

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

25 février 2020

Faisant suite à l'examen du 14/01/2020, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 28/01/2020.

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 25/02/2020. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 25/02/2020.

CONCLUSIONS**OPTIMIZER SMART**, stimulateur cardiaque implantable rechargeable

Demandeur : IMPULSE DYNAMICS Gmbh (Allemagne)

Fabricant : IMPULSE DYNAMICS Gmbh (Allemagne)

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

Indication revendiquée :	Patients en insuffisance cardiaque chronique présentant des symptômes avancés (classe NYHA $\geq$ III et $25\% \leq$ FEVG $\leq$ 45%), insuffisamment contrôlés par un traitement médical optimal et qui ont un QRS normal ou fin (< 130 ms).
Service Attendu (SA) :	Insuffisant Les données disponibles ne permettent pas d'établir l'intérêt d'OPTIMIZER SMART.

Données analysées :	Données non spécifiques : - Liu et al. (2017) : 1 méta-analyse comparative (3 ERC et 1 étude contrôlée non randomisée monocentrique) évaluant la sécurité et l'efficacité de la modulation de la contractilité cardiaque (MCC) chez des patients adultes avec une insuffisance cardiaque (IC) documentée de classification NYHA $\geq$ III ; - Roger et al. (2017) : 1 ERC multicentrique de non-infériorité comparant l'effet de la MCC avec 1 sonde ventriculaire activée <i>versus</i> 2 sondes ventriculaires activées. Quarante-huit patients atteints d'IC symptomatique (NYHA II ou III) médicalement réfractaire ont été inclus et suivis pendant 6 mois.
---------------------	---

- Abraham et al. (2018) : 1 ERC comparant l'efficacité de la MCC par rapport au traitement médical seul chez des patients atteints d'IC médicalement réfractaire (classe fonctionnelle NYHA III ou IV) avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) comprise entre 25 et 45%.
- Muller et al. (2017) : 1 registre prospectif multicentrique incluant 143 patients insuffisants cardiaques suivis pendant 2 ans.
- Anker et al. (2019) : 1 registre prospectif multicentrique incluant 140 patients insuffisants cardiaques (classe fonctionnelle NYHA III ou IV) avec une FEVG comprise entre 25 et 45% et un QRS < 130 ms.
- 2 recommandations professionnelles :
 - o ESC (2019) : consensus européen portant sur la prise en charge de l'IC ;
 - o HAS (2018) : rapport à destination des professionnels de santé aidant à la prise de décision concernant la cardiologie et pour encourager un dialogue entre le médecin et son patients/ses parents afin de choisir les examens et les traitements les plus appropriés pour assurer des soins de qualités.

Données spécifiques :

- FIX-HF-5C2 (2019) : 1 étude multicentrique prospective ayant inclus 60 patients insuffisants cardiaques traités par OPTIMIZER SMART. Une comparaison a été effectuée, après 6 mois de suivi, avec un groupe contrôle issu de l'étude Abraham et al. (2018). Ces patients du groupe contrôle étaient atteints d'une IC médicalement réfractaire (classe fonctionnelle NYHA III ou IV) avec une FEVG comprise entre 25 et 45% et recevaient uniquement un traitement médical adapté.

**Informations relatives
aux données
personnelles**

Protection des données à caractère personnel

Le demandeur déclare être en conformité avec les règles relatives à la protection des données personnelles.

Hebergement des données de santé

Le demandeur déclare que l'utilisation d'OPTIMIZER SMART n'implique pas un hébergement des données de santé au sens de l'article L.1111-8 du code de la santé publique. Le certificat de conformité prévu à cet article n'a pas été produit.

L'application des règles relatives à la protection des données de santé et des règles relatives à l'hébergement des données de santé ne relève pas de la compétence de la CNEDiMTS. L'avis de la CNEDiMTS ne préjuge donc pas du respect de ces règles.

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

Références	Modèles
10-A503-3-XX	Kit d'implantation du générateur d'impulsions implantable du système OPTIMIZER SMART
10-B411-3-XX	Générateur d'impulsions implantable
10-F202-3-XX	Kit du chargeur OPTIMIZER

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire.

Il contient les éléments suivants :

- un emballage stérile incluant le dispositif OPTIMIZER SMART et une clé dynamométrique ;
- un manuel d'utilisation pour le médecin et un manuel d'utilisation pour le patient ;
- des étiquettes autocollantes pour utilisation avec des documents d'implantation.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

La demande d'inscription concerne l'indication suivante « Patients en insuffisance cardiaque chronique présentant des symptômes avancés (classe NYHA $\geq$ III et $25\% \leq$ FEVG $\leq$ 45%), insuffisamment contrôlés par un traitement médical optimal et qui ont un QRS normal ou fin (< 130 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 pour le dispositif OPTIMIZER SMART.

La Commission a évalué le stimulateur cardiaque implantable rechargeable OPTIMIZER IVs en 2017¹ et attribué un service attendu insuffisant.

¹ Avis de la CNEDIMTS, du 21 février 2017. OPTIMIZER IVs, Stimulateur cardiaque implantable rechargeable, pour modulation de la contractilité cardiaque [\[lien\]](#)

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT ET PRESTATION ASSOCIEE

03.1. MARQUAGE CE

DMIA, DEKRA (n°0344), Pays-Bas.

03.2. DESCRIPTION

Le générateur d'impulsions implantable OPTIMIZER SMART est un dispositif de type stimulateur cardiaque. Il est contrôlé par un microprocesseur composé de circuits de détection de l'électrogramme intracardiaque, d'un contrôle logique et de circuits de communication pour générer des signaux de modulation de la contractilité cardiaque (MCC). Le dispositif a une taille proche de celle des défibrillateurs cardiaques implantables.

OPTIMIZER SMART 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 troisième sonde, qui est facultative, peut être connectée au dispositif. Elle sera située dans l'oreillette droite et sa fonction consistera à détecter l'activité électrique cardiaque sans stimuler. OPTIMIZER SMART est compatible avec les sondes de stimulation bipolaires standards équipées de connecteurs IS-1.

Tableau 1 : Caractéristiques techniques du dispositif OPTIMIZER SMART

	OPTIMIZER SMART
Dimensions	Largeur : $69,4 \pm 1,0$ mm Hauteur : $47,5 \pm 0,5$ mm Epaisseur : $11,5 \pm 0,5$ mm
Poids	46 ± 3 g
Modes de stimulation	Veille (OOO) Actif (ODO-LS) Actif (OVO-LS)

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 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 d'OPTIMIZER SMART (au Li^+ -ion) est rechargeable, de manière non invasive, par transfert d'énergie transcutané (induction), avec le chargeur OPTIMIZER MINI, au domicile du patient. Le chargeur doit être utilisé sur une base hebdomadaire et la recharge dure environ 45 à 60 minutes.

La durée de vie prévue d'OPTIMIZER SMART, limitée par la durée de vie prévue de sa batterie rechargeable interne, est estimée à 15 ans après l'implantation. Une fois cette date dépassée, le remplacement d'OPTIMIZER SMART est recommandé par le fabricant.

La programmation d'OPTIMIZER SMART se fait à l'aide de l'OMNI Smart Programmer. La communication entre l'interface de programmation et OPTIMIZER SMART est établie à l'aide d'une tête de télémétrie placée directement sur le site de l'implant. La tête de télémétrie communique via induction magnétique avec OPTIMIZER SMART.

