



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Évaluation de l'assistance circulatoire mécanique

Hors dispositifs légers

SYNTHÈSE DU RAPPORT D'ÉVALUATION

JANVIER 2008

Service évaluation des dispositifs

Service évaluation des actes professionnels

Service évaluation médico-économique et santé publique

Ce dossier est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
Service communication
2 avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. : + 33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : + 33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en **janvier 2008**.

© Haute Autorité de Santé – **2008**

L'ÉQUIPE

Ce dossier a été réalisé par :

Le Service évaluation des dispositifs :

- Anne-Sophie Grenouilleau (docteur en Pharmacie) : chef de projet, responsable du projet ;
- Emmanuelle Schapiro (docteur en Pharmacie) : chef de projet, analyse et critique de la littérature médicale (technologie, actes, dispositifs et population cible).

Le Service évaluation des actes professionnels :

- Fabienne Quentin (docteur ès Sciences) : chef de projet.

Le Service évaluation médico-économique et santé publique :

- Anne-Isabelle Poullié (économiste de la santé) : chef de projet.

La recherche documentaire a été effectuée par Sophie Despeyroux, documentaliste, avec l'aide de Renée Cardoso, assistante-documentaliste, sous la direction de Frédérique Pagès, (docteur ès sciences), responsable du Service documentation.

L'organisation des réunions et le secrétariat ont été réalisés par Félix Muller et Jessica Ramdine.

Pour tout contact au sujet de ce dossier :

Secrétariat de la CEPP

Tél. : 01 55 93 37 41

Fax : 01 55 93 37 09

Responsables hiérarchiques :

Le Service évaluation des dispositifs :

- Catherine Denis (docteur en Médecine) : chef du service ;
- Hubert Galmiche (docteur en Pharmacie) : adjoint au chef du service.

Le Service évaluation des actes professionnels :

- Sun Hae Lee-Robin (docteur en Médecine) : chef du service ;
- Denis Jean David (docteur ès Sciences) : adjoint au chef du service.

Le Service évaluation médico-économique et santé publique :

- Catherine Rumeau-Pichon (économiste de la santé) : chef du service.

TABLE DES MATIÈRES

L'ÉQUIPE	3
TABLE DES MATIÈRES	4
LISTE DES ABRÉVIATIONS	5
SYNTHÈSE.....	6

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACM : Assistance circulatoire mécanique
AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
Anaes : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
CCAM : Classification commune des actes médicaux
CEAP : Commission d'évaluation des actes professionnels
CEC : Circulation extracorporelle
CEPP : Commission d'évaluation des produits et prestations
CSP : Code de la santé publique
DACM : Dispositifs d'assistance circulatoire mécanique
DHOS : Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins
DSS : Direction de la sécurité sociale
ECLS: *Extracorporeal life support*
ECMO: *Extracorporeal membrane oxygenation*
EPICAL : Épidémiologie de l'insuffisance cardiaque avancée en Lorraine
FDA: *Food and drug administration*
FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche
GHM : Groupe homogène de malades
HAS : Haute Autorité de Santé
HTA: *Health technology assessment*
IC : Insuffisance cardiaque
IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
INTERMACS: *Interagency registry for mechanical assisted circulatory support*
LPPR : Liste des produits et prestations remboursables
MCSD : *Mechanical circulatory support database*
MIGAC : Mission d'intérêt général et d'aide à la contractualisation
NA : Non applicable
NICE: *National institute for health and clinical excellence*
NIHR: *National institute for health research*
NR : Non renseigné
NYHA: *New York heart association*
OMH: *Ontario ministry of health*
PA : Patients-années
PM : Patients-mois
QALY: *Quality adjusted life years*
REMATCH: *Randomized evaluation of mechanical assistance for the treatment of congestive heart failure*
RR : Risque relatif
SA : Service attendu
UNCAM : Union nationale des caisses d'assurance maladie
VO₂ max : Consommation maximale d'oxygène

SYNTHÈSE

INTRODUCTION

En 2007, la Commission d'évaluation des produits et prestations (CEPP) a reçu des demandes d'inscription sur la Liste des produits et prestations remboursables (LPPR) pour 4 dispositifs d'assistance circulatoire mécanique (DACM). Les actes n'étant pas inscrits à la Classification commune des actes médicaux (CCAM) pris en charge, une autosaisine de la Haute Autorité de Santé (HAS) a eu lieu pour que soient évalués dans le même temps les actes et les dispositifs.

