

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

21 février 2017

Faisant suite à l'examen du 22/11/2016, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 06/12/2016.

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 21/02/2017.

CONCLUSIONS

OPTIMIZER IVs, Stimulateur cardiaque implantable rechargeable, pour modulation de la contractilité cardiaque

Demandeur : IMPULSE DYNAMICS Gmbh (Allemagne)

Fabricant : IMPULSE DYNAMICS Gmbh (Allemagne)

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

Indications revendiquées :	Patients en insuffisance cardiaque (IC) chronique présentant des symptômes avancés (classe NYHA $\geq$ III et fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) $\leq$ 35%), insuffisamment contrôlés par un traitement médical optimal et qui ont une durée de QRS normale (< 120 ms).
-----------------------------------	--

Service Attendu (SA) :	Insuffisant Les données disponibles ne permettent pas d'établir l'intérêt thérapeutique du dispositif OPTIMIZER IVs.
-------------------------------	--

Données analysées :	Les 2 méta-analyses fournies ont inclus les 3 mêmes études randomisées contrôlées multicentriques réalisées pour évaluer la technique de modulation de la contractilité cardiaque (MCC), par rapport à un traitement conventionnel seul ou un dispositif inactif. Ces 3 études ont évalué des patients en IC, sous traitement médical optimal stable, avec une FEVG $\leq$ 35%, non implantés ou éligibles à la resynchronisation cardiaque. Un total de 641 patients avait été inclus, avec un suivi compris entre 3 et 12 mois selon les études. Les critères analysés étaient la mortalité, les hospitalisations toutes causes, les événements indésirables, la qualité de vie, la tolérance à l'effort et le stade d'évolution de la maladie. Deux autres études prospectives ont également été analysées. Une ECR
----------------------------	--

monocentrique en double aveugle a comparé de 2 modalités de MCC chez 19 patients. Une étude prospective comparative non randomisée monocentrique a évalué 82 patients en IC chronique, sous traitement médical optimal stable, implanté ou non avec un dispositif de MCC.

La technique de MCC est mentionnée dans des recommandations professionnelles, sans pouvoir clairement préciser sa place ou ses modalités optimales d'utilisation, par manque de données cliniques.

Avis 2 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

Les modèles et références proposés par le demandeur sont les suivants :

Référence	Modèle
10-A501-3-XX	OPTIMIZER IVs System Implant Kit
10-B401-3-XX	IPG
10-J101-3-EU	IPG Extension Cable
10-K101-3-EU	Temporary IS-1 Adaptor
10-F201-3-XX	Mini Charger Kit
19-100-063-XX	Mini Charger Wand
19-100-058	Spacer
10-A601-3-XX	OMNI-II Programmer Kit
10-C501-3-XX	OMNI II Programmer
19-100-002-01	OMNI II Wand
19-100-074	OMNI II Wand Extension Cable

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaires.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

Patients en insuffisance cardiaque chronique présentant des symptômes avancés (classe NYHA $\geq$ III et fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) $\leq$ 35%), insuffisamment contrôlés par un traitement médical optimal et qui ont une durée de QRS normale (< 120 ms).

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Absence d'alternative thérapeutique de référence.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

DMIA, BSI (n°0086), Angleterre

03.2. DESCRIPTION

Le générateur d'impulsion implantable OPTIMIZER IVs est un dispositif programmable alimenté par une batterie interne rechargeable et composé d'un circuit de détection de l'électrogramme intracardiaque, d'un contrôle logique et de circuits de communication. Il pèse 46g, pour un volume de 30 cm³ (proche de celui d'un défibrillateur cardiaque automatique implantable (DAI)).

Il détecte l'activité électrique du cœur et délivre des signaux électriques non excitateurs au myocarde, via 2 sondes de stimulation bipolaires placées dans le ventricule droit du cœur. Une 3^{ème} sonde est située au niveau de l'auricule droit du cœur pour détecter l'activité, sans stimuler l'oreillette. L'OPTIMIZER IVs est compatible avec les sondes de stimulation bipolaires standards équipées de connecteurs IS-1.

Les signaux électriques synchronisés avec l'activité électrique locale détectée sont générés au cours de la période réfractaire absolue ventriculaire et destinés à moduler la contractilité cardiaque. Ces signaux de modulation de la contractilité cardiaque (MCC) utilisés sont délivrés environ 30 ms après la détection de l'apparition du complexe QRS et se composent de 2 impulsions bi-phasiques de $\pm 7V$ couvrant une durée totale d'environ 20 ms. Ces signaux générés au cours de la période réfractaire absolue ne provoquent pas de nouveau potentiel d'action ou de contraction, comme c'est le cas pour des contractions extra ou post-extrasystoliques. La délivrance des signaux est prévue pour être inhibée par les algorithmes de sécurité du système, en cas de troubles du rythme suspects (extrasystoles ou arythmies).