Tableau 2 : Composants auxiliaires au dispositif OPTIMIZER SMART

Références	Modèles
10-J101-3-EU	Câble de rallonge de Sonde OPTIMIZER
10-A604-3-XX	Kit de programmation du système OMNI-II (avec le logiciel OMNI Smart)
10-C503-3-XX	Programmeur OMNI-II (avec le logiciel OMNI Smart)
13-100-004	Tête de télémétrie du programmeur OMNI II
10-K101-3-EU	Adaptateur temporaire IS-1
19-100-074	Câble de rallonge de la tête de télémétrie du programmeur OMNI II
13-100-002	Chargeur / Tête de télémétrie

Les données de chaque session de charge sont stockées sur une carte mémoire amovible et peuvent être examinées lors des visites de suivi du patient chez le médecin.

Protection des données à caractère personnel

Le demandeur déclare être en conformité avec les règles relatives à la protection des données personnelles.

Hebergement des données de santé

Le demandeur déclare que l'utilisation d'OPTIMIZER SMART n'implique pas un hébergement des données de santé au sens de l'article L.1111-8 du code de la santé publique. Le certificat de conformité prévu à cet article n'a pas été produit.

Concernant plus particulièrement la tête de télémétrie en capacité de télécharger des fichiers quotidiens vers / depuis un serveur dédié distant, le demandeur déclare que « *cette fonction de connexion n'a jamais été utilisée, qu'elle n'a pas de serveur pour cela et qu'enfin, elle n'a pas non plus le projet de développer cette fonction de connexion dans l'avenir* ».

03.3. FONCTIONS ASSUREES

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

03.4. ACTE ASSOCIE

Aucun acte spécifique n'est décrit à la CCAM.

Une évaluation conjointe de l'acte « *implantation d'un stimulateur cardiaque rechargeable pour modulation de la contractilité cardiaque, avec pose de 2 sondes intraventriculaires droites, par voie veineuse transcutanée* » et du dispositif a été réalisée simultanément.

L'implantation complète du générateur d'impulsions et des 2 sondes de stimulation bipolaires 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 technique, anesthésie, opérateurs),
- des sondes de stimulation cardiaque conventionnelles,
- de soins et de contrôles radiographiques post-opératoires.

Des spécificités existent et doivent être prises 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 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 droite pour la détection),
- les précautions particulières liées à l'existence ou à 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,
- la formation des patients pour s'assurer de leur aptitude à utiliser le dispositif OPTIMIZER SMART, 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 d'OPTIMIZER SMART est contre-indiquée chez les patients :

- présentant une valve de remplacement mécanique de la valve tricuspide ;
- 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.

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

Parmi les 8 recommandations de bonnes pratiques fournies par le demandeur, 5 ont déjà été évaluées par la Commission dans son avis concernant OPTIMIZER IVs du 21 février 2017¹: il s'agissait des recommandations de l'ESC de 2013² et de 2016³, d'un rapport émis par le NICE

² Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). Eur Heart J. 2013 Aug 1;34(29):2281–329.

³ 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.

en 2010⁴, d'un rapport de l'EHRA de 2014⁵ et du rapport d'évaluation de la HAS de 2014⁶. Elles n'ont donc pas été retenues.

Concernant les 3 nouvelles recommandations de bonnes pratiques fournies dans ce dossier, il s'agit du rapport d'évaluation de la HAS de 2018⁷, des recommandations du NICE de 2018⁸ et du rapport d'une réunion de consensus d'experts de l'ESC de 2019⁹.

Le rapport du NICE de 2018⁸ a produit des recommandations de bonnes pratiques visant à améliorer le diagnostic et le traitement afin d'augmenter la durée et la qualité de vie des personnes atteintes d'insuffisance cardiaque (IC). Aucune mention de la MCC n'étant faite dans ce rapport, ce dernier n'a donc pas été retenu.

Parmi les 17 études cliniques fournies par le demandeur, 12 ont déjà été évaluées par la Commission dans son avis relatif à OPTIMIZER IVs en 2017¹. Il s'agissait des études suivantes :

- Les méta-analyses de Kwong et *al.*¹⁰ et de Giallauria et *al.*¹¹ avaient été sélectionnées et analysées. Elles incluaient les études randomisées contrôlées (ERC) multicentriques de Neelagaru et *al.*¹², Borggreffe et *al.*¹³ et Kadish et *al.*¹⁴ réalisées pour évaluer la technique de MCC (avec le dispositif OPTIMIZER III) par rapport à un traitement conventionnel seul ou un dispositif ;
- L'ERC de Kloppe et *al.* (2015)¹⁵ ayant comparé les modalités d'administration de la MCC ;
- L'étude prospective comparative non randomisée de Liu et *al.*¹⁶ ;
- L'analyse en sous-groupe prévue au protocole de l'étude FIX-HD-5 d'Abraham et *al.*¹⁷ ;
- Les études de Yu et *al.*¹⁸, Schau et *al.*¹⁹, Kuschyk et *al.*²⁰ et Kloppe et *al.* (2016)²¹ n'avaient pas été retenues pour évaluer l'efficacité et la sécurité du dispositif.

⁴ NICE. (2010). NICE clinical guideline 108 Chronic heart failure Management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care. London: National Institute for Health and Care Excellence.

⁵ Kuck K-H, Bordachar P, Borggreffe 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.

⁶ HAS. (2014). Guide du Parcours de Soins Insuffisance Cardiaque. Saint Denis La Plaine: Haute Autorité de Santé.

⁷ HAS. (2018). Pertinence des Soins Cardiologie Insuffisance Cardiaque. Saint Denis La Plaine: Haute Autorité de Santé.

⁸ NICE. (2018). Chronic heart failure in adults Diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence.

⁹ Seferovic, P. M., Ponikowski, P., Anker, S. D., Bauersachs, J., Chioncel, O., Cleland, J. G., Metra, M. (2019). Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of The Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*.

¹⁰ 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.

¹¹ 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.

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.

¹³ 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.

¹⁴ 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.

¹⁵ 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

¹⁶ Liu M, Fang F, Luo XX, Shlomo BH, Burkhoof 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.

¹⁷ 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.

¹⁸ 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.

¹⁹ 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.

²⁰ 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

²¹ 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.

Ces études n'ont donc pas été retenues.

Cinq nouvelles études, par rapport à l'avis du 21 février 2017¹, ont été apportées par le demandeur. Il s'agit de :

- la méta-analyse de Liu et al.²² ;
- l'étude prospective de Muller et al.²³,
- l'étude contrôlée randomisée de Roger et al.²⁴ ;
- l'étude prospective de Anker et al.²⁵ ;
- l'étude contrôlée randomisée d'Abraham et al. (2018)²⁶

Ces études ont été retenues.

RECOMMANDATIONS

L'ESC a publié en 2019⁹ un consensus européen, portant sur la prise en charge de l'IC. Concernant l'utilisation de la MCC, aucune recommandation gradée n'a été produite. Les auteurs suggèrent que « *la MCC peut être utilisée pour améliorer les symptômes et la tolérance à l'exercice chez certains patients avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) altérée, présentant une persistance des symptômes malgré un traitement pharmacologique, dont la durée du QRS est <130 ms et qui sont donc contre-indiqués pour la thérapie par resynchronisation* ».

Ce consensus s'appuie sur les résultats issus de l'essai randomisé FIX-HF 5C, (Abraham et al.²⁶, 2018) qui a montré une amélioration de la tolérance à l'effort avec la MCC. Néanmoins, l'impact sur la mortalité et la morbidité reste à évaluer. Finalement, le niveau de preuve a été considéré comme trop faible pour établir des recommandations sur cette technologie.

