

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

AVIS DE LA CNEDiMts

13 janvier 2015

**CONCLUSIONS**

**HEARTMATE II V2**, dispositif d'assistance circulatoire mécanique (DACM) à débit continu (non pulsatile) électrique intracorporel monoventriculaire gauche

Demandeur : THORATEC EUROPE LIMITED (France)

Fabricant : THORATEC CORPORATION (États-Unis)

*Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 5)*

**Indications  
retenues :**

Le DACM HEARTMATE II V2 est indiqué lorsque la surface corporelle du patient est  $\geq 1,2 \text{ m}^2$  dans les situations suivantes :

- Indication en situation aiguë : défaillance aiguë mono ou bi ventriculaire 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 bi ventriculaire, lorsque la vie est menacée malgré un traitement optimal, et au terme d'une concertation pluridisciplinaire.

Les contre-indications au HEARTMATE II V2 sont :

- dysfonction pulmonaire sévère, hypertension artérielle pulmonaire fixée ;
- insuffisance hépatique sévère (cirrhose, hypertension portale, ...) ;
- troubles majeurs de la crase sanguine ;
- hémorragie incontrôlée ;
- syndrome septique et inflammatoire systémique non contrôlé ;
- lésions irréversibles documentées du système nerveux central, accident vasculaire cérébral récent ;
- cachexie ;
- maladie systémique avec atteinte de plusieurs organes ;
- troubles psychiatriques mettant en péril l'observance du traitement, manque de coopération ;
- affection de mauvais pronostic lorsque l'espérance de vie est inférieure à 2 ans ;
- rupture septale non traitée ;
- surface corporelle  $< 1,2 \text{ m}^2$ .

	Pour les <b>patients d'âge supérieur ou égal à 70 ans</b> , une évaluation approfondie à la recherche des co-morbidités et autres facteurs de risque incluant une évaluation gériatrique doit être effectuée. La décision d'implantation doit être réalisée au terme d'une concertation pluridisciplinaire afin de sélectionner les seuls patients pouvant en attendre un bénéfice suffisant. La participation d'un gériatre est plus particulièrement recommandée pour les patients de plus de 70 ans.
Service Rendu (SR) :	<b>Suffisant</b> , en raison de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>l'intérêt thérapeutique</b> chez les patients insuffisants cardiaques avec défaillance mono ou bi-ventriculaire dont le pronostic vital est menacé,</li> <li>- <b>l'intérêt de santé publique</b> en raison du caractère de gravité de l'insuffisance cardiaque évoluée.</li> </ul>
Comparateurs retenus :	Autres dispositifs d'assistance circulatoire mécanique à flux continu inscrits sur la LPPR
Amélioration du SR :	<b>ASR de niveau V</b>
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	3 ans

Données analysées :	<p><u>Données spécifiques fournies lors de la précédente demande de renouvellement et de modification des conditions d'inscription (extension des indications)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les résultats actualisés d'une étude américaine, analysée pour la primo-inscription, prospective multicentrique chez 281 patients en insuffisance cardiaque avancée en attente de transplantation et suivis pendant au moins 18 mois.</li> <li>• Les résultats d'une étude américaine prospective, multicentrique, randomisée comparant les résultats du HEARTMATE II à flux continu et du HEARTMATE XVE à flux pulsatile chez 200 patients en insuffisance cardiaque terminale et non candidats à la transplantation et suivis pendant 24 mois.</li> <li>• Une analyse post-hoc réalisée dans le cadre de cette étude et de son extension comparant dans le groupe implanté par HEARTMATE II, les patients âgés de moins de 70 ans à ceux de plus de 70 ans.</li> <li>• La cohorte supplémentaire de 24 patients avec une surface corporelle comprise entre 1,2 et 1,5 m<sup>2</sup> implantés avec un HEARTMATE II.</li> <li>• Deux études médico-économiques : <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'étude de Slaughter <i>et al.</i> comparant les coûts hospitaliers associés au traitement de patients implantés avec une assistance à débit continu (HEARTMATE II) ou une assistance à débit pulsatile ;</li> <li>- l'étude médico-économique de Rogers <i>et al.</i> évaluant le ratio coût-efficacité de l'implantation de HEARTMATE II <i>versus</i> un traitement médical optimal chez les patients en insuffisance cardiaque avancée puis comparé à celui de l'implantation d'un DACM monoventriculaire pulsatile.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Nouvelles données disponibles</u> <i>Données non spécifiques</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La publication de Gordon <i>et al.</i> sur une étude observationnelle prospective, multicentrique étudiant les infections avec assistance monoventriculaire gauche, portant sur 150 patients américains.</li> <li>• Le 6<sup>ème</sup> rapport du registre national prospectif américain INTERMACS ayant analysé l'efficacité et la sécurité de l'assistance mécanique de longue durée aux Etats-Unis chez 12 335 patients implantés dans 158</li> </ul>
---------------------	---

centres (141 centres actifs).

*Données spécifiques*

- La publication de Jorde *et al.* sur une étude observationnelle américaine, prospective multicentrique avec groupe contrôle historique et un groupe étudié portant sur 247 patients implantés avec HEARTMATE II, à partir du registre INTERMACS, et disposant d'un suivi à 2 ans.
- L'état d'avancement au 10 juin 2014 du registre post-inscription EUROVAD, observationnel, prospectif et multicentrique faisant état de 217 patients implantés avec HEARTMATE II.

Éléments conditionnant le SR :

Spécifications techniques :

Le fabricant s'engage à satisfaire aux spécifications techniques minimales concernant la compatibilité, les prestations et la maintenance associées au dispositif (hotline, service de dépannage, double des pièces indispensables, formation du personnel...). Ces exigences sont détaillées dans le rapport d'évaluation de l'assistance circulatoire mécanique de la HAS (janvier 2008).

Modalités de prescription et d'utilisation :

La Commission recommande que l'assistance circulatoire mécanique soit pratiquée uniquement dans des centres satisfaisant à des critères de moyens, de compétences, et d'organisation.

Chaque centre doit disposer :

- d'une unité de traitement de l'insuffisance cardiaque avec au moins 2 cardiologues,
- d'une équipe chirurgicale formée à l'ACM : 2 chirurgiens cardiaques, 2 anesthésistes réanimateurs, 2 perfusionnistes et 1 équipe paramédicale,
- d'un comité dédié à l'ACM et à la greffe cardiaque afin de discuter l'indication,
- de plusieurs DACM dont 1 au moins adapté aux petites surfaces corporelles.

De plus, le centre doit assurer la continuité des soins (7j/7 et 24h/24) à toutes les phases du traitement : chirurgie, réanimation, hospitalisation, suivi des patients. Il doit s'engager à participer au protocole de suivi.