La batterie interne de l'OPTIMIZER IVs (au Li⁺-ion) est rechargeable, de manière non invasive, par transfert d'énergie transcutané (induction), avec le chargeur OPTIMIZER MINI, au domicile du patient. Une recharge hebdomadaire de 90 minutes est préconisée en posant la tête de charge sur le site d'implantation de l'OPTIMIZER IVs. Il est recommandé que le patient reste immobile pendant le processus de charge. La durée de vie prévue de l'OPTIMIZER IVs est limitée par la durée de vie prévue de sa batterie rechargeable interne, estimée à 7 ans après l'implantation. Une fois cette date dépassée, le remplacement de l'OPTIMIZER IVs est recommandé par le fabricant.

Ce dispositif programmable communique via une tête de télémétrie (PROGRAMMING WAND) avec une console portable de programmation dédiée (OMNI II programmer), pour son paramétrage et la récupération des données de suivi. Les données de chaque session sont stockées sur une carte mémoire amovible et peuvent être examinées lors des visites de suivi du patient chez le médecin.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

La modulation de la contractilité cardiaque est une technique diffusant des signaux non-excitateurs qui, lorsqu'ils sont appliqués au cours de la période réfractaire absolue sont destinés à améliorer la force de contraction du ventricule gauche (VG) et la tolérance à l'exercice.

03.4. ACTE ASSOCIE

Aucun acte spécifique n'est décrit à la CCAM.

L'implantation complète du générateur d'impulsion implantable et des 3 sondes de stimulation conventionnelles est réalisée en une seule intervention.

L'acte se rapproche de celui de l'implantation d'un stimulateur cardiaque double chambre ou d'un dispositif de resynchronisation cardiaque, avec des conditions similaires en termes de :

- préparation préopératoire des patients,
- d'environnement (plateau techniques, anesthésie, opérateurs),

- de techniques de création de loge, d'accès veineux, d'implantation et de connexion des sondes de stimulation cardiaque conventionnelles,
- de soins et de contrôles radiographiques post-opératoires.

Des spécificités existent et doivent être prises-en en compte. Elles portent notamment sur :

- une durée d'intervention plus longue (de 172±74 et 180±91 minutes respectivement dans les études de Borggreffe et al. et de Kadish et al),
- la localisation de la loge qui doit permettre en particulier une communication et un transfert d'énergie efficace avec le chargeur,
- le nombre et la localisation différente des sondes utilisées pour obtenir la technique de MCC (avec 2 sondes ventriculaires pour la détection et la stimulation et une sonde auriculaire de détection),
- les précautions particulières liées à l'existence ou l'implantation simultanée d'un défibrillateur automatique implantable pour la plupart des patients, en termes de positionnements des sondes et de tests d'interaction (pour éviter les risques d'interférences et de chocs inappropriés),
- des phases de tests particuliers liées à la technique de MCC pour permettre un positionnement et une programmation optimale du signal, avec notamment des mesures de l'augmentation de la pression ventriculaire gauche de pointe (DP/dt_{max}) avec un cathéter ventriculaire gauche,
- la formation des patients pour s'assurer de leur aptitude à utiliser le dispositif OPTIMIZER IVs, en particulier concernant la gestion du chargeur OPTIMIZER MINI et la conduite à tenir en cas de problèmes techniques.

- **Contre-indications associées à l'acte.**

L'utilisation de l'OPTIMIZER IVs est contre-indiquée chez les patients :

- en fibrillation atriale persistante ou en flutter de façon permanente ou de longue date
- avec valve tricuspide de remplacement mécanique ;
- dont l'accès au cœur ne peut se faire ni par la veine sous-clavière (en cas de thrombose de la veine sous-clavière ou de la veine cave supérieure) ou la veine céphalique ;
- portant un stimulateur cardiaque implantable fonctionnant à 100% de sa capacité.

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 SPECIFIQUES

Les 2 méta-analyses fournies ont été sélectionnées et analysées (Giallauria 2014 et Kwong 2012).^{1,2} Elles incluent les 3 études randomisées contrôlées multicentriques réalisées pour évaluer la technique de MCC (avec le dispositif OPTIMIZER III) par rapport à un traitement

¹ Giallauria F, Vigorito C, Piepoli MF, Stewart Coats AJ. Effects of cardiac contractility modulation by non-excitatory electrical stimulation on exercise capacity and quality of life: an individual patient's data meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Cardiol. 2014 Aug 1;175(2):352–7.

² Kwong JSW, Sanderson JE, Yu C-M. Cardiac contractility modulation for heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Pacing Clin Electrophysiol PACE. 2012 Sep;35(9):1111–8.

médical optimal seul ou un dispositif.^{3, 4, 5} Une ERC ayant comparé les modalités d'administration de le MCC et une étude prospective comparative non randomisée ont également été analysées.^{6,7}

Les 3 études suivantes fournies par le demandeur n'ont pas été retenues pour les motifs mentionnés dans le tableau suivant :

Tableau 1 : études non retenues et motifs de non sélection

Ref	Auteur, date	Type d'étude	N	Modèle de MCC	Motif de non sélection
(8)	Yu et al, 2009	Cohorte	81	OPTIMIZER III	Monocentrique, caractère prospectif non précisé
(9)	Schau et al, 2011	Cohorte	54	OPTIMIZER III	Rétrospective, monocentrique
(10)	Kuschyk et al, 2015	Cohorte	81	OPTIMIZER III	Rétrospective, monocentrique
(11)	Kloppe et al. 2016	Cohorte	68	OPTIMIZER	Rétrospective

META-ANALYSES

• Méta-analyse de Kwong et al.