Le rapport de la HAS de 2018⁷ a été réalisé dans le but d'aider les professionnels dans leur prise de décision concernant la cardiologie et d'encourager un dialogue entre le médecin et son patients/ses parents afin de choisir les examens et les traitements les plus appropriés pour assurer des soins de qualités. Il s'agit d'un rapport mené en concertation avec le CNP de cardiologie. Les recommandations issues de ce rapport, concernant la prise en charge de l'IC, étaient de ne plus recommander le traitement de resynchronisation chez les patients en IC avec une fonction systolique altérée (FEVG < 40%) avec un QRS < 130 ms. Néanmoins, aucune recommandation n'est produite dans ce rapport quant à l'utilisation de la MCC dans le traitement de l'IC.

META-ANALYSE

La méta-analyse de Liu et al.²², publiée en 2017, a sélectionné 3 ERC et 1 étude contrôlée non randomisée monocentrique déjà analysées dans le cadre de l'avis de la Commission pour OPTIMIZER IVs. Les caractéristiques de ces études sont décrites dans le tableau 2.

L'objectif de cette méta-analyse était d'évaluer la sécurité et l'efficacité de la MCC chez des patients adultes avec une IC documentée de classification NYHA ≥ III.

Le dispositif de MCC implanté dans les études sélectionnées était le modèle OPTIMIZER III (version antérieure au modèle OPTIMIZER SMART).

²² Liu, X., Yanhg, H., Ping, H., Qiu, S., Shi, S., & Yang, B. (2017). The safety and efficacy of cardiac contractility modulation in heart failure: A meta-analysis of clinical trials. *Herz*, 1-10.

²³ Muller, Remppis, Schauerte, Schmidt-Schweda, Burkhoof, Rousso, & Gutterman. (2017). Clinical effects of long-term cardiac contractility modulation (CCM) in subjects with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction. *Clinical Research Cardiology*, 893-904.

²⁴ Roger S., Said S., Kloppe A., Lawo T., Emig U., Rousso B, et al. (2017). Cardiac contractility modulation in heart failure patients: Randomized comparison of signal delivery through one vs. two ventricular leads. *Journal of Cardiology*, 326-332.

²⁵ Anker S, Borggreffe M, Neuser H, Ohlow M.-A, Roger S, Goette, A, et al. (2019). Cardiac contractility modulation improves long-term survival and hospitalizations in heart failure with reduced ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*.

²⁶ Abraham WT, Kuck KH, Goldsmith RL, Lindenfeld J, Reddy VY, Carson PE et al. A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation. *JACC Heart Fail*. 2018 May 5

Tableau 3 : Caractéristiques des études retenues et des patients inclus dans ces études

Etude	Neelagaru et al.		Borggreffe et al.		Kadish et al.		Ming et al.	
Date de publication	2006		2008		2011		2016	
Design	ERC, en parallèle, en double aveugle, monocentrique		ERC, en cross over, en double aveugle multicentrique		ERC, en parallèle, en ouvert multicentrique		Etude contrôlée non randomisée monocentrique	
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		Intervention : MCC + traitement médical optimal Contrôle : traitement médical optimal	
Modèle de MCC évalué	OPTIMIZER III		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		7 périodes de 1h, réparties régulièrement sur 24h	
Durée de suivi	6 mois		Période ON : 3 mois Période OFF : 3 mois		12 mois		Groupe MCC : 75 ± 19 mois Groupe contrôle : 69 ± 17 mois	
N	49		164		428		82	
	MCC	Contrôle	MCC	Contrôle	MCC	Contrôle	MCC	Contrôle
Age (années)	52±15	60±12	59±10	60±10	58±13	59±13	61±10	64±11
Hommes %	68	71	64	56	65	67	35	35
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	27±7	27±6
Ischémique (%)	64	67	64	56	65	67	21	16
NYHA II (%)	0	0	27	20	0	0,5	0	2
NYHA III (%)	100	96	73	80	92	86	41	22
NYHA IV (%)	0	4	0	0	8	13,5	0	16

Le critère de jugement principal était un critère de sécurité composite regroupant les causes de décès, le nombre d'hospitalisations et de la survenue d'événements indésirables (aggravation de l'IC, arythmie et événements cardio-pulmonaires). Les causes de décès et les causes d'hospitalisation ont été analysées pour l'ensemble des 4 études. La composante sur la survenue d'événements indésirables n'a été analysée que pour les études de Neelagaru et al., Borggreffe et al. et Kadish et al.

Les critères de jugement secondaires suivants ont été analysés pour 3 études : le pic de VO₂, la mesure de la distance parcourue lors d'un test de marche de 6 minutes, la classification NYHA et la découverte suite à une échographie.

Résultats

Sur le critère du nombre de décès toute cause (n=711), il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le groupe MCC (n=349) et le groupe contrôle (n=362) avec respectivement 26 décès (7,4%) *versus* 38 décès (10,5%) (RR = 0,7 ; IC_{95%} [0,47 ; 1,04]).

En termes de nombre d'hospitalisations toute cause confondue (n=705 patients), il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le groupe MCC et le groupe contrôle (RR = 0,94 ; IC_{95%} [0,94 ; 1,11]).

Les études de Ming et al. et Kadish et al. ont évalué le nombre d'hospitalisations et le nombre de décès toute cause confondue sous la forme d'un critère de jugement de sécurité composite, limitant l'interprétation des résultats obtenus pour ces 2 critères dans cette méta-analyse.

Aucune hétérogénéité statistique n'a été retrouvée sur les critères analysés ($I^2=0\%$). La limite principale de cette méta-analyse est la différence des plans expérimentaux des études analysées limitant l'interprétation des résultats. De plus, l'analyse des résultats des études de Kadish et al. et Ming et al. a été réalisée en ouvert.

ESSAIS CONTROLES RANDOMISES

Roger et al.²⁴ (2017)

Méthode

Cette étude est une étude contrôlée randomisée multicentrique de non-infériorité dont l'objectif était de comparer l'effet de la MCC avec une sonde ventriculaire par rapport à la MCC avec 2 sondes ventriculaires chez des patients atteints d'IC symptomatique (classe fonctionnelle NYHA II ou III) médicalement réfractaire en raison d'une fonction ventriculaire gauche réduite. Les patients ont été implantés en aveugle, avec les dispositifs OPTIMIZER III et OPTIMIZER IVs.

Cette étude est détaillée dans l'annexe 1.

Deux groupes de patients ont été étudiés :

- Groupe A : 25 patients implantés avec 2 sondes activées ;
- Groupe B : 23 patients implantés avec 2 sondes mais 1 seule activée.

Le critère de jugement principal était la différence moyenne du pic de VO_2 entre les 2 groupes, évaluée à 6 mois. Ce critère a été évalué à l'aide d'un test t de Student à deux échantillons pour déterminer la non-infériorité. En revanche, la méthodologie statistique de l'étude n'a pas défini de borne de non infériorité.

Les hypothèses sous-jacentes à l'analyse de la puissance pour la non-infériorité étaient que le pic VO_2 basal serait d'environ 14,5 ml/kg/min et que le bénéfice du pic de VO_2 en réponse au traitement serait similaire aux études précédentes, à savoir environ $1 \pm 3,5$ ml d' O_2 /kg/min comparé avec une population historique non traitée.

Le calcul du nombre de sujets nécessaires prévoyait d'inclure 50 patients.

Résultats

Quarante-huit patients ont été randomisés.

La moyenne d'âge des patients randomisés était de 60 ans avec une majorité d'hommes (n=45). Concernant la gravité de leur IC, 6 patients avaient une IC de classe II et les 42 autres patients avaient une IC de classe III. Enfin, 45 patients étaient porteurs d'un défibrillateur et 1 patient avait un stimulateur cardiaque implanté. Les 2 groupes étaient comparables en termes de caractéristiques démographiques.