***Afin de couvrir le besoin en ACM, la Commission recommande 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.***

<p>Conditions du renouvellement :</p>	<p>La Commission insiste sur la nécessité de disposer de données en population française à l'occasion du renouvellement.</p> <p>L'entreprise devra fournir les résultats de l'étude post-inscription mise en place et devant permettre le suivi de toutes les implantations réalisées dans les établissements de santé autorisés. Elle devra impérativement fournir :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le nombre d'implantations ;</li> <li>- les caractéristiques de l'ensemble des patients implantés ;</li> <li>- les résultats obtenus : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ taux de survie ;</li> <li>▪ pourcentage de malades transplantés, sevrés ou toujours sous assistance ;</li> <li>▪ durée de l'assistance ;</li> <li>▪ données sur le retour à domicile ;</li> <li>▪ défaillances mécaniques</li> <li>▪ complications hémorragiques ; thromboemboliques ; infectieuses (en distinguant les complications directement liées au dispositif de celles qui ne le sont pas)</li> </ul> </li> </ul> <p>L'évaluation de ce suivi pourra aboutir à la recommandation par la CNEDiMTS du maintien ou de la suppression de la prise en charge du dispositif d'assistance circulatoire concerné.</p>
<p>Population cible :</p>	<p>Entre 800 et 2 000 patients par an</p>

Avis 2 définitif

# ARGUMENTAIRE

## 01 NATURE DE LA DEMANDE

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

### 01.1. MODELES ET REFERENCES

Modèle	Référence
<b>Kit d'implantation HeartMate II V2, comprenant</b>	<b>106016</b>
1 pompe à sang HeartMate II V2	-
1 canule d'entrée flexible (20 mm) enduite	104142
1 canule de sortie (16 mm) enduite avec manchon anti-plicature	103393
1 collier pour manchon anti-plicature de la canule de sortie enduite	107315
1 contrôleur de système Pocket comprenant une batterie de secours (106128)	106017
1 jeu de protecteurs de filetage	-
1 couteau apical avec manche	1050
1 collerette de suture apicale	1065
1 emporte-pièce pour forage cutané	-
Kit d'accessoires du contrôleur de système Pocket (HeartMate GoGear Pocket Controller)	106129
<b>Kit d'équipement HeartMate II V2, comprenant</b>	<b>106018PSK</b>
1 contrôleur de système Pocket, comprenant une batterie de secours (106128)	106017
2 jeux de batteries 14V rechargeables (par 4)	2465
1 jeu de clips porte-batteries (par 2)	2865
1 étui porte-batterie (HeartMate GoGear Pocket Controller) (par 2)	104234
1 sacoche d'épaule (HeartMate GoGear Pocket Controller) (gauche / droite)	106449 ou 104233
1 kit de douche (HeartMate GoGear Pocket Controller) (par 2)	104232
1 veste de transport (HeartMate GoGear Pocket Controller) (taille S/M/L)	104229 ou 104230 ou 104231
<b>Instruments d'implantation</b>	
Tunnélisateur	102137
Outil de démontage (Spanneur wrench)	102138
<b>Équipement</b>	
Module d'alimentation avec câbles*	103868
ou Unité d'alimentation mobile, comprenant un cordon d'alimentation (107757)**	ou 107758
Chargeur universel de batteries	103869
Moniteur de système avec câble	1286

\* référence permettant d'équiper les patients ayant une précédente version du contrôleur système

\*\* Unité d'alimentation mobile fournie uniquement aux patients nouvellement implantés et bénéficiant de la dernière version du contrôleur de système (système Pocket).

### 01.2. CONDITIONNEMENT

Le kit d'implantation HEARTMATE II V2 avec greffons enduits est fourni stérile et est à usage unique.

Le conduit d'entrée enduit, le greffon de sortie enduit à manchon anti-plicature et le manchon anti-plicature plus court (7,6 cm) pour le greffon de sortie sont également disponibles sous conditionnement individuel stérile.

Le module d'alimentation, le moniteur de système, les portes batteries, les batteries, le dispositif de tunnelisation, et le calibre sont des composants fournis non stériles.

### 01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

La société THORATEC demande le renouvellement d'inscription sur la LPPR de son HEARTMATE II V2 dans les indications pré-existantes sur la LPPR, à savoir, lorsque la surface corporelle du patient est  $\geq 1,2 \text{ m}^2$  dans les situations suivantes :

- **Indication en situation aiguë** : défaillance aiguë mono ou bi-ventriculaire 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 bi-ventriculaire, lorsque la vie est menacée malgré un traitement optimal, et au terme d'une concertation pluridisciplinaire.

### 01.4. COMPARATEUR REVENDIQUE

Absence d'alternative disponible

## 02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Le dispositif HEARTMATE II a été évalué pour la première fois par la Commission en 2007. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté<sup>1</sup> du 23/01/2009 (Journal officiel du 29/01/2009).

En juin 2010, la Commission a donné un avis favorable quant à la demande de modification de références (nouvelles sources d'alimentation avec autonomie augmentée, modification du contrôleur de système pour compatibilité avec les nouvelles batteries, retrait du bloc d'alimentation de secours, modifications des clips porte-batterie, de l'étui porte-batterie, des sacs d'épaule et de douche, etc.). Cette demande de modification des conditions d'inscription fait suite à l'arrêté<sup>2</sup> du 08/09/2010 (Journal officiel du 15/09/2010).

En janvier 2012, la Commission a attribué un service rendu suffisant au dispositif HEARTMATE II pour son renouvellement et un service attendu suffisant pour la levée de la non indication pour les patients de surface corporelle comprise entre 1,2 et 1,5 m<sup>2</sup> et de la contre-indication pour les patients d'âge supérieur ou égal à 70 ans et à l'ajout de nouvelles références de canules enduites d'héparine. Ces modifications des conditions d'inscription font suite à l'arrêté du 29/11/2012<sup>3</sup> (Journal officiel du 04/12/2012). La date de fin de prise en charge de HEARTMATE II V2 est fixée au 01/02/2015.

<sup>1</sup> Arrêté du 23 janvier 2009 relatif à l'inscription du forfait de location et de maintenance du dispositif d'assistance circulatoire mécanique (DACM) HEARTMATE II au chapitre 1er du titre Ier et à l'inscription des DACM THORATEC PVAD, HEARTMATE II et HEARTMATE XVE de la société THORATEC EUROPE LIMITED au chapitre 4 du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 29 janvier 2009. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 03/12/2014]

<sup>2</sup> Arrêté du 8 septembre 2010 relatif à la modification des références de certains accessoires des dispositifs d'assistance circulatoire mécanique (DACM) HEARTMATE II et HEARTMATE XVE de la société THORATEC EUROPE LIMITED inscrits au chapitre 4 du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 15 septembre 2010. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 03/12/2014]

<sup>3</sup> Arrêté du 29 novembre 2012 portant extension d'indications aux patients de surface corporelle comprise entre 1,2 et 1,5 m<sup>2</sup> et aux patients d'âge supérieur ou égal à 70 ans, l'ajout de nouvelles références de canules enduites d'héparine et à la modification de la date de fin de prise en charge du produit HEARTMATE II de la société THORATEC EUROPE LIMITED et portant modification de la date de fin de prise en charge du produit THORATEC PVAD, dispositifs d'assistance circulatoire mécanique (DACM) de la société THORATEC EUROPE LIMITED inscrits au chapitre 4 du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 4 décembre 2012. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 03/12/2014]

En juillet 2013, la Commission a donné un avis favorable quant à la demande de modification des conditions d'inscription portant sur des modifications incrémentales du contrôleur de système, de l'étui porte-batterie, de la sacoche d'épaule et du kit de douche, et l'ajout de nouvelles références telles qu'un collier pour manchon anti-plicature de la canule de sortie enduite, un kit d'accessoire du nouveau contrôleur de système, une veste de transport. Ces modifications des conditions d'inscription font suite à l'arrêté du 03/02/2014<sup>4</sup> (Journal officiel du 07/02/2014). **A compter de cet arrêté le dispositif HEARTMATE II est inscrit sous la dénomination HEARTMATE II V2**<sup>5</sup>.