La méta-analyse de Kwong *et al.* publiée en 2012 a sélectionné les études randomisées contrôlées (ECR) comparant un dispositif de MCC à un traitement conventionnel ou à un dispositif de MCC implanté mais inactif, chez des adultes avec une insuffisance cardiaque (IC) documentée, en classe NYHA $\geq$ II. Au total, 3 ECR publiées entre 2006 et 2011 et financées par le fabricant ont été retenues (Neelagaru *et al*¹², Borggreffe *et al.*¹³, Kadish *et al*¹⁴.)

³ Borggreffe MM, Lawo T, Butter C, Schmidinger H, Lunati M, Pieske B, et al. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. Eur Heart J. 2008 Apr;29(8):1019–28.

⁴ Neelagaru SB, Sanchez JE, Lau SK, Greenberg SM, Raval NY, Worley S, et al. Nonexcitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses: feasibility study for advanced heart failure in patients with normal QRS duration. Heart Rhythm. 2006 Oct;3(10):1140–7.

⁵ Kadish A, Nademanee K, Volosin K, Krueger S, Neelagaru S, Raval N, A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. Kadish et al 2011. Am Heart J. 2011 Feb;161(2):329-337.e1-2.

⁶ Axel Kloppe, Dejan Mijic, Fabian Schiedat, Harilaos Bogossian, Andreas Mügge, Benny Rousso, Bernd Lemke. A randomized comparison of 5 versus 12 hours per day of cardiac contractility modulation treatment for heart failure patients: A preliminary report. Cardiol J. 2015 Oct 27

⁷ Liu M, Fang F, Luo XX, Shlomo BH, Burkhoff D, Chan JY et al. Improvement of Long-Term Survival by Cardiac Contractility Modulation in Heart Failure Patients: A Case-Control Study. Int J Cardiol. 2016 Mar 1;206:122-6.

⁸ Yu CM, Chan JY, Zhang Q, Yip GW, Lam YY, Chan A, et al. Impact of Cardiac Contractility Modulation on Left Ventricular Global and Regional Function and Remodeling. JACC Cardiovasc Imaging. 2009 Dec;2(12):1341-9.

⁹ Schau T, Seifert M, Meyhöfer J, Neuss M, Butter C. Long-term outcome of cardiac contractility modulation in patients with severe congestive heart failure. Europace. 2011 Oct;13(10):1436–44.

¹⁰ Kuschyk J, Roeger S, Schneider R, Streitner F, Stach K, Rudic B et al. Efficacy and survival in patients with cardiac contractility modulation: Long-term single center experience in 81 patients. International Journal of Cardiology 183 (2015) 76–81

¹¹ Kloppe A, Lawo T, Mijic D, Schiedat F, Muegge A, Lemke B. Long-term survival with Cardiac Contractility Modulation in patients with NYHA II or III symptoms and normal QRS duration. Int J Cardiol. 2016 Apr 15;209:291-5.

¹² Neelagaru SB, Sanchez JE, Lau SK, Greenberg SM, Raval NY, Worley S, et al. Nonexcitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses: feasibility study for advanced heart failure in patients with normal QRS duration. Heart Rhythm. 2006 Oct;3(10):1140–7.

Les **plans expérimentaux** des 3 études étaient **différents**. L'étude de Borggrefe et al. a été réalisée en **cross over** (avec une période de MCC inactive puis active ou une période active puis inactive, selon la randomisation) alors que dans les **2 autres** les groupes étaient évalués **en parallèle**. **Dans le groupe contrôle, le système de MCC était implanté mais inactif dans 2 études** alors que dans l'étude de Kadish et al. les patients n'étaient pas implantés avec le dispositif de MCC et le comparateur était le traitement médical optimal seul. Les 3 études retenues avaient implanté comme dispositif de MCC, le dispositif OPTIMIZER III (correspondant à un modèle de génération précédente, par rapport à l'OPTIMIZER IVs faisant l'objet de la demande).

L'évaluation des critères de jugement dans les 2 études pour lesquelles tous les patients étaient implantés avec une MCC (active ou inactive) avait été menée en double aveugle. Pour la **3^{ème} étude, réalisée en ouvert**, une évaluation en aveugle par des cliniciens du stade NYHA et un traitement des données par un laboratoire centralisé avaient été réalisés. Le risque de biais avait été considéré comme faible pour les 3 études sélectionnées dans cette méta-analyse. Dans les études de Neelagaru et al. Borggrefe et al. et Neelagaru et al., l'implantation du dispositif à tous les patients randomisés ne permettait pas de distinguer clairement l'effet placebo de l'effet propre de la MCC.