Les résultats concernant la variation moyenne du pic de VO_2 dans chaque groupe sont rapportés dans le tableau ci-dessous :

	Groupe A (n=25) 2 sondes activées	Groupe B (n=23) 1 sonde activée	p
Analyse <i>per protocole</i> (6 mois)			
Variation moyenne du pic de VO_2 (ml/kg/min), m	+ 0,15	+ 0,32	0,86
Analyse en Intention de traiter (6 mois)			
Variation moyenne du pic de VO_2 (ml/kg/min), m	+ 0,34	+ 0,10	0,71

Cette étude apporte des données sur la méthode de stimulation de la MCC avec des limites méthodologiques identifiées :

- L'absence de borne de non infériorité définissant la perte d'efficacité consentie limite l'interprétation des résultats du critère de jugement principal ;
- L'absence de bras contrôle ne permet pas d'évaluer l'efficacité propre de la MCC.

Abraham et al.²⁶ - FIX-HF-5C (2018)

Méthode

Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée prospective dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de la MCC chez des patients atteints d'une IC médicalement réfractaire (classe fonctionnelle NYHA III ou IV) avec une FEVG comprise entre 25 et 45%.

Cette étude est détaillée dans l'annexe 1.

Deux groupes de patients ont été étudiés :

- Groupe contrôle : patients ayant un traitement médical optimal seul ;
- Groupe MCC : patients ayant un traitement médical optimal associé à la MCC.

Deux critères de jugement principaux ont été analysés :

- un critère d'efficacité : variation du pic de VO_2 à 6 mois ;
- un critère de sécurité : nombre d'évènements indésirables graves liés au dispositif OPTIMIZER ou à la procédure d'implantation.

Les résultats concernant la variation du pic de VO_2 ont été évalués à l'aide d'une approche bayésienne qui a fixé un seuil de significativité défini par une probabilité de changement moyen de la $VO_2 \geq 97,5$ % dans le groupe MCC.

Le critère de sécurité a été évalué en mesurant l'incidence des complications liées au dispositif ou à la procédure d'implantation. Ce critère a été défini comme étant la proportion de patients n'ayant pas présenté de complications à 6 mois de traitement.

Résultats

Sur les 488 patients sélectionnés, 160 ont été inclus : 86 dans le groupe contrôle et 74 dans le groupe MCC, implantés avec une version antérieure du dispositif (OPTIMIZER IVs).

La moyenne d'âge des patients inclus était d'environ 60 ans avec une majorité d'hommes (n=122). La FEVG moyenne était de 32% et la répartition des patients concernant la classe NYHA de leur IC était la suivante : 18 patients avec une IC de classe IV et 142 patients avec IC de classe III.

A 6 mois de suivi, l'étude a montré une différence de 0,84 ml O_2 /kg/min entre les 2 groupes (intervalle crédible Bayésien à 95% : [0,12 ; 1,55 ml O_2 /kg/min]). La probabilité que le traitement par MCC soit supérieur au groupe contrôle était de 0,698 à 3 mois et 0,989 à 6 mois de suivi. De ce fait, la probabilité à 6 mois était supérieure au seuil de signification requis de 0,975, traduisant le fait que le groupe MCC avait une amélioration statistiquement significative du pic de VO_2 par rapport au groupe contrôle.

Pour les évènements indésirables, 7 évènements liés au dispositif ou à la procédure ont été observés se traduisant par un taux d'absence de complications de 89,7% (IC_{95%} : [79,9 ; 95,8]). Ce taux était supérieur au taux initialement fixé de 70% pour satisfaire à l'analyse de sûreté au seuil de signification unilatéral de 0,025.

Les limites de cette étude sont les suivantes :

- Le plan expérimental en ouvert limite l'interprétation des résultats en introduisant un biais d'analyse pour les évaluateurs ainsi qu'un effet placebo.
- L'amélioration du pic de VO_2 rapportée pour les patients traités par MCC à 6 mois correspond à une taille d'effet cliniquement faible. De plus, le pic de VO_2 n'est pas un critère de substitution validé de la mortalité et la morbidité.

REGISTRES PROSPECTIFS MULTICENTRIQUES

Muller et al.²³ (2017)

Méthode

Il s'agit d'un registre prospectif multicentrique ayant inclus 143 patients atteints d'IC (FEVG < 45%) et implantés avec le dispositif OPTIMIZER III (version antérieure du dispositif OPTIMIZER SMART).

Les principaux critères d'efficacité, évalués à 2 ans de suivi, étaient la classification NYHA, le score MLWHFQ²⁷, la FEVG, le pic de VO₂, le test 6MW²⁸ ainsi que la mortalité toute cause confondue comme critère de sécurité.

Résultats

Au total, les résultats à 2 ans sont rapportés pour 106 patients. Trente-sept patients sont sortis d'étude pendant le suivi pour les raisons suivantes : sortie volontaire de l'étude ou perdu de vue (n=9), décès (n=18) ou effets indésirables graves (n=10).

Concernant les critères de jugement, seuls l'analyse de la classification NYHA, le score MLWHFQ et la FEVG ont été rapportés sur un nombre suffisant de patients et sont décrits dans le tableau suivant :

	Stade NYHA, m ± σ (n)	Score MLWHFQ, m ± σ (n)	FEVG, % (n)
Valeurs initiales	2,9 ± 0,5 (143)	45,0 ± 19,2 (130)	28,3 ± 6,4 (142)
Suivi à 2 ans	2,2 ± 0,8 (68)	31,2 ± 22,5 (59)	34,9 ± 8,8 (51)

Concernant le pic de VO₂ et le test 6MW, les résultats à 2 ans ne sont disponibles que pour moins d'un tiers des patients. Ils ne sont donc pas rapportés car ils ne sont pas interprétables.

En conclusion, cette étude présente de nombreuses limites rendant l'interprétation des résultats difficile :

- Les résultats à 2 ans sont de nature exploratoire (pas de prise en compte de la multiplicité des tests) ;
- L'absence de groupe contrôle ne permet pas d'évaluer l'efficacité propre du dispositif OPTIMIZER ;
- La possibilité laissée par le protocole pour une potentielle modification du traitement pharmacologique des patients durant le suivi pouvant ainsi entraîner un biais d'interprétation ;
- Les résultats sont rapportés uniquement pour 50% des patients initialement inclus.

Anker et al.²⁵ (2019)

Méthode

Il s'agit d'une étude prospective multicentrique dont l'objectif était de mesurer l'impact de la MCC sur le nombre d'hospitalisations et sur la mortalité, à long terme, chez des patients avec une IC (classe fonctionnelle NYHA III ou IV), une FEVG comprise entre 25 et 45% et un QRS <130 ms.

L'étude a inclus 140 patients qui ont été classés en 2 cohortes selon leur FEVG : 83 patients avec une 25% < FEVG < 34% et 57 patients avec une FEVG > 35%.

Le critère de jugement principal était la comparaison entre le taux de survie observé à 3 ans et le taux de survie prédit par le score SHFM²⁹.

²⁷ MLWHFQ: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire

²⁸ 6MW: The 6-min walk test (Test de marche des 6 minutes)

²⁹ SHFM: Seattle Heart Failure Model

Résultats

Les taux de survie prédits par le score SHFM pour les patients inclus étaient respectivement de 91,3% à 1 an, 83,7% à 2 ans et 76,7% à 3 ans.