En mars 2014, la Commission a donné un avis favorable quant à la demande de modification des conditions d'inscription portant sur l'ajout d'une nouvelle référence d'unité d'alimentation mobile uniquement compatible avec la dernière version du contrôleur de système (système Pocket) devant être fournie exclusivement aux nouveaux patients implantés. Ces modifications des conditions d'inscription font suite à l'arrêté du 05/11/2014<sup>6</sup> (Journal officiel du 13/11/2014).

## 03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

---

### 03.1. MARQUAGE CE

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

### 03.2. DESCRIPTION

HEARTMATE II V2 est un DACM à débit continu (non pulsatile) électrique intracorporel monoventriculaire gauche. Il est constitué d'une pompe à sang, d'un contrôleur de système, de sources d'alimentation et de modules de données et d'accessoires.

*La différence entre le HEARTMATE II et le HEARTMATE II V2 concerne une évolution du contrôleur de système (i.e. évolution du contrôleur de système RSOC [référence 103692] vers le contrôleur de système Pocket [référence 106017]).*

**La pompe à sang électrique** rotative à débit axial est raccordée en parallèle à la circulation native. À l'intérieur, un rotor à aimant dans un conduit en titane est actionné par la force électromotrice générée par le moteur intégré. Sa rotation fournit la force nécessaire pour faire circuler le sang depuis le ventricule gauche vers la circulation corporelle. La pompe est raccordée aux composants externes du système par une ligne percutanée. Son débit maximal peut atteindre 10 L/min.

**Le contrôleur de système** (unité de contrôle) est porté par le patient à la ceinture. Il transmet les signaux de commande à la pompe et l'alimentation électrique à la pompe *via* la ligne percutanée. Il enregistre les données de la pompe et déclenche les alarmes.

---

<sup>4</sup>Arrêté du 3 février 2014 portant inscription du dispositif d'assistance circulatoire mécanique (DACM) HEARTMATE II V2, radiation d'HEARTMATE II inscrit au chapitre 4 du titre III et ajout de la référence HEARTMATE II V2 dans le forfait de location et de maintenance du dispositif d'assistance circulatoire mécanique (DACM) HEARTMATE II de la société Thoratec Europe Limited inscrit au chapitre 1er du titre Ier de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 7 février 2014. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 03/12/2014]

<sup>5</sup> La différence entre le HEARTMATE II et le HEARTMATE II V2 concerne une évolution du contrôleur de système (i.e. évolution du contrôleur de système RSOC [référence 103692] vers le contrôleur de système Pocket [référence 106017]).

<sup>6</sup> Arrêté du 5 novembre 2014 rectifiant l'arrêté du 1er septembre 2014 relatif à l'ajout de la référence 107758 correspondant à l'unité d'alimentation mobile pour le dispositif d'assistance circulatoire mécanique HEARTMATE II V2 de la société THORATEC EUROPE LIMITED inscrit au chapitre 3 du titre Ier de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 13 novembre 2014. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 03/12/2014]



### Les sources d'alimentation sont de 3 types :

- Deux batteries rechargeables portables 14V Li-ion, fixées aux porte-batteries, reliées à l'unité de contrôle. Une paire de batteries 14 volts Li-Ion neuves fournit au moins six à dix heures d'assistance dans des conditions d'utilisation nominales (vitesse de pompe = 12 000 tr/min, débit de 6,0 l/min, puissance de 10 watts). Un chargeur de batterie universel (UBS) permet de recharger 4 batteries simultanément.
- Un module d'alimentation avec câble qui permet le branchement sur une alimentation secteur pendant les périodes de repos et de sommeil ou sur un branchement spécifique durant les trajets en voiture.
- Une unité d'alimentation mobile qui peut s'utiliser en milieu hospitalier ou à domicile.

**Les modules de contrôle des données** sont composés d'un module d'affichage qui transmet au patient les données du contrôleur de système et d'un moniteur de système, utilisé à l'hôpital qui permet le contrôle du bon fonctionnement.

### 03.3. FONCTIONS ASSUREES

Les DACM substituent une pompe au(x) ventricule(s) défaillant(s). L'objectif est d'améliorer la perfusion tissulaire et ainsi de restaurer les principales fonctions. À terme, l'assistance circulatoire mécanique (ACM) doit assurer la survie du patient soit jusqu'à la récupération d'une fonction cardiaque autonome, soit jusqu'à la transplantation cardiaque, soit sur du long terme en cas d'impossibilité de transplanter.

### 03.4. ACTES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 37, 29/08/2014), les actes associés à la pose d'une assistance circulatoire mécanique monoventriculaire interne sont référencés sous les chapitres « Assistance circulatoire mécanique ventriculaire ».

EQLA007	Pose d'une assistance circulatoire mécanique monoventriculaire interne, par thoracotomie sans CEC
EQLA008	Pose d'une assistance circulatoire mécanique monoventriculaire interne, par thoracotomie avec CEC

Ces actes ne sont pas pris en charge par l'assurance maladie. La HAS a évalué en 2008 ces actes en vue de leur prise en charge. Elle a conclu à un Service Attendu (SA) suffisant, une Amélioration du Service Attendu (ASA) élevée et émis un avis favorable au remboursement de ces actes.

## 04 SERVICE RENDU

### 04.1. INTERET DU PRODUIT

#### 04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

##### 04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

###### Données fournies lors de la demande d'inscription

Sur la base des données spécifiques (1 étude sur des patients en attente de transplantation) et des données non spécifiques analysées dans le rapport d'évaluation technologique sur



l'assistance circulatoire mécanique, la Commission<sup>7</sup> avait conclu dans son avis du 12/12/2007<sup>8</sup> à un service attendu suffisant et une Amélioration majeure du Service Attendu (ASA I) en l'absence d'alternative. Elle avait conditionné le renouvellement d'inscription à la participation à un protocole de suivi prospectif et exhaustif de toutes les implantations d'ACM réalisées dans les établissements de santé autorisés.