Les 3 études ont inclus des **patients en IC, sous traitement médical optimal stable, avec une FEVG $\leq$ 35%, non implantés ou non éligibles à l'implantation d'un CRT, sans fibrillation auriculaire**, ni angor cliniquement symptomatique ou infarctus du myocarde récent (< 30 jours). Les patients pouvaient s'ils étaient éligibles, être **implantés d'un DAI** dans l'étude de Borggrefe et al. ou devaient sauf en cas de circonstances particulières dans les 2 autres études avoir été ou être (durant la procédure pour le dispositif de MCC) implantés d'un DAI.

Tableau 2 : caractéristiques des études retenues et des patients inclus dans ces études

Etude	FIX-HF-5-Pilot	FIX –CHF-4	FIX-HF-5
Auteur	Neelagaru et al.	Borggrefe et al.	Kadish et al.
Date de publication	2006	2008	2011
Design	ERC, en parallèle, en double aveugle, monocentrique	ERC, en cross over, en double aveugle multicentrique	ERC, en parallèle, en ouvert multicentrique
Intervention / Contrôle	Intervention : MCC ON Contrôle : MCC OFF	Groupe 1 : MCC ON puis OFF Groupe 2 : MCC OFF puis ON	Intervention : MCC Contrôle : traitement médical optimal
Modèle de MCC évalué	OPTIMIZER III	OPTIMIZER III	OPTIMIZER III
Modalités de stimulation par MCC	5 périodes de 1h, réparties régulièrement sur 24h	7 périodes de 1h, réparties régulièrement sur 24h	ND
Durée de suivi	6 mois	Période ON : 3 mois Période OFF : 3 mois	12 mois
N	49	164	428

¹³ Borggrefe MM, Lawo T, Butter C, Schmidinger H, Lunati M, Pieske B, et al. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. Eur Heart J. 2008 Apr;29(8):1019–28.

¹⁴ Kadish A, Nademanee K, Volosin K, Krueger S, Neelagaru S, Raval N et al. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. Am Heart J. 2011 Feb;161(2):329-337.e1-2.

	MCC	Témoin	MCC	Témoin	MCC	Témoin
Age (années)	52±15	60±12	59±10	60±10	58±13	59±13
Hommes %	68	71	64	56	65	67
FEVG %	24,9±6,5	31,4±7,4	29,3±6,6	29,8±7,8	25,7±6,6	26,1±6,6
Ischémique (%)	64	67	64	56	65	67
NYHA II (%)	0	0	27	20	0	0,5
NYHA III (%)	100	96	73	80	92	86
NYHA IV (%)	0	4	0	0	8	13,5
QRS (ms)	109±16	101±14	120±28	116±27	102±15	102±13
DAI (%)	88	83	67	57	96	95

Un total de **641 patients** avait été inclus dans les 3 études dont seulement 49 dans l'étude de faisabilité de Neelagaru et al. La durée de suivi variait entre 3 et 12 mois selon les études. Les patients étaient très majoritairement des hommes (entre 68 et 89 %) avec un âge moyen allant de 52 à 60 ans. L'étiologie de l'IC était pour plus de la moitié ischémique (entre 56 et 67%). Les patients étaient très majoritairement en classe **NYHA III** (entre 73 et 100%).

Au total, les caractéristiques des patients de groupes MCC et contrôle étaient globalement similaires dans chaque étude à l'inclusion sauf pour celle Neelagaru et al. de faible effectif pour laquelle il existait des différences entre les groupes sur la fraction d'éjection ventriculaire gauche, le DVGFD, le pic de VO₂ et le seuil de ventilation anaérobie. Concernant la comparaison des patients entre les études, seule l'étude de Borggreffe et al. avait inclus des patients NYHA II (près d'1/4), avec une durée de QRS plus élevée (proche de 120 ms) et un taux de DAI implanté plus faible que dans les 2 autres études.

Dans cette méta-analyse, seules les données du 1^{er} bras du cross over de l'étude de Borggreffe et al. étaient incluses malgré l'absence d'effet carry over, sur les analyses de ces critères d'efficacité.

Sur le critère de **mortalité toutes causes**, les données poolées sur 629 patients dans les 3 études montraient une **absence de différence** significative entre le groupe MCC et le groupe contrôle, avec respectivement 10 (3,2%) et 9 (2,8%) décès (RR=1,19 ; IC_{95%} [0,50-2,86]). L'essentiel des événements avait été rapportés dans l'étude de Kadish et al., avec le plus long suivi (1 an) et les effectifs les plus importants (428 patients) qui totalisaient 10 (4,9%) et 7(3,3%) décès respectivement dans les groupes MCC et contrôle.

Pour les **hospitalisations toutes causes**, les données poolées sur les 213 patients analysées dans les études de Neelagaru et al. et le 1^{er} bras de l'étude de Borggreffe et al. ne rapportaient **aucune différence** entre le groupe MCC et le groupe contrôle (RR=0,64 ; IC_{95%} [0,38-1,08]). Dans l'étude de Kadish et al., les résultats d'un critère composite associant mortalité et hospitalisation toutes causes étaient rapportés mais pas le taux d'hospitalisation seul. Sur ce critère composite, le groupe MCC était non inférieur (avec une marge prévue à priori de 12,5%) au groupe contrôle avec respectivement 112 (52%) événements (décès ou hospitalisations) et 103 événements (52%) à 1 an de suivi.