Les taux de survie observés étaient respectivement de 91,6% à 1 an, 86,2% à 2 ans et 82,8% à 3 ans.

L'analyse du nombre d'hospitalisations a été réalisée mais en tant que critère exploratoire. Elle s'est basée sur une comparaison du taux d'hospitalisation par année-patient entre l'année précédant l'implantation d'OPTIMIZER et 2 ans après l'implantation. Le taux d'hospitalisation 1 an avant l'implantation était de 1,2 hospitalisation par année-patient et le taux d'hospitalisation 2 ans après l'implantation était de 0,35 hospitalisation par année-patient.

La principale limite de cette étude est l'absence de groupe contrôle ne permettant pas d'évaluer l'efficacité propre du dispositif OPTIMIZER concernant le taux de survie.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Une étude spécifique a été fournie par le fabricant sous la forme d'un rapport de synthèse clinique avec son protocole.

Etude FIX-HF-5C³⁰ (2019)

Méthode

Il s'agit d'une étude multicentrique, prospective dont l'objectif était d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du dispositif OPTIMIZER SMART en réalisant une comparaison avec le groupe contrôle de l'étude FIX-HF-5C²⁶ (patients atteints d'une IC médicalement réfractaire (classe fonctionnelle NYHA III ou IV) avec une FEVG comprise entre 25 et 45% et recevant uniquement un traitement médical adapté).

Pour constituer le bras traitement (OPTIMIZER SMART), 153 patients ont été analysés et 60 ont été inclus dans l'étude. La moyenne d'âge de ces patients était de $66,3 \pm 8,9$ ans avec une majorité d'hommes (88,3%). La plupart des patients avaient une IC de classe III (98,3%) et un seul patient avait une IC de classe IV (1,7%).

Le critère de jugement principal était l'amélioration du pic de VO_2 après 6 mois de suivi.

Résultats

Le pic de VO_2 moyen s'est amélioré pour les 2 groupes à 3 mois et 6 mois de suivi avec aucune différence significative entre les valeurs obtenues. Une analyse de la variation du pic de VO_2 moyen a été réalisée entre 0 et 3 mois et 0 et 6 mois de suivi.

Les résultats ont montré une différence qui était significative à 3 et 6 mois entre le groupe OPTIMIZER SMART et le groupe contrôle.

	Pic de VO_2 (ml/kg/min)	OPTIMIZER SMART (FIX-HF-5C2)	Groupe contrôle (FIX-HF-5C)	Différence
T = 0	$m \pm \sigma$ (n)	$15,0 \pm 2,9$ (60)	$15,4 \pm 2,8$ (86)	$-0,36 \pm 2,87$
	[IC 95%]	[14,2 ; 15,8]	[14,8 ; 16,0]	[-1,31, 0,60]
	p	-	-	0,462
3 mois	$m \pm \sigma$ (n)	$16,0 \pm 3,3$ (52)	$15,2 \pm 3,1$ (70)	$0,80 \pm 3,20$
	[IC 95%]	[15,1 ; 16,9]	[14,5 ; 15,9]	[-0,36, 1,96]
	p	-	-	0,174
Variations à 3 mois	$m \pm \sigma$ (n)	$0,77 \pm 1,64$ (52)	$-0,35 \pm 2,11$ (70)	$1,13 \pm 1,92$
	[IC 95%]	[0,32 ; 1,23]	[-0,86 ; 0,15]	[0,43, 1,82]
	p	0,001	0,164	0,002

³⁰ FIX-HF-5C2: Evaluation of the Safety and Efficacy of the 2-lead OPTIMIZER® Smart System in Subjects With Moderate-to-Severe Heart Failure With Ejection Fraction Between 25% and 45%). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03339310. [\[lien\]](#)

	Pic de VO ₂ (ml/kg/min)	OPTIMIZER SMART (FIX-HF-5C2)	Groupe contrôle (FIX-HF-5C)	Différence
6 mois	m±σ (n)	16,2 ± 3,1 (52)	15,2 ± 3,3 (70)	1,06 ± 3,20
	[IC 95%]	[15,4 ; 17,1]	[14,4 ; 15,9]	[-0,10 ; 2,21]
	p	-	-	0,074
Variations à 6 mois	m±σ (n)	1,13 ± 1,50 (52)	-0,50 ± 2,36 (70)	1,63 ± 2,04
	[IC 95%]	[0,71 ; 1,54]	[-1,07 ; 0,06]	[0,89 ; 2,37]
	p	<0,001	0,078	<0,001

Une analyse secondaire de l'efficacité a été réalisée dans cette étude en comparant le temps de traitement par MCC pour les patients implantés avec le dispositif OPTIMIZER SMART (n=60) par rapport aux patients de l'étude FIX-HF-5C implantés avec le dispositif OPTIMIZER IVs (n=68).

L'objectif de cette analyse était de comparer l'efficacité entre les 2 systèmes en évaluant la différence de leur moyenne d'utilisation pour les 2 groupes de patients. A 6 mois de suivi, cette équivalence n'a pas pu être démontrée car l'intervalle de confiance à 95% pour la différence des moyennes était contenu dans les limites fixées pour l'intervalle d'équivalence.

Concernant le stade fonctionnel des IC selon la classification NYHA, les résultats ont montré une amélioration d'au moins une classe fonctionnelle chez 83,1% des sujets traités avec le système OPTIMIZER SMART après 6 mois de traitement *versus* 42,7% dans le groupe contrôle FIX-HF-5C.

En termes de sécurité, une complication liée au dispositif ou à sa procédure d'implantation durant les 6 mois de suivi a été rapportée (hématome au site d'implantation).

La limite principale de cette étude est l'absence de randomisation pour définir un groupe contrôle limitant les interprétations potentielles concernant l'efficacité de la MCC avec OPTIMIZER SMART par rapport au traitement médical optimal.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Dans l'étude de **Abraham et al.**²⁶, 19 événements indésirables graves (EIG) ont été rapportés dans le groupe contrôle et 20 dans le groupe MCC. Dans le groupe MCC, 6 de ces EIG étaient en lien avec une dysfonction du dispositif OPTIMIZER.

Néanmoins, une incohérence est à souligner dans cette étude entre la somme détaillée des événements indésirables pour chaque groupe (n=25 pour le groupe MCC et n=27 pour le groupe contrôle) et la somme totale (n=19 et n=20 respectivement).

Dans l'étude de **Roger et al.**²⁴, 26 événements indésirables ont été rapportés, dont 20 étant classés comme EIG, pour 15 patients durant l'étude. Parmi ces 20 EIG, 4 ont été classés par l'investigateur comme potentiellement en lien avec le dispositif OPTIMIZER ou la procédure d'implantation ; il s'agissait d'EIG liés à la sonde du dispositif de MCC.

Dans l'étude de **Muller et al.**²³, 193 EIG ont été signalés chez 91 patients au total. Dans le détail, 32 EIG rapportés chez 25 patients étaient classés par l'investigateur comme étant possiblement ou sûrement en lien avec le dispositif OPTIMIZER et dont la principale cause était la migration de sonde. Enfin, parmi ces 32 EIG, 5 étaient liés à un dysfonctionnement du générateur d'OPTIMIZER.

Dans l'étude de **Anker et al.**²⁵, 201 EIG ont été signalés chez 82 patients durant la période de suivi de 3 ans. De ce nombre, 10 EIG chez 9 patients ont été rapportés en lien avec l'utilisation

d'OPTIMIZER ou de l'une de ses sondes. Il s'agissait d'une rupture de sonde (n=1), d'une complication au niveau de la poche d'implantation (n=2), d'un délogement d'une sonde ventriculaire (n=5), d'une érosion de la poche d'implantation (n=1) et d'une contraction des muscles thoraciques (n=1).