#### Données fournies lors de la demande de renouvellement et de modification des conditions d'inscription (extension des indications)

Sur la base :

- des résultats mis à jour de l'étude américaine prospective multicentrique (analysée dans le dossier initial) chez 281 patients en insuffisance cardiaque avancée en attente de transplantation et suivis pendant au moins 18 mois.
- d'une étude américaine prospective, multicentrique, randomisée comparant les résultats du HEARTMATE II à flux continu et du HEARTMATE XVE à flux pulsatile chez 200 patients en insuffisance cardiaque terminale et non candidats à la transplantation (implantation en thérapie définitive) et suivis pendant 24 mois.
- d'une analyse post-hoc réalisée dans le cadre de cette étude et de son extension (jusqu'en janvier 2010) comparant dans le groupe implanté par HEARTMATE II les patients âgés de moins de 70 ans à ceux de plus de 70 ans.
- d'une cohorte supplémentaire de 24 patients avec une surface corporelle comprise entre 1,2 et 1,5 m<sup>2</sup> implantés avec un HEARTMATE II (le HEARTMATE XVE étant contre indiqué en cas de surface corporelle < 1,5 m<sup>2</sup>).
- de 2 études médico-économiques :
  - l'étude de Slaughter *et al.*<sup>9</sup>. comparant les coûts hospitaliers associés au traitement de patients implantés avec une assistance monoventriculaire gauche intracorporelle à débit continu (HEARTMATE II) ou à débit pulsatile ;
  - l'étude médico-économique de Rogers *et al.*<sup>10</sup> évaluant le ratio coût-efficacité de l'implantation de DACM monoventriculaire à débit continu (HEARTMATE II) versus le traitement médical optimal chez les patients en insuffisance cardiaque avancée et l'a comparé à celui de l'implantation d'un DACM monoventriculaire pulsatile.

la commission avait conclu dans son avis du 10/01/2012<sup>11</sup> à un service rendu suffisant pour le renouvellement d'inscription et un service attendu suffisant pour les modification des conditions d'inscription (levée de la non-indication pour les patients de surface corporelle entre 1,2 et 1,5 m<sup>2</sup> et de la contre-indication chez les patients d'âge supérieur ou égal à 70 ans), les deux services attendu et rendu avaient été assortis d'une absence d'amélioration du service attendu et rendu (ASA et ASR V) par rapport aux DACM à flux continu en

---

<sup>7</sup> Conformément à l'évaluation menée en 2008, les critères de la Commission pour la sélection des études concernant les DACM sont les suivants :

- postérieure à l'année 2000
- au minimum une étude multicentrique de plus de 50 patients
- série de cas prospective et/ou étude randomisée ou non comparant le groupe de patients implantés de l'appareil à évaluer avec un groupe contrôle de patients sous traitement médical optimal ou implantés d'un autre appareil, population d'étude définie
- protocole d'étude renseigné
- critères de jugements mesurés (taux de survie, pourcentage de malades transplantés, sévrés, toujours sous assistance, retour à domicile, durée de l'assistance, complications liées ou non au dispositif, défaillances techniques, autonomie des sources d'énergie).

<sup>8</sup> Avis de la Commission du 12/12/2007 relatif à HEARTMATE II, dispositif d'assistance circulatoire mécanique (DACM) à débit continu (non pulsatile) électrique intracorporel monoventriculaire gauche. HAS ; 2007. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_657485/avis-rapports?cid=c\\_657485](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_657485/avis-rapports?cid=c_657485) [lien]

<sup>9</sup> Slaughter MS *et al.*, Temporal changes in hospital costs for left ventricular assist device implantation. J Card Surg. 2011;26:535-41

<sup>10</sup> Rogers JG *et al.*, Cost-effectiveness analysis of continuous flow left ventricular assist devices as destination therapy. Circulation Heart Fail. Circ Heart Fail. 2012;5:10-6.

<sup>11</sup> Avis de la Commission du 10/01/2012 relatif à HEARTMATE II, dispositif d'assistance circulatoire mécanique (DACM) à débit continu (non pulsatile) électrique intracorporel monoventriculaire gauche. HAS ; 2012. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_657485/avis-rapports?cid=c\\_657485](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_657485/avis-rapports?cid=c_657485) [lien]

l'absence d'alternative. La Commission avait maintenu sa demande de suivi prospectif et exhaustif de toutes les implantations d'assistance circulatoire mécanique.

#### 04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

L'argumentaire de la demande de renouvellement repose sur :

- L'état d'avancement du registre post-inscription EUROVAD observationnel, prospectif et multicentrique.
- L'étude observationnelle prospective multicentrique publiée par Jorde *et al.*<sup>12</sup>

**EUROVAD est une étude observationnelle prospective multicentrique** avec pour objectif d'inclure 400 patients implantés sur une période de 3 ans dans 26 centres. Les patients doivent être suivis en post-opératoire aussi longtemps que le dispositif sera en place. Les patients dont le dispositif sera enlevé doivent être suivis pendant une période additionnelle d'un an.

Les objectifs de cette étude sont de connaître en conditions normales d'utilisation le nombre d'implantations, les caractéristiques de l'ensemble des patients implantés et les résultats en termes de taux de survie, pourcentage de malades transplantés, sevrés ou toujours sous assistance, durée de l'assistance, données sur le retour à domicile, défaillances mécaniques et complications (en distinguant si possible les complications directement liées au dispositif de celles qui ne le sont pas) : hémorragiques, thromboemboliques, infectieuses.

Les données de l'état d'avancement fournies au 10 juin 2014 indiquent que 217 patients ont été implantés avec le dispositif HEARTMATE II dans 15 centres. A cette date 417 patients, tout type de DACM confondu, ont été inclus dans l'étude EUROVAD.

L'âge moyen des patients est de 56,5±10,8 ans [21-74] (médiane à 59 ans) et 182 patients (83,9%) sont des hommes. Aucun patient d'âge inférieur à 18 ans n'a été implanté avec un dispositif HEARTMATE II.

L'état clinique des patients au moment de l'intervention est retranscrit dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 1 : Etat clinique des patients au moment de l'intervention**

Etat clinique (classification INTERMACS*)	N=216
Choc (profil 1)	64 (29,6%)
Déclin progressif (Profil 2)	54 (25%)
Stable mais sous inotropes (Profil 3)	39 (18,1%)
Episodes répétés de décompensation cardiaque (Profil 4)	29 (13,4%)
Intolérance à l'exercice (Profil 5)	13 (6%)
Limitation à l'exercice (Profil 6)	8 (3,7%)
NYHA III (Profil 7)	9 (4,2%)
Données manquantes	3

\* Profils INTERMACS : Profil 1 : choc cardiogénique critique – Profil 2 : déclin progressif – Profil 3 : Stable mais dépendant des inotropes – Profil 4 : symptômes persistants – Profil 5 : Intolérance à l'effort – Profil 6 : Effort limité – Profil 7 : NYHA III avancé

Un quart des patients (n=54, 25%) était en décompensation aiguë (<24h). Un seul patient était déjà sous assistance mono-ventriculaire gauche (type LVAD) au moment de l'implantation du HEARTMATE II et 1/3 sous une autre forme d'assistance : 31,1% de

<sup>12</sup> Jorde UP, Kushwaha SS, Tatooles AJ, Naka Y, Bhat G, Long JW et al. Results of the destination therapy post-food and drug administration approval study with a continuous flow left ventricular assist device: a prospective study using the INTERMACS registry (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). J Am Coll Cardiol. 2014;63:1751-7.

support de vie extracorporelle (extracorporeal life support, ECLS) et 13,2% de ballon de contre pulsion intra-aortique (BCPIA).