Pour les **événements indésirables**, les données poolées sur les 471 patients analysés dans les études de Neelagaru et al. et Kadish et al. ne montraient **aucune différence** entre le groupe MCC et le groupe contrôle (RR=1,12 ; IC_{95%} [0,95-1,32]). Les résultats analysés par étude sont décrits dans le chapitre suivant (04.1.1.2 Événements indésirables).

Sur la **qualité de vie**, les données poolées portant sur 213 patients de l'étude de Neelagaru et al. et le 1^{er} bras de l'étude de Borggreffe et al. ne montraient **pas de différence** sur le score du Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLWHFQ). Les résultats de

l'étude de Kadish et al. étaient significativement améliorés sur ce score par rapport à l'inclusion dans le groupe MCC, comparés au groupe contrôle (-9,7 points, $p < 0,0001$).

Sur les critères de mortalité toutes causes, d'hospitalisations toutes causes, d'événements indésirables et de score du MLWHFQ, chacune des 3 études avait montré en analyse individuelle par étude une absence de différence significative entre les groupes.

Sur la **classe NYHA**, les études de Neelagaru et al. et Borggrete et al. rapportaient des améliorations similaires entre le groupe MCC et le groupe contrôle alors que Kadish et al. décrivait une diminution d'au moins 1 classe NYHA pour statistiquement plus de patients dans le groupe MCC par rapport au groupe contrôle ($p = 0,003$).

Pour le **seuil de ventilation anaérobie**, dans les 2 études ayant évalué ce critère (Neelagaru et al. , Kadish et al.), les différences n'étaient pas significatives.

Aucune hétérogénéité n'avait été retrouvée sur les critères analysés ($I^2 = 0\%$ pour la mortalité toutes causes, les hospitalisations toutes causes, le score MLWHFQ et les EI) mais **les plans expérimentaux différaient entre les études ce qui limite l'interprétation possible des résultats de cette méta-analyse**. Les données disponibles sur le pic de VO_2 , le test de marche de 6 min, et la classe NYHA n'étaient pas exploitables en vue de la réalisation d'une méta-analyse sur ces critères à partir des données publiées.

- **Méta-analyse de Giallauria et al.**

Une 2^{ème} méta-analyse, avec les mêmes critères de sélection mais sur **données individuelles** a été publiée par Giallauria et al. en 2014¹⁵. Les critères d'évaluation analysés se sont focalisés sur la capacité fonctionnelle et la qualité de vie des patients. Les 3 mêmes ERC avaient été retrouvées et analysées (cf. tableau 1).

Sur le **pic de VO_2** , les données poolées montraient une **amélioration statistiquement significative** dans le groupe MCC (différence moyenne de +0,71 ; $IC_{95\%}$ 0,2 à 1,21 ml/kg/min ; $p = 0,006$). En analyse individuelle par étude, les résultats de l'étude de Kadish et al. étaient les seuls à montrer une amélioration significative en faveur de la MCC sur ce critère (différence de 0,65 mL/kg/min, $p = 0,02$).

Pour le **test de marche de 6 min**, les résultats poolés n'étaient **pas significativement différents** entre les 2 groupes même s'ils étaient proches de la limite de significativité (différence moyenne de 13,92 ; $IC_{95\%}$ -0,08 à 27,91 m). Aucun résultat d'étude en analyse individuelle n'avait retrouvé de différence significative sur ce test.

Concernant la **qualité de vie**, les données individuelles poolées rapportaient une **amélioration statistiquement significative** du score MLWHFQ dans le groupe MCC (différence moyenne de -7,2 ; $IC_{95\%}$ -10,4 à -3,9 ; $p < 0,0001$). En analyse individuelle, les résultats de l'étude de Kadish et al. étaient les seuls à rapporter une amélioration significative en faveur de la MCC sur ce score par rapport au groupe contrôle (-9,7 points, $p < 0,0001$).

¹⁵ Giallauria F, Vigorito C, Piepoli MF, Stewart Coats AJ. Effects of cardiac contractility modulation by non-excitatory electrical stimulation on exercise capacity and quality of life: an individual patient's data meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Cardiol. 2014 Aug 1;175(2):352–7.

ETUDES PROSPECTIVES MULTICENTRIQUES

Les **3 ECR** sélectionnées dans les 2 méta-analyses publiées (Neelagaru et al., Borggreffe et al., Kadish et al) ont été analysées dans le paragraphe précédent.