Dans l'étude **FIX-HF-5C2**³⁰, aucun EIG n'a été rapporté chez les 60 patients inclus durant les 6 mois de suivis. De plus, aucun décès n'a également été rapporté.

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

Aucun évènement n'a été rapporté par le fabricant pour le dispositif OPTIMIZER SMART depuis sa commercialisation en 2016 dans le monde.

En conclusion, l'ensemble des données fournies rapporte des résultats concernant le critère physiopathologique de tolérance à l'effort (pic de VO₂), de qualité de vie (score MLWHFQ) et les évènements indésirables. Toutefois, l'interprétation de ces résultats reste limitée au regard des faiblesses méthodologiques existantes dans les études retenues (exemple : multiplicité des critères de jugement).

Aucune étude ne rapporte de données sur l'impact du dispositif OPTIMIZER SMART concernant la morbi-mortalité ou l'amélioration de la FEVG afin de démontrer un bénéfice thérapeutique additionnel potentiel de la MCC.

La Commission considère que les données disponibles ne permettent pas d'établir le bénéfice thérapeutique additionnel d'OPTIMIZER SMART par rapport au traitement médical optimal seul, en raison :

- *de l'absence de données sur les critères cliniques tels que la FEVG ou bien sur des critères de morbi-mortalité ;*
- *de la taille d'effet cliniquement faible des résultats obtenus pour la tolérance à l'effort et la qualité de vie ;*
- *des difficultés à différencier l'effet placebo de l'effet propre à la technique de MCC.*

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, traitement électrique, greffe d'organe et dispositif d'assistance circulatoire mécanique)³¹.

Les recommandations européennes de l'ESC³, en 2016, ont précisées la place des dispositifs médicaux non chirurgicaux chez les patients IC chronique, avec FEVG réduite. 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.

³¹ 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 $\leq 35\%$ et un QRS $< 130\text{ms}$, les CRT sont au contraire contre indiqués.

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 $\leq 35\%$ malgré un traitement pharmacologique optimal d'au moins 3 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.

Pour les autres dispositifs non chirurgicaux développés dans l'IC avec une FEVG réduite (comme les systèmes d'activation baroréflexe, de stimulation vagale, de stimulation diaphragmatique, le niveau de preuve a été considéré trop faible par l'ESC pour établir des recommandations sur leur place dans la prise en charge.

Dans le dernier rapport de consensus de l'ESC réalisé par l'HFA⁹, en 2019, il a été suggéré que la modulation de la contractilité cardiaque pouvait être envisagée pour des patients présentant une IC à fonction systolique altérée ($25\% < \text{FEVG} < 45\%$) et un complexe QRS $< 130\text{ ms}$. Néanmoins, le niveau de preuve n'était pas assez suffisant pour établir des recommandations sur cette technologie.

Au vu des données, la Commission estime que les données cliniques ne permettent pas d'établir la place de OPTIMIZER SMART dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de l'insuffisance cardiaque.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

La Commission considère qu'étant donné l'absence d'amélioration sur la morbi-mortalité, le gain cliniquement faible sur la tolérance à l'effort et la qualité de vie, l'intérêt thérapeutique du dispositif OPTIMIZER SMART 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 une dyspnée et de 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 2014, plus de 160 000 patients ont été hospitalisés pour un diagnostic principal ou associé d'insuffisance cardiaque en France³².

La survie à long terme est mauvaise. Elle est estimée à 5 ans en moyenne après une première décompensation cardiaque³³. Le risque de mort subite cardiaque est 6 à 9 fois supérieur chez les patients en insuffisance cardiaque que dans la population générale³⁴. En 2013,

³² L'état de santé de la population en France - RAPPORT 2017 [\[lien\]](#)

³³ 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.

³⁴ 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)

70 213 certificats de décès mentionnent l'IC comme cause initiale ou associée de décès, dont une majorité de femmes (55,4%)³².

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

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 an³⁵. Les taux d'incidence annuel de cette pathologie provenant de registres étrangers sont estimés entre 100 et 900 pour 100 000 années-personnes³⁶. En France, le nombre de nouveaux cas serait compris entre 120 000 et 330 000 par an³⁷.

Selon les données de la CNAMTS, 370 000 patients du régime général étaient sous ALD ou hospitalisés pour insuffisance cardiaque en 2008³⁸. 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 2,3% de la population générale, soit environ 1 500 000 insuffisants cardiaques³⁹.

04.2.3. IMPACT

La MCC est destinée aux patients en insuffisance cardiaque chronique symptomatiques sous traitement médical optimal et non éligibles à la resynchronisation cardiaque. Le dispositif OPTIMIZER SMART pourrait constituer une alternative non chirurgicale chez ces patients.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

L'intérêt thérapeutique du dispositif OPTIMIZER SMART 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 SMART est insuffisant pour l'inscription sur la liste des produits et prestations, prévue à l'article L165-1 du code de la sécurité sociale.

³⁵ Delahaye F, De Gevigney G. Epidémiologie de l'Insuffisance Cardiaque. Ann Cardiol Angéiol. 2001 ; 50 : 6-11.

³⁶ Ziaeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. Nat Rev Cardiol. 2016 Jun;13(6):368-78.

³⁷ Bui et al. Epidemiology and risk profile of heart failure. Nat Rev Cardiol. 2011 Jan;8(1):30-41.

³⁸ CNAMTS. Points de repère n°38. Caractéristiques et trajet de soins des insuffisants cardiaques du Régime général [\[lien\]](#)

³⁹ 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 Epidémiol Hebd. 2014;(9-10):172-81.

ANNEXE I Résumés tabulés - Etudes randomisées contrôlées

Référence	Roger S., Said S., Kloppe A., Lawo T., Emig U., Rousso B, et al. (2017). Cardiac contractility modulation in heart failure patients: Randomized comparison of signal delivery through one vs. two ventricular leads. Journal of Cardiology, 326-332.
Type de l'étude	Etude prospective contrôlée randomisée multicentrique de non-infériorité
Date et durée de l'étude	Entre 2009 et 2014
Objectif de l'étude	Comparer l'effet de la MCC avec une sonde ventriculaire par rapport à la MCC avec 2 sondes ventriculaires chez des patients atteints d'IC symptomatique (classe fonctionnelle NYHA II ou III) médicalement réfractaire en raison d'une fonction ventriculaire gauche réduite.
METHODE	
Critères de sélection	Principaux critères d'inclusion : - Patients présentant une IC et prenant un traitement médicamenteux optimal selon les standards de l'établissement de soin ; - FEVG < 40% ; - Pic de VO₂ ≥ 9 ml O₂/kg/min ; - Patients ayant plus de 18 ans ; - Patients euvolémiques ; - Patients ayant un dosage stable durant au moins 2 semaines de diurétiques, d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA- II), et de bêtabloquants. Principaux critères d'exclusion : - Valeur basale du pic de VO₂ < 9 ml O₂/kg/min ; - Patients présentant de potentielles causes corrigeables d'insuffisance cardiaque ; - Patients présentant des preuves d'une ischémie active ; - Patients ayant été hospitalisés dans les 2 semaines précédant l'enrôlement pour cause d'insuffisance cardiaque nécessitant l'utilisation de diurétiques intraveineux ou d'un traitement inotrope ; - Battements irréguliers et/ou fibrillation atriale persistant ou permanent ; - Valves aortiques ou tricuspides mécaniques ; - Antécédent de transplantation cardiaque.
Cadre et lieu de l'étude	Etude multicentrique sponsorisée par la société Impulse Dynamics
Produits étudiés	OPTIMIZER III et OPTIMIZER IVs
Critère de jugement principal	Critère de non-infériorité entre les 2 groupes, évalué à 6 mois : différence moyenne du pic de VO ₂ .
Critères de jugement secondaires	- Différence moyenne de la qualité de vie (échelle MLWHFQ) évaluée à 6 mois ; - Critère d'efficacité évalué à 6 mois : changement moyen dans la classe fonctionnelle NYHA des symptômes ; - Critères de sécurité évalués à 6 mois : - o incidence de la mortalité - o survenue d'événements indésirables.