CHAMP DE L'ÉVALUATION

Cette évaluation concerne l'assistance circulatoire mécanique (ACM) y compris par le cœur artificiel. Les DACM dits « légers » ne sont pas évalués. Tous les actes correspondant sont évalués. En revanche, seuls les dispositifs ayant fait l'objet d'une demande de prise en charge par l'Assurance maladie au 31/07/2007 ont fait l'objet d'une évaluation spécifique. Il s'agit des THORATEC PVAD et IVAD, et HEARTMATE XVE et II. Une mise à jour est prévue afin de prendre en compte les éventuelles nouvelles demandes.

CONTEXTE

L'ACM est utilisée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque dans des situations aiguës de décompensation (myocardite fulminante, choc cardiogénique, etc.) ou au stade terminal de cette maladie.

En plus des mesures hygiéno-diététiques, les thérapeutiques disponibles sont les médicaments, les techniques chirurgicales pour les étiologies curables, les traitements électriques (stimulation biventriculaire et défibrillateurs), la greffe cardiaque et les DACM. La transplantation est le traitement de choix dans la majorité des cas, mais la France, comme la plupart des pays occidentaux, est en situation de pénurie de greffons. En 2005, la durée médiane nationale de séjour en liste d'attente avant greffe de cœur était de 4,7 mois, et seulement la moitié (47,2 %) des besoins en greffons était couverte. En 2005, sur les 718 patients candidats à la greffe cardiaque, 67 sont décédés en liste d'attente. Cette pénurie d'organes s'accroît progressivement.

En France, l'ACM est financée jusqu'à présent dans les hôpitaux publics via les missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation (MIGAC).

ÉVALUATION

La méthode proposée par la HAS pour évaluer le Service attendu des actes professionnels et des dispositifs médicaux est fondée sur l'analyse critique des données scientifiques et médico-économiques identifiées, et la position de professionnels réunis dans un groupe de travail. Une recherche documentaire depuis 1997 et jusqu'à juillet 2007 a été effectuée par interrogation des principales bases de données bibliographiques médicales (Medline, Pascal, *The Cochrane Library*, *National guideline clearinghouse* et *HTA Database*). Une évaluation complète de la technologie, des actes correspondants, et des dispositifs proposés par les fabricants au remboursement a été menée.

Recherche documentaire

Pour la technologie (actes et dispositifs), la recherche documentaire a retrouvé 771 références d'études cliniques et 37 rapports d'évaluation technologique et recommandations. Des critères de sélection ont été définis. Quatre évaluations technologiques ont été sélectionnées. Douze études cliniques correspondent à la mise à jour (1 étude comparative randomisée, 7 études comparatives non randomisées, dont 4 *versus* traitement médical seul et 3 *versus* autre dispositif, 2 séries de cas prospectives, et 2 registres, dont 1 non publié).

Une recherche documentaire spécifique à l'acte « pose d'une prothèse mécanique biventriculaire orthotopique par thoracotomie avec CEC » a été réalisée. Pour cet acte 2 études ont été retrouvées.

Pour l'évaluation de la spécificité de chaque DACM, la recherche a porté sur les études fournies dans le dossier déposé par le fabricant dans le cadre des demandes de remboursement, et sur les données de la recherche complémentaire réalisée par la HAS. Seules les données postérieures à 2000 ont été prises en compte.

Deux cas ont été distingués en fonction desquels s'appliquent des critères spécifiques de sélection : soit le DACM est un produit nouveau ou comporte une modification importante d'un dispositif existant, dans ces cas le minimum requis est une série prospective multicentrique sur 50 patients ; soit le DACM a une modification incrémentale, et le minimum requis est une série prospective sur 10 patients avec mention des études des dispositifs précédents.