Une **analyse en sous-groupe prévue au protocole de l'étude FIX-HF-5**, publiée par Abraham et al. en 2011¹⁶ a cherché par régression multiple à identifier les covariables des patients ayant un lien d'interaction avec la réussite du traitement (défini par >20 % d'amélioration sur le VAT et le pic VO₂ et une réduction de 10 point du score du MLWHFQT). Cette analyse post'hoc a été réalisée malgré l'absence de différence significative sur le critère principal d'efficacité. Elle portait sur 216 patients avec FEVG ≥ 25% et NYHA III. Ces résultats ont conduit les auteurs à formuler rétrospectivement l'hypothèse que ce sous-groupe de patients serait de bon répondeur à la MCC. Une ERC est en cours de réalisation pour valider prospectivement cette hypothèse, chez des patients en IC modérée à sévère avec une FE comprise entre 25% à 45% (étude FIX-HF-5C).¹⁷

L'ECR **monocentrique** en double aveugle de **Klope et al.**¹⁸, publiée en 2015 est une **comparaison de 2 modalités de MCC** avec une stimulation de 5h ou 12h par jour, selon les groupes à l'étude. Les **19 patients** inclus étaient des adultes en IC, avec une FEVG ≤ 35%, en classe NYHA III/IV et suivis durant 6 mois.

En l'absence de description des hypothèses et de calcul du nombre de sujet décrit dans l'étude à priori, il est difficile d'interpréter l'absence de différence observée entre les 2 groupes sur les critères évalués (MLWHF, test de marche de 6 minutes, pic de VO₂, NYHA, FE). Au final, cette étude **ne permet pas d'évaluer l'intérêt de la MCC dans la stratégie** de prise en charge des patients IC ou de préciser les modalités optimales de mise en œuvre de la MCC.

L'étude prospective comparative **non randomisée monocentrique** de **Liu et al.** publiée en 2015, a évalué la survie, chez des patients en IC chronique, sous traitement médical optimal stable depuis au moins 1 mois, implanté ou non avec un dispositif de MCC (OPTIMIZER III). Elle a inclus 82 adultes, en classe NYHA III ou IV, avec une FEVG ≤ 40% et une durée du QRS < 130 ms. La durée de suivi moyenne était de 75 ± 19 mois. Les 2 groupes constitués en l'absence de randomisation différaient notamment sur la classe NYHA avec respectivement 0% *versus* 39% de patients en classe NYHA IV et 15 % *versus* 37% de patients en FA paroxystique dans le groupe MCC et le groupe contrôle.

Dans ce contexte d'étude monocentrique, avec des **risques importants de biais potentiels non contrôlés** et en particulier des différences sur la gravité des patients entre les 2 groupes, le taux de survie supérieur dans le groupe MCC **ne peut permettre de conclure à l'efficacité de la MCC** en termes de morbi-mortalité.

04.1.1.2. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.2.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Dans l'étude de Neelagaru et al. avec 49 patients suivis 6 mois, 8 événements indésirables graves (EIG) chez 7 patients dans le groupe MCC et 15 EIG chez 8 patients dans le groupe contrôle avait été rapportés. Les seuls EIG liés au DM décrits étaient 1 migration de sonde et 1 sensation thoracique douloureuse durant la stimulation de MCC ayant nécessité un

¹⁶ Abraham WT, Nademanee K, Volosin K, Krueger S, Neelagaru S, Raval N, et al. Subgroup analysis of a randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. J Card Fail. 2011 Sep;17(9):710-7.

¹⁷ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01381172?term=optimizer&rank=2> [Consulté le 25/11/2016]

¹⁸ Kloppe A, Mijic D, Schiedat F, Bogossian H, Mügge A, Rousso B, Bernd Lemke. A randomized comparison of 5 versus 12 hours per day of cardiac contractility modulation treatment for heart failure patients: A preliminary report. Cardiol J. 2015 Oct 27

ajustement des paramètres de programmation de la MCC. Les autres EIG considérés possiblement liés au DM ont été décrits dans le groupe contrôle étaient des aggravations d'IC, des fibrillations ventriculaires et des douleurs thoraciques.

Dans l'étude de Borggreffe et al., 2 décès avaient eu lieu avant la randomisation. Sur les 164 patients randomisés suivis 2 fois 3 mois, 45 événements (pour 41 patients) avaient été rapportés pendant la période MCC ON et 48 événements pour 40 patients pendant la période MCC OFF). Il n'y avait pas de différence significative en termes de nombre et de type d'EI entre la période MCC ON et OFF après randomisation. Les EIG liés au DM incluaient 3 migrations de sonde, 5 infections de poches, 5 saignements au site d'infection. Les événements avec un lien indéterminé avec le DM/intervention étaient les suivants : FA, exacerbations d'IC, choc cardiogénique, angor, tachycardie ventriculaire et défaut de détection du DAI.

L'implantation d'un dispositif de MCC à tous les patients (actif ou non suivant les groupes) dans les études de Neelagaru et al. et Borggreffe et al. et le design en crossover de l'étude de Borggreffe et al. limitent l'interprétation possible des comparaisons entre groupes sur les données de sécurité.