Taille de l'échantillon	Les hypothèses sous-jacentes à l'analyse de la puissance pour la non-infériorité étaient que le pic VO ₂ basal serait d'environ 14,5 ml/kg/min et que le bénéfice du pic de VO ₂ en réponse au traitement serait similaire aux études précédentes, à savoir environ 1 ± 3,5 ml d'O ₂ /kg/min comparé avec une population historique non traitée. En utilisant un test t de Student à 2 échantillons avec une puissance de 80% pour déterminer la non-infériorité avec une marge définie comme inférieure à l'écart type, 22 patients par groupe étaient requis pour un alpha unilatéral = 0,025. En supposant une perte de suivi de 15%, une taille totale de 50 patients (25 par groupe) a été déterminée.			
Méthode de randomisation	Les 26 premiers patients ont été randomisés selon un schéma de randomisation 1 : 1 entre le groupe A (MCC activé via 2 sondes) et le groupe B (MCC activé via 1 sonde), en blocs de 4 par centre. Pour les 24 patients suivants, la randomisation était de 2 : 1 entre le groupe A et le groupe B, en blocs de 6 par centre. Cette modification de la randomisation est due au nombre plus élevé de patients du groupe A qui ont reçu un traitement par MCC via 1 seule sonde suite à une décision du médecin.			
Méthode d'analyse des résultats	Les différences entre les groupes dans les modifications des paramètres d'efficacité du début à la fin du suivi ont été évaluées et un test t de Student à deux échantillons a été utilisé pour déterminer la non-infériorité dans chaque paramètre d'efficacité. Le seuil de signification utilisé pour déterminer une différence ou une non-infériorité dans cette étude est de 0,05.			
RESULTATS				
Nombre de sujets analysés	Deux groupes de patients ont été étudiés : - Groupe A : 25 patients implantés avec 2 sondes activées - Groupe B : 23 patients implantés avec 2 sondes mais 1 seule activée			
Durée du suivi	6 mois			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes		Groupe A 2 sondes activées	Groupe B 1 sonde activée	Total
	Nombre de patients, n	25	23	48
	Age (années), m ±σ	60 ± 14	60 ± 8,8	60 ± 11,4
	Sexe, n (%): • Homme • Femme	24 (96%) 1 (4%)	21 (91%) 2 (9%)	45 (94%) 3 (6%)
	Cardiomyopathie, n (%): • Ischémique • Dilatation et autres	13 (52%) 12 (48%)	14 (61%) 9 (39%)	27 (56%) 21 (44%)
	NYHA, n (%): • Classe II • Classe III	4 (16%) 21 (84%)	2 (9%) 21 (91%)	6 (13%) 42 (88%)
	Score MLWHFQ, m ±σ	42,2 ± 21,8	48,2 ± 19,9	45,0 ± 20,9
	Pic de VO ₂ (ml/kg/min), m ±σ	13,9 ± 3,3	14 ± 2,9	13,9 ± 3,1
	FEVG (%),m ±σ	25,7 ± 7,3	24,9 ± 7,1	25,3 ± 7,1
	LVEDD*	65,5 ± 10,4	67,3 ± 9,8	66,4 ± 10,0
	Traitements médicamenteux, n (%): • Bêtabloquants • ICE/ARA II • Diurétiques • ARM • Digitaliques • Amiodarone	25 (100%) 23 (92%) 22 (88%) 15 (60%) 4 (16%) 2 (8%)	22 (96%) 21 (91%) 23 (100%) 13 (57%) 2 (9%) 1 (4%)	47 (98%) 44 (92%) 45 (94%) 28 (58%) 6 (13%) 3 (6%)
	Durée QRS (ms), m ±σ	104,0 ± 24,8	111,0 ± 18,7	107,5 ± 22,0
	Défibrillateur implantable, n (%)	23 (92%)	22 (96%)	45 (94%)
	Stimulateur cardiaque, n (%)	1 (4%)	0 (0%)	1 (2%)
	*Diamètre diastolique du ventricule gauche			

Résultats inhérents au critère de jugement principal	<table><tr><td></td><td>Groupe A (n=25) 2 sondes activées</td><td>Groupe B (n=23) 1 sonde activée</td><td>p</td></tr><tr><td colspan="4">Analyse Per protocole (6 mois)</td></tr><tr><td>Variation moyenne du pic de VO₂ (ml/kg/min), m</td><td>+ 0,15</td><td>+ 0,32</td><td>0,86</td></tr><tr><td colspan="4">Analyse en Intention de traiter (6 mois)</td></tr><tr><td>Variation moyenne du pic de VO₂ (ml/kg/min), m</td><td>+ 0,34</td><td>+ 0,10</td><td>0,71</td></tr></table>					Groupe A (n=25) 2 sondes activées	Groupe B (n=23) 1 sonde activée	p	Analyse Per protocole (6 mois)				Variation moyenne du pic de VO ₂ (ml/kg/min), m	+ 0,15	+ 0,32	0,86	Analyse en Intention de traiter (6 mois)				Variation moyenne du pic de VO ₂ (ml/kg/min), m	+ 0,34	+ 0,10	0,71
		Groupe A (n=25) 2 sondes activées	Groupe B (n=23) 1 sonde activée	p																				
	Analyse Per protocole (6 mois)																							
	Variation moyenne du pic de VO ₂ (ml/kg/min), m	+ 0,15	+ 0,32	0,86																				
	Analyse en Intention de traiter (6 mois)																							
Variation moyenne du pic de VO ₂ (ml/kg/min), m	+ 0,34	+ 0,10	0,71																					
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	<u>Variation moyenne de la qualité de vie (échelle MLWHFQ) :</u> Pour l'analyse per protocole entre les 2 groupes : - -15,6 dans le groupe A - -14,5 dans le groupe B Pour l'analyse en intention de traiter entre les 2 groupes: - -13,8 dans le groupe A - -16,3 dans le groupe B <u>Variation moyenne de la classe NYHA des symptômes à 6 mois :</u> Pour l'analyse per protocole entre les 2 groupes : - 0,74 dans le groupe A - 0,81 dans le groupe B Pour l'analyse en intention de traiter entre les 2 groupes: - 0,72 dans le groupe A - 0,85 dans le groupe B <u>Incidence de la mortalité et survenue d'événements indésirables :</u> Aucun patient n'est décédé durant l'étude																							
	Effets indésirables		Groupe A (n = 25) Evènements / patients	Groupe B (n = 23) Evènements / patients																				
		Fibrillation/palpitation auriculaire	0	4/2																				
		Aggravation de l'insuffisance cardiaque	0	2/1																				
		Pulsations cardiaques régulières ou état de choc	0	2/1																				
		Événement lié à une sonde	2/1	2/2																				
		Dyspnée	0	2/2																				
Autres		6/4	0																					
TOTAL	8/4	12/6																						