A l'exception d'un dispositif HEARTMATE II implanté en configuration biventriculaire, les 216 autres ont été implantés en configuration monoventriculaire gauche.

Au total, à la date du rapport :

- 61 patients sont décédés (cf. tableau 2 pour les causes principales de décès),
- 47 patients ont été transplantés,
- 33 patients ont été maintenus sous assistance,
- 1 patient a été sevré.

Les données ne sont pas disponibles pour les autres patients, soit 75 patients (35% de données manquantes).

**Tableau 2 : Causes principales de décès**

	Lié au DACM N=7	Total N=61
Embolie artérielle	1 (14,3%)	4 (6,5%)
Cancer	1(14,3%)	1 (1,6%)
Cardiovasculaire autre	0	3 (4,8%)
Défaillance DM	2 (28,6%)	2 (3,2%)
Hémorragie liée à la chirurgie	0	3 (4,8%)
Hémorragie autre	0	5 (8,1%)
Infection	2 (28,6%)	8 (12,9%)
Insuffisance hépatique	0	2 (3,2%)
Insuffisance rénale	0	2 (3,2%)
Mort subite inexplicquée	0	5 (8,1%)
Autre	1 (14,3%)	26 (42,6%)

La durée moyenne sous assistance était de 188 jours, la moitié des patients étant assistés depuis plus de 2 mois (médiane à 82 jours).

La mortalité intra-hospitalière observée dans les 90 jours en post-opératoire est d'environ 25%. Le taux de survie global à 1 an est estimé à 65%.

Les données sur le retour à domicile des patients sont parcellaires (de 25% à 94% de données manquantes selon les items).

A la date du rapport, 411 événements indésirables ont été rapportés chez 161 patients. Il s'agit principalement :

- d'infections ; 74 événements rapportés chez 46 patients (21%). Dans 45,5% des cas, la sortie du câble d'alimentation était concernée.
- de saignements ; 56 événements rapportés chez 41 patients (19%)
- d'accidents neurologiques ; 15 événements rapportés chez 14 patients (7%)
- de dysfonctionnement du DACM ; 14 événements rapportés chez 14 patients (6%)

*L'analyse intermédiaire de cette étude apporte des informations descriptives sur la population des patients implantés avec les systèmes d'assistance circulatoire mécanique en France. Néanmoins, l'exhaustivité n'est pas assurée et l'interprétation des résultats est rendu délicate compte tenu du taux important de données manquantes : suivi global : 125 patients à 1 mois, 77 patients à 6 mois, 49 patients à 12 mois, 15 patients à 24 mois et 3 patients à 36 mois.*

**L'étude observationnelle, post-approbation FDA, publiée par Jorde *et al.*<sup>12</sup> prospective, multicentrique** réalisée chez des patients implantés en thérapie définitive et suivis pendant 2 ans.

L'objectif de l'étude était de confirmer, en pratique courante, les résultats d'efficacité et de tolérance obtenus au court de l'étude pivot multicentrique (Slaughter *et al.* 2009).

Deux groupes de patients ont été constitués :

- Groupe étudié : 247 patients implantés avec HEARTMATE II recrutés entre janvier et septembre 2010 provenant du registre INTERMACS
- Groupe contrôle historique : 133 patients implantés avec HEARTMATE II entre mars 2005 et mai 2007 provenant de l'étude pivot multicentrique (34 centres).

Le critère de jugement principal était la survie à 2 ans sans réparation ou remplacement du DACM et/ou sans accident vasculaire cérébral invalidant défini par un score >3 sur l'échelle de Rankin<sup>13</sup>).

Les caractéristiques cliniques des deux groupes à l'inclusion ont été comparées et ne rendent compte d'aucune différence significative (*cf.* tableau 3).

**Tableau 3 : Principales caractéristiques cliniques des patients à l'inclusion**

N (%)	HEARTMATE II N=247 INTERMACS	Contrôle historique HEARTMATE II N=133 Etude pivot	p
Age (années)			NS
<40	6 (2)	7 (5)	
40-59	69 (28)	43 (32)	
≥60	172 (70)	83 (62)	
Sexe masculin	204 (83)	107 (80)	
Etiologie ischémique	140 (57)	88 (66)	
Classe NYHA IV	196 (79)	95 (71)	
Surface corporelle	2,01±0,29	2,03±0,26	
Antécédent chirurgie valvulaire	26 (11)	14 (11)	
Antécédent d'accident vasculaire cérébral	26 (11)	22 (17)	

La survie à 2 ans sans AVC ni opération de remplacement du dispositif a été de 54% dans le groupe étudié versus 44% dans le groupe contrôle (p=0,042).

L'analyse de survie (Kaplan-Meier) rend compte d'un taux de survie à 12 et 24 mois sans différence significative entre les groupes :

- Survie à 12 mois : 74% groupe étudié *versus* 68% groupe contrôle historique, NS
- Survie à 24 mois : 61% groupe étudié *versus* 58% groupe contrôle historique, NS

Les événements indésirables entre les groupes ont été étudiés. Les principaux événements indésirables pour lesquels une différence significative a été retrouvée sont, respectivement pour le groupe étudié et le groupe contrôle historique, les saignements nécessitant transfusion (54% vs 81%, p<0,001), les saignements nécessitant exploration (13% vs 30%, p<0,001), les septicémies (19% vs 41%, p<0,001), les événements indésirables liés au dispositif (19% vs 35%, p<0,001) et les arythmies cardiaques (37% vs 56%, p<0,001).

Aucune différence significative n'a été retrouvée entre le groupe étudié et le groupe contrôle pour les événements indésirables suivants : les infections locales non-liées au dispositif

<sup>13</sup> Echelle évaluant le handicap après un AVC allant de 0 (absence de symptôme) à 5 (incapacité sévère)

(respectivement 39% vs 49%, NS), l'insuffisance rénale (18% vs 16%, NS), l'insuffisance cardiaque droite (18% vs 23%, NS), les accidents vasculaires cérébraux (12% vs 19%, NS), les hémolyses (6,5% vs 4%, NS), les thromboses de la pompe (4% vs 4%, NS) et les remplacements de pompe (4% vs 9%, NS).

*Cette étude apporte des informations descriptives de la survie à 1 et 2 ans d'une population de patients américains implantés avec un dispositif d'assistance monoventriculaire gauche. Néanmoins, l'approche comparative par rapport à un groupe contrôle historique ne permet pas d'exclure un biais de sélection des patients. De plus, dans le groupe étudié, les événements indésirables ont été rapportés par les médecins et n'ont pas fait l'objet d'une revue par un comité d'adjudication.*

#### **04.1.1.3. NOUVELLES DONNEES NON SPECIFIQUES**

**L'étude observationnelle publiée par Gordon et al.<sup>14</sup> prospective, multicentrique** réalisée chez 150 patients âgés de plus de 18 ans implantés en attente de transplantation ou en thérapie définitive dans 11 centres aux Etats-Unis.

L'objectif de l'étude était de décrire l'épidémiologie et les caractéristiques microbiologiques des infections liées aux dispositifs d'assistance circulatoire.