Dans l'étude de Kadish et al. avec 428 patients randomisés, le taux d'EIG était supérieur dans le groupe MCC entre la date de randomisation et de début d'étude, avec respectivement 22 EIG pour 13 patients et 9 EIG pour 8 patients, dans les groupes MCC et contrôle ($p=0,03$). Entre la date de début d'étude et celle de suivi à 1 an, la différence n'était pas significative entre les groupes MCC et contrôle, avec respectivement 341 EIG pour 129 patients et 326 EIG pour 115 patients. Le détail des EIG déclarés est décrit dans le tableau suivant.

Tableau 3 : événements indésirables graves (EIG)

Evènements indésirables graves (EIG)	De la randomisation à la date de début de l'étude		Du début de l'étude à 1 an	
	MCC (n=215)	Contrôle (n=213)	MCC (n=215)	Contrôle (n=213)
Evénements cardiopulmonaires	2 (2)	2 (2)*	60 (42)	58 (46)
Arythmies	5 (4)	2 (2)	40 (29)	30 (25)
Aggravations de l'IC	5 (5)	3 (3)	72 (50)	85 (50)
Evènements en lien avec un implantable cardiaque hors MCC	1	0	13 (11)	7 (6)
Hémorragies	1	0	8 (6)	8 (8)
Infections locales	2 (2)	0	33 (27)	36 (29)
Septicémies	1	0	11 (10)	2 (2)
Troubles neurologiques	0	0	3 (3)	14 (12)
Thrombo-embolies	0	0	3 (3)	5 (5)
Evénements médicaux	5 (5)	2 (2)	98 (63)	81 (54)
Total	22 (13)	9 (8)	341 (129)	326 (115)

Concernant les 30 EIG liés au DM chez 27 patients, les événements rapportés étaient : 3 fractures de sonde, 6 migrations de sonde VD, 6 migrations de sonde AD, 2 remplacements ou problèmes du générateur d'impulsion, 3 érosions de poche, 2 infections de poche, 2 perforations liées à la sonde, 1 hématome au niveau de la poche, 2 sensations liées au dispositif de MCC et 1 stimulation extracardiaque.

Dans l'étude de Klope et al., 9 EI avait été rapportés chez 5 patients dont 6 EIG (avec 1 aggravation d'IC, 1 aggravation de maladie coronaire, 1 angor, 2 arythmies et 1 pneumonie

ayant conduit à 1 décès). Dans l'étude de Liu et al., le dispositif OPTIMIZER avait été explanté chez 2 patients à 5 et 12 mois, en raison d'une infection au niveau de la plaie.

4.1.1.2.2. MATERIOVIGILANCE

Entre 2013 et 2015, 1634 OPTIMIZER (tous modèles confondus) ont été implantés en Europe (aucun en France) et 14 dans le reste du monde.

Un total de 14 (0,86%) évènements ont été rapportés depuis les premières utilisations jusqu'au 31 mai 2016 sur un total de 1 648 dispositifs OPTIMIZER (tous modèles confondus) implantés jusqu'à cette date. Les types d'évènements de matériovigilance étaient les suivants :

- 1 connexion intermittente de la batterie,
- 6 communications intermittentes entre l'IPG et l'OPTIMIZER Patient Charger,
- 4 impossibilités de recharger l'IPG,
- 2 dates de stérilité dépassés,
- 1 stimulation du muscle pectoral due à une sonde endommagée.

La Commission considère que les résultats ne sont pas suffisants pour démontrer le bénéfice thérapeutique additionnel de la MCC par rapport au traitement médical optimal seul, en raison :

- **de l'absence d'amélioration en faveur de la MCC, sur les critères de morbi-mortalité,**
- **de résultats divergents sur la tolérance à l'effort et la qualité de vie, avec pour ceux en faveur de la MCC une taille d'effet cliniquement faible,**
- **des difficultés à différencier l'effet placebo de l'effet propre à la technique de MCC,**
- **de la durée de suivi limitée à 1 an ne permettant pas d'estimer l'efficacité et la sécurité de ce dispositif implantable sur le long terme.**

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge de l'insuffisance cardiaque fait appel à des mesures thérapeutiques qui doivent être adaptées en fonction de la gravité de l'insuffisance cardiaque, de son étiologie, du patient et du contexte (traitement pharmacologique, chirurgie, traitements électriques, greffe d'organe et dispositifs d'assistance circulatoire mécanique).¹⁹

Les recommandations européennes de l'European Society of Cardiology (ESC) en 2016, ont précisées la place des dispositifs médicaux non chirurgicaux chez les patients IC chronique, avec FEVG réduite.²¹ Ces dispositifs sont proposés à certains patients symptomatiques malgré un traitement médical optimal, avant d'envisager une prise en charge chirurgicale au travers de la transplantation cardiaque ou de la mise en place d'un dispositif d'assistance circulatoire mécanique.

Les dispositifs implantables de resynchronisation cardiaques (CRT) sont recommandés pour améliorer les symptômes, réduire la mortalité et la morbidité, chez des patients insuffisants cardiaques chroniques symptomatiques, sous traitement médical optimal, avec fraction d'éjection ≤ 35 %, en rythme sinusal :

- avec une durée de QRS > 150 ms, avec ou sans bloc de branche gauche ;
- avec une durée QRS comprise entre 130 et 150 ms et un bloc de branche gauche.