La recherche documentaire de données médico-économiques a abouti à 76 références traitant d'analyse de coûts. Huit articles ont été retenus pour l'analyse, dont 2 revues de synthèse pour leur valeur informative, en plus du rapport d'évaluation de l'Anaes de 2001.

Population étudiée

La littérature analysée distingue le plus souvent trois situations pouvant justifier l'implantation : attente de transplantation, attente de récupération myocardique, alternative à la transplantation. Ce découpage *a priori* est artificiel : les limites entre les groupes de patients sont floues, ainsi certains patients en attente de transplantation ont *a posteriori* récupéré leur fonction myocardique. Cela est dû à l'absence de facteur prédictif identifié de l'évolution de la maladie. En revanche, les 2 registres analysés rapportent les résultats de façon globale.

Évaluation médicale de la technologie

Les données analysées fournissent une revue exhaustive de la littérature concernant environ 6 000 patients sur la période allant de 1997 à 2007. Les résultats doivent être interprétés avec prudence, en raison de l'hétérogénéité des populations de patients inclus et des nombreux biais liés à la méthodologie des études.

Efficacité

Les données les plus fiables proviennent des registres MCSD et INTERMACS et de l'étude REMATCH. Ces registres sont multicentriques et exhaustifs. Ils fournissent un échantillon représentatif de la population de patients sous ACM. REMATCH est une étude randomisée comparant l'ACM au traitement médical optimal, menée en intention de thérapie définitive chez des patients en insuffisance cardiaque chronique non éligibles à la transplantation. C'est l'étude clinique disponible qui a le meilleur niveau de preuve.

Les résultats sont concordants, et mettent en évidence une amélioration de 50 % de la survie globale à 1 an et de la survie jusqu'à transplantation ou explantation. Les taux de transplantés et d'explantés sont de 30 et de 3 % à 6 mois (les explantations peuvent être « terminales » au décès du patient ou « thérapeutiques » après récupération ou pour transplantation).

Sécurité

Les complications sont principalement infectieuses (29 à 32 % des patients, taux d'incidence de 79 pour 100 Patients–Années PA) et hémorragiques (26 % des patients, taux d'incidence de 38 pour 100 PA), emboliques centrales (14 à 15 % des patients, taux d'incidence de 9 pour 100 PA). Les défaillances mécaniques concernent 9 % des implantations (taux d'incidence de 9 pour 100 PA).

La mortalité liée à ces complications est respectivement de 8, 15, 10 et 0 %.

Évaluation des actes

Deux études permettent de vérifier que les résultats observés pour l'acte « pose d'une prothèse mécanique biventriculaire orthotopique par thoracotomie avec CEC » (au travers du CARDIOWEST) sont comparables à ceux de l'ensemble de la littérature analysée pour l'évaluation de la technologie. Pour les autres actes, c'est l'analyse de la littérature pour l'évaluation de la technologie qui s'applique.

Évaluation des dispositifs faisant l'objet d'une demande de prise en charge

Les données recueillies satisfont aux critères d'exigence retenus et permettent l'évaluation du THORATEC PVAD, du HEARTMATE XVE et du HEARTMATE II. Elles sont de faible qualité méthodologique, mais permettent de vérifier que les résultats mesurés avec chaque DACM sont comparables à ceux de l'ensemble de la littérature analysée pour l'évaluation de la technologie. Une seule étude de moins de 50 patients est disponible concernant le THORATEC IVAD. Elle ne satisfait pas aux critères de sélection retenus.

En revanche, ces données ne permettent pas de définir la place particulière d'un dispositif dans la stratégie thérapeutique, par rapport aux autres.

Évaluation médico-économique

La rigueur méthodologique des articles économiques sélectionnés est faible. Les estimations du rapport coût/efficacité de l'utilisation des DACM varient considérablement selon les situations dans lesquelles ils sont employés et les hypothèses faites en regard de ces estimations. Des études économiques supplémentaires seraient nécessaires en France pour mieux définir le rapport coût/efficacité de cette technique.