Les dispositifs étudiés dans cette étude sont les DACM mono-ventriculaires gauche (HEARTMATE I, HEARTMATE II, THORATEC IMPLANTABLE VENTRICULAR ASSIST DEVICE, VENTRASSIST et NOVACOR) et les DACM bi-ventriculaires (Thoratec BiVAD, HEARTMATE I/ABIOMED et HEARTMATE II/ABIOMED).

L'âge moyen des patients inclus dans l'étude était de 54±13 ans et 126 patients (84%) étaient des hommes.

Près de la moitié des patients (n=70, 47%) étaient sur liste d'attente pour transplantation, les autres patients (n=80, 53%) avaient une insuffisance cardiaque ischémique.

Les antécédents de type cardiovasculaire étaient principalement un infarctus du myocarde (72/150, 48%), une fibrillation atriale (66/150, 44%) et une arythmie ventriculaire (63/150, 42%). La majorité des patients avait déjà bénéficié de l'implantation d'un défibrillateur cardiaque automatique (120/150, 80%) ou d'un pacemaker permanent (97/150, 65%).

Au cours du mois précédent la chirurgie, 38 patients (25%) ont eu au moins une infection (cf. tableau 4) et 58 patients (39%) ont reçu au moins un antibiotique.

**Tableau 4 : Type d'infections avant implantation**

	Nombre d'infection
Bactériémie	10 dont 5 en lien avec cathéter
Pneumonie	8
Infection tractus urinaire	15
Infection plaie	3
Colite à C difficile	2

La durée médiane sous assistance circulatoire mécanique a été de 244 jours. Au total, 145 patients ont reçu une assistance mono-ventriculaire gauche.

Les résultats indiquent que 33 patients (22%) ont eu 34 infections rapportées comme liées au DACM, portant le taux d'incidence à 0,10 infection liée au DACM pour 100 patients-jours (IC<sub>95%</sub> [0,073-0,142]). La majorité des infections (28/34) impliquait la ligne percutanée du DACM. Le temps médian d'apparition de la première infection était de 68 jours.

<sup>14</sup> Gordon RJ, Weinberg AD, Pagani FD, Slaughter MS, Pappas PS, Naka Y, Goldstein DJ et al. Ventricular Assist Device Infection Study Group. Prospective, multicenter study of ventricular assist device infections. *Circulation*. 2013 127:691-702

Des analyses univariées et multivariées ont été menées et rendent compte des antécédents de dépression ( $HR_{ajusté}=2,8$  ;  $IC_{95\%}$  [1,3-6,0]  $p=0,007$ ) et d'augmentation de la bilirubine totale ( $HR_{ajusté}=1,7$  ;  $IC_{95\%}$  [1,1-2,7]  $p=0,025$ ) comme critères associés significativement à la survenue d'une infection après implantation d'un DACM.

Globalement, la proportion de transplantation cardiaque chez les patients avec infections liées au dispositif et ceux sans infection liée au dispositif apparaît similaire (33,3% des patients avec infection et 36% des patients sans infection).

L'analyse multivariée retrouve une augmentation de la mortalité à 1 an liée aux infections ( $HR_{ajusté}=5,6$  ;  $IC_{95\%}$  [2,4-12,8]  $p<0,0001$ ).

Les événements indésirables et infections non liées au DACM ont été rapportés chez 58/150 patients (39%).

**Tableau 5 : Événements indésirables et infections non liées au DACM**

	N=150
<u>Événements indésirables</u>	
Saignement	66 (44)
Insuffisance respiratoire	31 (21)
Événement neurologique	23 (15)
Dysfonction rénale	17 (11)
Dysfonction du DACM	11 (7)
Insuffisance cardiaque droite	10 (7)
Dysfonction hépatique	4 (3)
<u>Infections non liées au DACM</u>	
Toutes infections non liées au DACM	58 (39)
Infection du tractus urinaire	22 (15)
Bactériémie	20 (13)
Pneumonie	20 (13)
Colite à C difficile	9 (6)

*Cette étude apporte des informations descriptives sur les événements indésirables et les infections pouvant survenir après l'implantation d'un DACM sur une cohorte de patients américains. Il s'agit d'une étude exploratoire.*

**Le registre INTERMACS** est une base de données nationale prospective sur l'assistance mécanique de longue durée aux Etats-Unis. L'analyse de ces données fait l'objet de publication annuelle.

**La publication sur le 6<sup>ème</sup> rapport annuel INTERMACS<sup>15</sup>** décrit les données d'efficacité collectées entre juin 2006 et juin 2013, dans 158 centres sur 12 335 patients adultes implantés analysés dans le registre. Depuis 2012, le nombre de primo-implantations a quasiment doublé passant de 6 561 en 2012 à 10 542 en 2013.

La prédominance des assistances intracorporelles à flux continu reste manifeste depuis 2008 avec plus de 2 000 implantations par an.

Depuis 2010, 100% des patients implantés en thérapie définitive le sont avec une assistance intracorporelle à flux continu. Ainsi la proportion de patients recevant une implantation en thérapie définitive est passée de 14,7% sur la période 2006-2007 à 41,6% sur la période

<sup>15</sup> Kirklín JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, et al. Sixth INTERMACS annual report: A 10,000-patient database. J Heart Lung Transplant. 2014 Jun.



2011-2013. Sur ces mêmes périodes, la proportion de patient inscrite pour transplantation cardiaque a diminué de 42,4% sur 2006-2007 à 21,7% sur 2011-2013.

Le taux de survie actuariel avec les assistances intracorporelles à flux continu atteint 80% et 70% à respectivement 1 et 2 ans. Les résultats sur ce critère restent significativement supérieurs pour les dispositifs à flux continu par rapport aux dispositifs à flux pulsatile à 1 an (cf. Tableau 6).

**Tableau 6 : Données la survie à 1 an post-implantation**

Dispositif		Taux de survie à 1 an
Flux continu	Monoventriculaire gauche	81%
	Biventriculaire	57%
Flux pulsatile	Monoventriculaire gauche	65%
	Biventriculaire	45%
Cœur artificiel total		59%

Une comparaison des événements indésirables entre la période 2008-2010 et 2011-2013 a été réalisée. Le taux global d'événements indésirable a légèrement diminué sur la deuxième période, avec toutefois une augmentation significative événements thromboemboliques veineux passant de 191 *versus* 303 événements pour 100 patients-année ; p=0,007.

*Le registre INTERMACS est de bonne qualité méthodologique en raison de son caractère prospectif et exhaustif. Il n'apporte pas de résultats spécifiques à HEARTMATE II V2 et n'est pas transposable à la pratique française.*

#### 04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Les événements indésirables les plus couramment rapportés lors de l'implantation de DACM sont les complications infectieuses et hémorragiques.

