une fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite et un asynchronisme cardiaque (QRS >150ms ou QRS >120 ms avec un bloc de branche gauche) malgré un traitement médical optimal. L'efficacité dans cette population de patients a été montrée en termes de réduction de la mortalité et des hospitalisations et sur l'amélioration de la qualité de vie.

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 Haute Autorité de Santé. Evaluation des défibrillateurs cardiaques automatiques implantables avec sonde(s) endocavitaire(s). Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015

Les recommandations analysées suggèrent également malgré l'absence d'études de haut niveau de preuve un bénéfice de la stimulation atrio-biventriculaire pour certains patients en fibrillation auriculaire et insuffisants cardiaques avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Aucune étude spécifique au stimulateur triple chambre REPLY 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 REPLY CRT-P étant donné que ce stimulateur, REPLY CRT-P, répond 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.

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 au stimulateur triple chambre REPLY 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 REPLY CRT-P étant donné que ce stimulateur, REPLY CRT-P répond 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 (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, bêtabloquants, diurétiques, antialdostérone, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) constituent le traitement de tous les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque de classe II/III/IV (selon la classification de la NYHA).³

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 et de l'implantation d'un dispositif d'assistance cardiaque mécanique dans les insuffisances cardiaques sévères, 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 REPLY CRT-P.

³ Haute Autorité de Santé. Guide par cours de soins « Insuffisance cardiaque ».. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Les premières manifestations de l'insuffisance cardiaque sont une limitation de la tolérance à l'effort, puis apparaissent d'autres symptômes comme les dyspnées et la fatigue, pour des efforts de moins en moins importants. L'évolution de la maladie est marquée par des épisodes de décompensation aiguë responsables d'hospitalisations fréquentes chez les personnes âgées. En 2008, 148 000 patients avaient été hospitalisés pour un diagnostic principal ou associé d'insuffisance cardiaque en France.⁴

La survie à long terme est mauvaise. Elle est estimée à 5 ans en moyenne après une 1^{ère} décompensation cardiaque.⁵ Le risque de mort subite cardiaque est 6 à 9 fois supérieur chez les patients en insuffisance cardiaque que dans la population générale.⁶ Malgré une diminution significative de la mortalité observée en France sur 10 ans, l'IC reste la 3^{ème} cause de mortalité cardiovasculaire avec près de 24 000 décès recensés en cause initiale en 2010.⁵

Au final, l'insuffisance cardiaque chronique évoluée est une pathologie grave et handicapante, engageant le pronostic vital, et reste un enjeu prioritaire de santé publique.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Les données anciennes disponibles sur l'incidence de l'insuffisance cardiaque en France estiment à 120 000 le nombre de nouveaux cas par an.⁷ Les registres étrangers rapportent des taux compris entre 2 et 5 pour 1000 habitants par an.⁸ Selon ces données, le nombre de nouveaux cas serait compris entre 120 000 et 330 000 par an en France.

Selon les données de la CNAMTS, 370 000 patients du régime général étaient sous ALD ou hospitalisés pour insuffisance cardiaque en 2008.⁹ Extrapolé à l'ensemble de la population française, le nombre de patients insuffisants cardiaques pourrait être estimé à 525 000 patients. Les résultats des enquêtes déclaratives réalisées en France en 2008-2009 rapportent une prévalence estimée à 1,8 % de la population générale, soit environ 1 130 000 insuffisants cardiaques.¹⁰

04.2.3. IMPACT

REPLY 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 REPLY CRT-P.

⁴ Perel C, Chin F, Tuppin P, Danchin N, Alla F, Juillière Y, de Peretti C. Taux de patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque en 2008 et évolutions 2002-2008, France. Bull Epidemiol Hebd. 2012;(9-10):41:466-70.

⁵ Gabet A, Lamarche-Vadel A, Chin F, Juillière Y, de Peretti C, Olié V. Mortalité due à l'insuffisance cardiaque en France, évolutions 2000-2010. Bull Epidemiol Hebd. 2014;(21-22):386-94.

⁶ Clegg J, Scott DA, Loveman E, Colquitt J, Hutchinson J, Royle P, Bryant J. The clinical and cost-effectiveness of left-ventricular assist devices for end-stage heart failure : a systematic review and economic evaluation. Executive summary. Health Technol Assess;9(45)

⁷ Delahaye F, De Gevigney G. Épidémiologie de l'Insuffisance Cardiaque. Ann Cardiol Angéiol. 2001 ; 50 : 6-11.