¹⁹ Jondeau G, Aumont MC, Aupetit JF, Cohen-Solal A, Davy JM, Degroote P, et al. Insuffisance cardiaque et cardiomyopathies. Arch Mal Coeur Vaiss 2006;99(2suppl):3-79

Pour les patients insuffisants cardiaques chroniques symptomatiques malgré un traitement médical optimal, avec une FEVG ≤ 35 % et un QRS <130 ms, les CRT sont au contraire contre indiquées.

Pour les patients avec une insuffisance cardiaque symptomatique, d'origine ischémique (>40 jours post IDM) ou non ischémique, en classe NYHA II ou III, une FEVG ≤ 35 % malgré un traitement pharmacologique optimal d'au moins trois mois et avec une espérance de vie >1 an, avec un bon statut fonctionnel, sans indication de resynchronisation cardiaque l'implantation d'un défibrillateur cardiaque automatique (sans fonction de resynchronisation) est recommandé pour réduire le risque de mort subite cardiaque et la mortalité toutes causes.

Concernant la MCC, l'European Heart Association rapporte dans son rapport sur les nouveaux dispositifs dans l'insuffisance cardiaque publié en 2014, que les ERC de Borggrefe et al. Kadish et al. permettent de valider la sécurité et suggèrent l'efficacité de la MCC sur la base de l'amélioration constatée de la tolérance à l'effort (pic VO₂ et test de marche) et de la qualité de vie.²⁰ Il est précisé que des nouvelles études seraient probablement nécessaires pour déterminer les modalités optimales de stimulation (stimulus mono ou biphasique, délai optimal de stimulation, durée de chaque phase, amplitude optimale du signal), durée quotidienne de stimulation, nombre optimal de sites à stimuler pour obtenir un bénéfice maximum de cette thérapie.

Les recommandations de l'ESC de 2016 rapportent pour cette technique que les données individuelles de la méta-analyse de Giallauria et al. ont montré une amélioration de la tolérance à l'effort (pic VO₂) et de la qualité de vie (MLWHFQ) avec la MCC qui peut donc être envisagée chez des patients sélectionnés.²¹ Néanmoins les effets sur la mortalité et la morbidité restent à être évalués. Au final, le niveau de preuve a été considéré comme trop faible pour établir des recommandations sur cette technologie de MCC et l'ESC préconise de poursuivre les investigations cliniques.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

La Commission considère qu'étant donnée l'absence d'amélioration sur la morbi-mortalité, le gain cliniquement faible sur la tolérance à l'effort et la qualité de vie, la durée de suivi limitée à un an, la fragilité des patients et la lourdeur de l'intervention, l'intérêt thérapeutique du dispositif OPTIMIZER IVs ne peut être établi dans les indications revendiquées.

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 dyspnée et fatigue, pour des efforts de moins en moins importants. L'évolution de la maladie est marquée par des épisodes de décompensation aigue responsables d'hospitalisations fréquentes chez les personnes âgées.

²⁰ Kuck K-H, Bordachar P, Borggrefe M, Boriani G, Burri H, Leyva F, et al. New devices in heart failure: an European Heart Rhythm Association report: Developed by the European Heart Rhythm Association; Endorsed by the Heart Failure Association. *Europace*. 2014 Jan 1;16(1):109–28.

²¹ Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016 Aug;18(8):891-975. doi: 10.1002/ehf.592.

En 2008, 148 000 patients avaient été hospitalisés pour un diagnostic principal ou associé d'insuffisance cardiaque en France.²²

La survie à long terme est mauvaise. Elle est estimée à 5 ans en moyenne après une 1^{ère} décompensation cardiaque.²³ Le risque de mort subite cardiaque est 6 à 9 fois supérieur chez les patients en insuffisance cardiaque que dans la population générale.²⁴ 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 2010.²³

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE 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.²⁵ Les registres étrangers rapportent des taux compris entre 2 et 5 pour 1000 habitants par an. 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 2008.²⁶ 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.²⁷

04.2.3. IMPACT

La MCC est destiné aux patients ICC symptomatique sous traitement médical optimal non éligible à la resynchronisation cardiaque. Le dispositif OPTIMIZER IVs pourrait constituer une alternative non chirurgicale chez ces patients, sous réserve d'une démonstration de son intérêt spécifique dans les indications revendiquées.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

L'intérêt thérapeutique du dispositif OPTIMIZER IVs ne pouvant être établi au vu des données cliniques disponibles, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

En conclusion, la Commission considère que le service attendu du stimulateur cardiaque implantable rechargeable OPTIMIZER IVs est insuffisant pour l'inscription sur la liste des produits et prestations, prévue à l'article L165-1 du code de la sécurité sociale.

²² 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.

²³ 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.

²⁴ 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)

²⁵ Delahaye F, De Gevigney G. Épidémiologie de l'Insuffisance Cardiaque. Ann Cardiol Angéiol. 2001 ; 50 : 6-11.

²⁶ 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]

²⁷ 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.