Les nouvelles données disponibles sur les événements indésirables, portant sur des patients implantés avec HEARTMATE II, et publiées, proviennent des études Jorde *et al.*<sup>12</sup> et Gordon *et al.*<sup>14</sup>

Les événements indésirables observés dans l'étude de Jorde *et al.*<sup>12</sup> sont retranscrits ci-après :

	HEARTMATE II N=247	
	Patients	Taux d'événements
Saignements nécessitant transfusion	54%	0,84
Saignements nécessitant une exploration	13%	0,09
Infections locales non liées au dispositif	39%	0,59
Septicémie	19%	0,18
Événement indésirable lié au dispositif	19%	0,22
Arythmie cardiaque	37%	0,40
Insuffisance rénale	18%	0,15
Insuffisance cardiaque droite	18%	0,16
DACM ventriculaire droit	2,4%	0,02
Accident vasculaire cérébral	11,7%	0,083
Accident vasculaire cérébral ischémique	4%	0,031
Accident vasculaire cérébral hémorragique	7,7%	0,052
Hémolyse	6,5%	0,06
Thrombose de la pompe	3,6%	0,027
Remplacement de la pompe	4%	0,026



L'étude Gordon *et al.*<sup>14</sup> fournit une analyse spécifique des patients implantés avec le dispositif HEARTMATE II (n=85). Parmi ces patients, 15 ont eu une infection qui impliquait la ligne percutanée et/ou la poche de la pompe.

Concernant la matériovigilance, le demandeur rapporte 20 incidents déclarés en France depuis la dernière évaluation. Il s'agit de 3 décès, 5 changements de pompe, 4 thromboses, 5 problèmes liés à la ligne percutanée (infection, endommagement), 2 problèmes liés au contrôleur de système et 1 problème de batterie

#### **04.1.1.5. DONNEES MANQUANTES**

Le recueil des données sur le devenir en vie réelle des patients implantés notamment en termes de taux de survie, de pourcentage de malades transplantés, sevrés ou toujours sous assistance ; de durée de l'assistance ; de données sur le retour à domicile ; de défaillances mécaniques ; de complications doit être poursuivi.

*Au total, par rapport à la précédente évaluation, 1 nouvelle étude observationnelle, relative au dispositif HEARTMATE II V2, a été fournie. Elle porte sur une cohorte de patients américains. L'état d'avancement du registre EUROVAD a également été soumis. La Commission souligne le caractère parcellaire des données de ce registre post-inscription français.*

#### **04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE**

La prise en charge de l'insuffisance cardiaque fait appel à des mesures thérapeutiques (traitement pharmacologique, chirurgie, traitements électriques, greffe d'organe et DACM) qui doivent être adaptées en fonction de la gravité de l'insuffisance cardiaque, de son étiologie, du patient et du contexte<sup>16</sup>.

Les DACM sont indiqués dans les situations suivantes :

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

Plusieurs points doivent être pris en considération dans le choix du DACM :

- la durée de l'assistance, la présomption de transplantation à plus ou moins court terme et la morphologie du patient,
- la possibilité de retour à domicile (chez les patients pour lesquels il est envisageable, les dispositifs intra-corporels sont à privilégier),
- le caractère mono ou bi-ventriculaire de la défaillance.

Une fois le DACM implanté, 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 DACM. Une faible proportion récupère 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.

<sup>16</sup> 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

*La Commission trouve un intérêt thérapeutique à l'assistance circulatoire mécanique, dans les insuffisances cardiaques menaçant le pronostic vital, et en l'absence d'alternative thérapeutique.*

### **04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT**

**La Commission estime que le rapport effet thérapeutique/effets indésirables du DACM HEARTMATE II V2 est favorable à son utilisation dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, pour des patients dont le pronostic vital est menacé.**

## **04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE**

### **04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE**

Qu'elle soit aiguë ou chronique évoluée, l'insuffisance cardiaque est une pathologie grave et invalidante, engageant le pronostic vital.

### **04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE**

Les multiples appellations de l'insuffisance cardiaque (aiguë ou chronique, gauche ou droite, congestive ou non congestive, systolique ou diastolique), associées à l'absence de critères diagnostiques clairs rendent difficile l'obtention de données épidémiologiques précises<sup>17</sup>.

La prévalence de l'insuffisance cardiaque s'est accrue durant les deux dernières décennies. Elle devrait continuer à augmenter en raison de l'allongement de la durée de vie des patients ayant une pathologie coronaire et du vieillissement de la population<sup>18</sup>.

Des registres Américains et Européen publiés entre 2001 et 2005 fournissent des données concernant l'incidence de l'insuffisance cardiaque. Cette dernière est comprise entre 2,4 et 4,4/1 000 chez les hommes et entre 1,7 et 4,2/1 000 chez les femmes<sup>19</sup>.

En France, l'étude EPICAL publiée en 1998 a décrit l'épidémiologie des patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque en région Lorraine. A partir des 499 patients inclus dans l'étude, l'incidence annuelle de l'insuffisance cardiaque avancée a été estimée à 225 cas par million d'habitants, cette incidence augmentant avec l'âge des patients<sup>20</sup>.

### **04.2.3. IMPACT**

En 2012, 830 candidats étaient inscrits sur liste d'attente pour greffe cardiaque. Près de 50 % des besoins en greffons ont été couverts.

Cette insuffisance d'organes est à l'origine d'une durée d'attente médiane de 3,2 mois (sur la période 2010-2011), susceptible d'entraîner une dégradation de l'état clinique des patients et donc une transplantation en urgence, voire leur décès. En 2012, sur les patients candidats à la greffe cardiaque, 63 (7%) sont décédés en liste d'attente<sup>21</sup>.

Le dispositif HEARTMATE II V2 répond à un besoin thérapeutique couvert, d'autres dispositifs d'assistance circulatoire mécanique mono-ventriculaire gauche sont inscrits sur la LPPR.

<sup>17</sup> Clegg AJ, Scott DA, Loveman E, Colquitt J, Hutchinson J, Royle P, et al. The clinical and cost-effectiveness of left ventricular assist devices for end-stage heart failure: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2005; 9(45)

<sup>18</sup> CEDIT. Dispositifs d'assistance cardiaque mécanique. Paris: AP-HP; 2007

<sup>19</sup> Mebazzaa A, Payen D. L'insuffisance cardiaque aiguë. Paris: Springer; 2006

<sup>20</sup> Zannad F, Briancon S, Juilliere Y, Mertes PM, Villemot JP, Alla F, et al. Incidence, clinical and etiologic features, and outcomes of advanced chronic heart failure: the EPICAL Study. J Am Coll Cardiol 1999;33(3):734-42

<sup>21</sup> Agence de la biomédecine. Rapport annuel bilan des activités de l'agence de la biomédecine 2012. Saint-Denis-La-Plaine

#### 04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

En l'absence d'alternative disponible pour ces malades et compte tenu de la gravité de la pathologie la Commission considère que l'ACM a un intérêt en santé publique.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu est suffisant pour le renouvellement d'inscription de HEARTMATE II V2 sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes, lorsque la surface corporelle du patient est  $\geq 1,2 \text{ m}^2$  :

- Indication en situation aiguë : défaillance aiguë mono ou bi-ventriculaire 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 électorale : insuffisance cardiaque chronique évoluée avec défaillance mono ou bi-ventriculaire, lorsque la vie est menacée malgré un traitement optimal, et au terme d'une concertation pluridisciplinaire.