⁸ Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. Nat Rev Cardiol. 2011 Jan;8(1):30-41.

⁹ CNAMTS. Points de repère n°38. Caractéristiques et trajet de soins des insuffisants cardiaques du Régime général http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/points_repere_n_38.pdf [consulté le 29/09/2015]

¹⁰ De Peretti C, Pérel C, Tuppin P, Iliou MC, Juillière Y, Gabet A, et al. Prévalences et statut fonctionnel des cardiopathies ischémiques et de l'insuffisance cardiaque dans la population adulte en France : apports des enquêtes déclaratives « Handicap-Santé ». Bull Epidemiol Hebd. 2014;(9-10):172-81.

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 :

- Patients insuffisants cardiaques chroniques symptomatiques, en classe NYHA II, III et IV ambulatoire, sous traitement médical optimal, avec fraction d'éjection $\leq 35\%$, en rythme sinusal :

- avec une durée de QRS > 150 ms ;

- avec une durée QRS comprise entre 120 et 150 ms et avec bloc de branche gauche.

- Patients en FA permanente avec une insuffisance cardiaque chronique, ayant un QRS ≥ 120 ms et une FEVG $\leq 35\%$, en classe NYHA III et IV ambulatoire malgré un traitement médical optimal, à condition de pouvoir obtenir une stimulation biventriculaire proche de 100 %.

05 ÉLEMENTS 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 REPLY CRT-P aux spécifications techniques minimales :

Le stimulateur REPLY 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. COMPAREUR RETENU

Le stimulateur triple chambre REPLY CRT-P appartenant à la catégorie des stimulateurs triple chambre sans télésurveillance, les comparateurs retenus sont les autres stimulateurs triple chambre disposant uniquement des spécifications techniques minimales.

Compareur : Les autres stimulateurs de resynchronisation cardiaque disposant uniquement des spécifications techniques minimales.

06.2. NIVEAU D'ASA

Le stimulateur cardiaque implantables triple chambre REPLY CRT-P propose des fonctions thérapeutiques et diagnostiques dont la plupart sont proposées sur d'autres stimulateurs déjà disponibles avec des degrés d'évolution et d'automatisation variables qui ne permettent pas de les distinguer.

Certaines de ces fonctions pourraient présenter un intérêt clinique mais la Commission constate l'absence d'étude clinique spécifique les concernant.

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

Comme elle l'avait fait pour le stimulateur précédent NEWLIVING CHF, la Commission subordonne le renouvellement d'inscription du stimulateur REPLY CRT-P à la transmission des résultats d'une étude de suivi avec pour objectifs 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.

06.4. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

07 POPULATION CIBLE

Environ 7% des patients insuffisants cardiaques étaient éligibles à la resynchronisation sur la base des indications incluant les patients NYHA III-IV, avec un QRS $\geq$ 120 ms.¹¹ L'élargissement des indications à certains patients IC en classe NYHA II, serait susceptible de potentiellement doubler le nombre de patients éligibles à la resynchronisation.¹² Sur la base de ces estimations et des données épidémiologiques disponibles, la population rejointe serait de l'ordre de 17 000 à 46 500 patients par an. La population totale de patients insuffisants cardiaques susceptible d'être éligible à la resynchronisation serait comprise entre 73 500 et 158 000 patients.

En France, environ 2/3 des patients avec une indication de resynchronisation cardiaque seraient implantés avec un défibrillateur triple chambre et 1/3 avec un stimulateur triple chambre.^{13,14}

La population cible du stimulateur triple chambre REPLY CRT-P serait comprise entre 5 650 et 52 500 patients.

¹¹ Hawkins NM, Bennett MT, Andrade JG, Virani SA, Krahn AD, Ignaszewski A et al.. Review of eligibility for cardiac resynchronization therapy. Am J Cardiol. 2015 Jul 15;116(2):318-24.

¹² Bank AJ, Gage RM, Olshansky B. On the underutilization of cardiac resynchronization therapy. J Card Fail. 2014 Sep;20(9):696-705

¹³ EUROMED 2014. http://www.eucomed.org/uploads/_medical_technology/facts_figures/CRM_Graphs_2015.pdf [consulté le 17/06/2015].

¹⁴ Marijon E, Leclercq C, Narayanan K, Boveda S, Klug D, Lacaze-Gadonneix et al. Causes-of-death analysis of patients with cardiac resynchronization therapy: an analysis of the CeRTiTuDe cohort study. Eur Heart J. 2015 Sep 1.