En attente de récupération myocardique, aucune étude de coûts n'a été retrouvée. En attente de transplantation cardiaque, le coût moyen total est plus élevé pour les patients sous ACM que pour ceux sous inotropes, mais la durée de survie est plus longue, et le QALY moyen inférieur. En alternative à la transplantation cardiaque, l'analyse met en évidence le fait qu'au cours de la première année, le coût moyen des patients placés sous ACM est supérieur à celui des patients transplantés.

Globalement, les données mettent en évidence un rapport coût/efficacité défavorable pour l'ACM, qui doit être mis en balance avec le contexte de pénurie de greffons actuel, et les questions éthiques que cela soulève.

Position du groupe de travail

Le groupe de travail était composé de sept chirurgiens thoraciques et cardio-vasculaires, deux cardiologues, un réanimateur médical, deux anesthésistes-réanimateurs, un perfusionniste. Parmi ces treize experts, dix exercent dans le secteur public, deux dans le secteur privé et un a une activité mixte publique/privée.

Les experts réunis en groupe de travail ont souligné que le découpage de la littérature en 3 situations n'est pas représentatif du schéma de décision d'implantation d'un DACM qui repose d'abord sur l'état du patient. C'est l'évolution de l'état du patient sous ACM qui permet de savoir s'il relève d'une des 3 situations : transplantation, récupération myocardique, thérapie définitive.

Les indications de l'ACM proposées par le groupe de travail sont :

- Indication en situation aiguë : défaillance aiguë mono ou biventriculaire chez l'insuffisant cardiaque, non contrôlée par un traitement optimal, en l'absence d'alternative thérapeutique conventionnelle (médicamenteuse et/ou interventionnelle et/ou chirurgicale) ;
- Indication élective : insuffisance cardiaque chronique évoluée avec défaillance mono ou biventriculaire, lorsque la vie est menacée malgré un traitement optimal, et au terme d'une concertation pluridisciplinaire.

- Les contre-indications sont : l'insuffisance respiratoire sévère, l'hypertension artérielle pulmonaire fixée, l'insuffisance hépatique sévère (cirrhose, hypertension portale, etc.), les troubles majeurs de la crase sanguine, les hémorragies incontrôlées, les syndromes septique et inflammatoire systémiques non contrôlés, les lésions irréversibles documentées du système nerveux central, un accident vasculaire cérébral récent, la cachexie, les maladies systémiques avec atteinte de plusieurs organes, les désordres psychiatriques mettant en péril l'observance du traitement, manque de coopération, une affection de mauvais pronostic lorsque l'espérance de vie est inférieure à 2 ans, l'âge ≥ 70 ans.

Place dans la stratégie thérapeutique : une fois l'ACM implantée, les patients éligibles à la transplantation sont transplantés si un greffon est disponible. En revanche, les patients non éligibles, ou ceux pour lesquels il n'y a pas de greffon disponible, sont maintenus sous ACM. Moins de 10 % d'entre eux récupèrent leur fonction myocardique. Le DACM peut alors être explanté. La probabilité d'une récupération myocardique est difficilement évaluable *a priori*, car il n'existe pas de facteur prédictif connu.

Conditionnement et prestation associée : le groupe de travail demande que les fabricants mettent sur le marché des kits permettant l'autonomisation du patient pendant 1 an. Toutes les pièces détachées, notamment les batteries doivent pouvoir être acquises et remboursées séparément. Les fabricants doivent aussi proposer des prestations associées aux DACM suffisantes (délais, *hot-line*, formation, maintenance, etc.).

Conditions d'exécution et de prescription : le groupe de travail recommande dans un premier temps de limiter l'activité d'ACM aux 26 équipes agréées pour la transplantation cardiaque, sous réserve qu'elles satisfassent à certaines conditions (moyens humains supplémentaires, formation, continuité des soins, suivi des patients, participation à un registre national). Ces équipes devraient pouvoir couvrir le besoin dans les 3 à 5 années à venir, et permettraient de proposer au patient le meilleur traitement dans les situations aiguës actuellement majoritaires.