Référence	Etude FIX-HF-5C Abraham WT, Kuck KH, Goldsmith RL, Lindenfeld J, Reddy VY, Carson PE et al. A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation. JACC Heart Fail. 2018 May 5
Type de l'étude	Etude contrôlée randomisée prospective
Date et durée de l'étude	De janvier 2011 à mars 2019
Objectif de l'étude	Evaluer, l'efficacité de la MCC chez des patients atteints d'une IC médicalement réfractaire mais ambulatoire (classe fonctionnelle NYHA III ou IV) avec une FEVG entre 25 et 45%.
METHODE	
Critères de sélection	Principaux critères d'inclusion : - Age $\geq$ 18 ans ; - $24\% \leq \text{FEVG} \leq 45\%$ définie par une échocardiographie et quantifiée par un laboratoire ; - Patient traité pour insuffisance cardiaque depuis plus de 90 jours (dont traitement avec des β-bloquants $\geq$ 90 jours sauf intolérance) et sont dans la classification fonctionnelle NYHA III et IV au moment de l'inclusion ; - Patients ayant reçu un traitement médical stable pendant 30 jours avant l'inclusion pour insuffisance cardiaque en accord avec les recommandations. Pour les patients ayant une FEVG $\leq 35\%$, le régime devait consister en une dose adéquate de diurétiques, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) ou bloqueur du récepteur de l'angiotensine II, et β-bloquant. En Europe, l'ivabradine peut aussi être considérée chez les patients ayant un rythme cardiaque ≥ 70 battements/minute. La stabilité est définie comme une augmentation non supérieure à 100% ou une diminution non supérieure à 50% ; Principaux critères d'exclusion : - Pic de $\text{VO}_2 < 9$ ou > 20 ml O_2/ kg/min ; - Patients potentiellement insuffisants cardiaques traitables comme une maladie valvulaire cardiaque ou maladie cardiaque congénitale ; - Patients souffrant d'une angine de poitrine cliniquement significative, consistant en une angine quotidienne (score CCSA ≥ 11), un épisode d'angine instable dans les 30 jours d'inclusion, ou une angine et/ou des changements électrocardiographiques pendant un test d'exercice physique réalisé pendant un examen médical ; - Patients ayant une fibrillation auriculaire permanente ou persistante ou un flutter auriculaire, ou a été soumis à une cardio dans les 30 jours suivant son inclusion ; - Patients ayant une valve tricuspidale ou aortique mécanique ; - Patients ayant subi une transplantation cardiaque ;
Cadre et lieu de l'étude	Non précisé dans l'étude
Produits étudiés	Système OPTIMIZER IVs
Critère de jugement principal	Critère d'efficacité : variation du pic de VO_2 à 6 mois ; Critère de sécurité : proportion de patients n'ayant pas présenté de complications liées au dispositif OPTIMIZER ni de complications liées à la procédure, 6 mois après l'implantation.

Critères de jugement secondaires	Critères secondaires d'efficacité : - Qualité de vie avec (échelle MLWHFQ), - Pic de VO₂ avec RER (ratio d'échange respiratoire) comme covariant, - Classe fonctionnelle NYHA, - Pic de VO₂ avec RER ≥ 1,05 durant les tests. Critères additionnels d'efficacité : • Test de marche de 6 min (6MWT), • VE/VCO₂.
Taille de l'échantillon	En supposant un effet de traitement réel de 0 (c.-à-d. que les pentes des 2 bras sont identiques), on obtient l'erreur de type I. Sur la base de ces hypothèses, une taille d'échantillon totale de 230 sujets répartis équitablement entre les groupes de traitement et de contrôle donnera une puissance de 86% pour conclure à la supériorité du traitement si le véritable effet du traitement est d'environ 75% de celui observé dans le sous-groupe FIX-HF-5. L'approche de modélisation hiérarchique utilisée conserve le taux d'erreur de type I (c.-à-d. la possibilité de conclure à une supériorité s'il n'y a pas d'effet de traitement) contrôlée à 5%. Pour le critère de sécurité, l'hypothèse se base sur une population de 115 patients par groupe et un taux minimum admissible observé pour la survie sans complication de 79% (≥ 91 patients sans complications). Ainsi, le design a une puissance de 82% pour un taux réel de 82% et une puissance de 89% pour un taux réel de 83%. L'erreur de type I à la limite inférieure (70%) est <2%. Par conséquent, une taille d'échantillon de 115 sujets par groupe de traitement garantit une puissance adéquate tout en maintenant une erreur de type I appropriée tant pour les critères de jugement de l'efficacité primaire que pour ceux de l'innocuité.
Méthode de randomisation	Randomisation 1 :1 entre le groupe contrôle et le groupe MCC.
Méthode d'analyse des résultats	L'analyse du critère d'efficacité a utilisé un modèle linéaire bayésien à mesures répétées pour estimer les différences entre les groupes à 6 mois de traitement par rapport au début de l'étude. Ce modèle a emprunté 30 % des informations (70 % de pondération à la baisse) sur la différence observée entre les groupes de traitement dans le sous-groupe de l'étude FIX-HF-5. Ce modèle linéaire bayésien a incorporé les données obtenues du sous-groupe de l'étude FIX-HF-5 pour le pic de VO₂ de t0, de 3 mois et de 6 mois de chaque patient pour lesquels une différence de traitement moyenne a été estimée à 3 et 6 mois et fixée à 0 (aucune différence de traitement) au départ, selon le principe de la randomisation. Un modèle à interception aléatoire a été utilisé pour tenir compte des observations répétées chez un même individu. Une distribution préalable informative a été utilisée pour l'effet du traitement à 3 et 6 mois en fonction des données issues de l'étude FIX-HF-5, en utilisant la méthodologie de puissance préalable d'Ibrahim et Chen⁴⁰, avec une pondération de 30 % ou de 70 % de la différence entre les groupes de traitement du sous-groupe FIX-HF-5. Des distributions préalables non informatives ont été spécifiées pour tous les autres paramètres du modèle. L'analyse conclurait à la supériorité du groupe MCC par rapport au groupe contrôle si la probabilité postérieure bayésienne d'une différence de traitement positive en faveur du traitement par MCC dépassait 0,975. De plus, un intervalle bayésien crédible de 95 % a été fourni en fonction des 2,5 et 97,5 centiles de la distribution postérieure bayésienne de la différence de traitement. Le critère de sécurité a été évalué en mesurant l'incidence des complications liées au dispositif ou à la procédure d'implantation. Ce critère a été défini comme étant

⁴⁰ Ibrahim JG, Chen MH. Power prior distributions for regression models. Statist Sci 2000; 15:46–60.

	la proportion de patients n'ayant pas présenté de complications à 6 mois de traitement. Cette proportion de patients devait être supérieure à 70 % (seuil de signification unilatéral de 0,025) pour être significative. Pour satisfaire au critère principal d'innocuité, il fallait rejeter l'hypothèse nulle à un niveau de signification unilatérale de 0,025 au moyen d'un test binomial exact. Les analyses de survie ont été effectuées à l'aide d'une analyse de Kaplan-Meier et les événements indésirables ont été classés par gravité et par groupe de traitement à l'aide du test exact de Fisher.		
RESULTATS			
Nombre de sujets analysés	488 patients ont signé le formulaire de consentement et ont subi les tests de base. 160 patients ont validé les tests de base et ont été randomisés de la manière suivante : - 74 dans le groupe MCC dont 68 patients ont été implantés avec OPTIMIZER IVs ; - 86 patients ont été inclus dans le groupe contrôle.		
Durée du suivi	6 mois		
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes			

<