En revanche, le groupe est convaincu qu'il faut d'ores et déjà mettre en place les bases solides d'une organisation afin d'assurer dans le futur la couverture du besoin médical. Il recommande donc d'autoriser d'ici 3 à 5 ans de nouvelles équipes, non autorisées pour la transplantation cardiaque, qui mettraient en place une convention écrite avec un établissement la pratiquant. Ces conventions pourraient concerner aussi bien des centres de soins publics que privés. Elles devront prévoir la discussion des indications au sein d'un comité local pluridisciplinaire, et répartir les tâches.

Population cible

L'activité d'ACM en France est de l'ordre de 100 à 150 implantations annuelles, tous types de DACM confondus.

Il est difficile d'identifier la proportion de sujets susceptibles d'être implantés d'un DACM. L'incidence est estimée entre 100 000 et 270 000 nouveaux cas d'insuffisants cardiaques par an en France. Or, d'après les experts, les DACM ne peuvent être utilisés que chez les sujets de moins de 70 ans. Sachant qu'un tiers des sujets atteints d'insuffisance cardiaque ont moins de 70 ans, le nombre de nouveaux cas par an chez ces patients est estimé entre 30 000 et 90 000 patients. D'après des données nord-américaines, on peut estimer que 2 % des patients en insuffisance cardiaque seraient potentiellement candidats à l'implantation, puisqu'en situation d'insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement optimal. En appliquant ce taux à la population française d'insuffisants cardiaques, le nombre de nouveaux patients susceptibles d'être implantés d'un DACM est estimé entre 600 à 1 800 cas par an.

L'estimation concorde avec l'avis des experts selon lesquels, le nombre d'implantations devrait évoluer vers 500 implantations annuelles d'ici 5 à 10 ans en France, et peut être beaucoup plus du fait de l'optimisation des matériels, de l'augmentation du nombre d'insuffisants cardiaques,

et de la pénurie de greffons. Dans ce cas, la part des implantations programmées pourrait augmenter considérablement, et le nombre total pourrait atteindre 1 000 à 2 000 cas par an.

CONCLUSION

Au vu de l'ensemble de ces éléments, la HAS a estimé que l'ACM est une technologie validée et recommande sa prise en charge dans les indications suivantes :

- situation aiguë : défaillance aiguë mono ou biventriculaire chez l'insuffisant cardiaque, non contrôlée par un traitement optimal, en l'absence d'alternative thérapeutique conventionnelle (médicamenteuse et/ou interventionnelle et/ou chirurgicale) ;
- situation électorale : insuffisance cardiaque chronique évoluée avec défaillance mono ou biventriculaire, lorsque la vie est menacée malgré un traitement optimal, et au terme d'une concertation pluridisciplinaire (cardiologues spécialistes de l'insuffisance cardiaque, chirurgiens, anesthésistes, réanimateurs).

En l'absence d'alternative disponible pour ces malades et compte tenu de la gravité de la pathologie, la HAS considère que l'ACM apporte un fort niveau de progrès thérapeutique dans ces indications.

La population cible estimée correspondante est comprise entre 600 et 1 800 patients par an.

Les données manquantes à recueillir nécessitent la mise en place d'une étude dans les conditions réelles d'utilisation, avec un protocole national commun de suivi prospectif et exhaustif de toutes les implantations de DACM. Les objectifs sont de connaître :

- le nombre d'implantations ;
- les caractéristiques de l'ensemble des patients implantés ;
- les données d'efficacité et de sécurité ;
- et les données de qualité de vie.

L'ACM nécessite des centres satisfaisant à des critères de moyens, de compétences, et d'organisation particuliers, à savoir :

- que les équipes autorisées pour la transplantation cardiaque puissent pratiquer l'ACM, sous réserve qu'elles en fassent la demande et qu'elles satisfassent à l'ensemble des conditions sus-décrites. Cette organisation permet, dans un contexte de pénurie de greffons, de disposer dans un même centre de l'ensemble des alternatives dans les situations aiguës, actuellement majoritaires ;
- que les autorisations de centres et les besoins à couvrir soient réévalués dans 3 ans ;
- qu'en fonction de l'évolution des besoins et de leur couverture, les modalités de sélection des centres autorisés à pratiquer l'ACM soient réévaluées ;
- que la participation des centres au protocole de suivi national soit rendue obligatoire.