Les contre-indications au dispositif HEARTMATE II V2 sont :

- dysfonction pulmonaire sévère, hypertension artérielle pulmonaire fixée ;
- insuffisance hépatique sévère (cirrhose, hypertension portale, ...) ;
- troubles majeurs de la crase sanguine ;
- hémorragie incontrôlée ;
- syndrome septique et inflammatoire systémique non contrôlé ;
- lésions irréversibles documentées du système nerveux central, accident vasculaire cérébral récent ;
- cachexie ;
- maladie systémique avec atteinte de plusieurs organes ;
- désordres psychiatriques mettant en péril l'observance du traitement, manque de coopération ;
- affection de mauvais pronostic lorsque l'espérance de vie est inférieure à 2 ans ;
- rupture septale non traitée ;
- surface corporelle  $< 1,2 \text{ m}^2$ .

Pour les patients d'âge supérieur ou égal à 70 ans, une évaluation approfondie à la recherche des co-morbidités et autres facteurs de risque incluant une évaluation gériatrique doit être effectuée. La décision d'implantation doit être réalisée au terme d'une concertation pluridisciplinaire afin de sélectionner les seuls patients pouvant en attendre un bénéfice suffisant. La participation d'un gériatre est plus particulièrement recommandée pour les patients de plus de 70 ans.

## 05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

### 05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Le fabricant s'engage à satisfaire aux spécifications techniques minimales concernant la compatibilité, les prestations et la maintenance associées au dispositif (hotline, service de dépannage, double des pièces indispensables, formation du personnel...). Ces exigences sont détaillées dans le rapport d'évaluation de l'assistance circulatoire mécanique de la HAS (janvier 2008).

La durée de vie des patients sous assistance circulatoire étant amenée à augmenter, les experts soulignent la nécessité de prévoir la prise en charge de batteries au-delà de 1 an. Cela pourrait être fait par des circuits directs patient-fabricant ou indirects *via* un fournisseur ou un prestataire, mais sans passer par le centre implanteur.

## **05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION**

Aucune n'est particulière au dispositif HEARTMATE II V2.

### Moyens nécessaires :

En plus de tous les moyens requis pour la pratique d'une activité de chirurgie cardiaque, l'activité d'ACM nécessite :

- une unité de traitement de l'insuffisance cardiaque avec au moins 2 cardiologues formés à l'ACM ;
- une équipe chirurgicale formée à cette activité : 2 chirurgiens cardiaques, 2 anesthésistes réanimateurs, 2 perfusionnistes et 1 équipe paramédicale ;
- un comité pluridisciplinaire (cardiologues, chirurgiens cardiaques, anesthésistes réanimateurs, perfusionnistes, psychologue) dédié à l'ACM et à la greffe cardiaque doit être mis en place afin de discuter l'indication ;
- que plusieurs DACM soient disponibles dans le centre, dont 1 au moins adapté aux petites surfaces corporelles ;
- que le centre assure la continuité des soins (7j/7 et 24h/24) à toutes les phases de traitement : chirurgie, réanimation, hospitalisation, suivi.

### Formation :

L'équipe médico-chirurgicale (cardiologues, chirurgiens cardiaques, anesthésistes, réanimateurs, perfusionnistes, équipe paramédicale) doit acquérir (ou avoir acquis) et maintenir la connaissance nécessaire à cette activité.

Pour cela, une formation spécifique est indispensable.

La formation initiale comportera le diplôme universitaire ou le diplôme inter-universitaire d'assistance circulatoire ou une autre formation universitaire donnant une connaissance théorique sur : les indications de l'ACM, ses contre-indications, le choix du dispositif, les complications, les réglages, le suivi, les traitements associés... Des équivalences pourront être délivrées par la société savante ou l'université.

Une formation en laboratoire par les fabricants sur les dispositifs de la firme implantés par le centre est aussi nécessaire. Elle doit être effectuée à l'hôpital ou à l'université.

De plus, une formation pratique à la technique doit être effectuée pour les nouvelles équipes par compagnonnage dans un centre agréé pour tous les acteurs : anesthésistes, réanimateurs, chirurgiens, perfusionnistes et équipe paramédicale.

### Suivi de la technique :

Un suivi national prospectif et exhaustif de toutes les implantations de DACM est nécessaire et la participation des centres à ce protocole doit être obligatoire.

### Retour à domicile des patients :

Le retour à domicile doit être accompagné par l'équipe hospitalière. Celle-ci doit prendre contact et informer l'entourage du patient (social et médical). La Commission recommande la mise en œuvre d'un travail spécifique sur le retour à domicile des patients.

***La Commission recommande que l'ACM soit pratiquée uniquement dans des centres satisfaisant les critères ci-dessus de moyens, de compétences et d'organisation.***

***Afin de couvrir le besoin en ACM, elle recommande 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.

Les autorisations de centres et les besoins à couvrir seront réévalués dans 3 ans.

En fonction de l'évolution des besoins et de leur couverture, il pourra être nécessaire d'autoriser des équipes volontaires n'effectuant pas de transplantation cardiaque. Elles devront mettre en place une convention écrite avec un établissement la pratiquant afin de discuter ensemble l'indication.

#### Conditionnement

Le fabricant doit fournir :

- un kit d'implantation comprenant tout le matériel nécessaire à la mise en place du dispositif incluant les pièces de secours ;
- un kit d'équipement permettant l'autonomisation du patient pendant 1 an à dater de l'implantation (batteries, chargeur, câbles...) ;
- toutes les pièces détachées, notamment les batteries qui devront pouvoir être remboursées séparément.

## **06** AMELIORATION DU SERVICE RENDU

---

### **06.1.** COMPARETEURS RETENUS

D'autres dispositifs d'assistance circulatoire mécanique à flux continu sont inscrits sur la LPPR dans des indications identiques à celles retenues pour le DACM HEARTMATE II V2. Les compareteurs retenus sont donc ces DACM à flux continu.

### **06.2.** NIVEAU D'ASR

Aucune étude n'a comparé les DACM à flux continu entre eux. Les données disponibles en pratique Nord-américaine montrent un profil d'efficacité/sécurité équivalent aux autres DACM.

**La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service rendu (ASR V) du DACM HEARTMATE II V2 par rapport aux autres DACM à flux continu inscrit sur la LPPR.**

## **07** CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

---

### **07.1.** CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

La Commission insiste sur la nécessité de disposer de données en population française à l'occasion du renouvellement.

L'entreprise devra fournir les résultats de l'étude post-inscription mise en place et devant permettre le suivi de toutes les implantations réalisées dans les établissements de santé autorisés. Elle devra impérativement fournir :

- le nombre d'implantations ;
- les caractéristiques de l'ensemble des patients implantés ;
- les résultats obtenus :

- taux de survie ;
- pourcentage de malades transplantés, sevrés ou toujours sous assistance ;
- durée de l'assistance ;
- données sur le retour à domicile ;
- défaillances mécaniques
- complications hémorragiques ; thromboemboliques ; infectieuses (en distinguant les complications directement liées au dispositif de celles qui ne le sont pas)

L'évaluation de ce suivi pourra aboutir à la recommandation par la CNEDiMITS du maintien ou de la suppression de la prise en charge du dispositif d'assistance circulatoire concerné.

## 07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

3 ans

## 08 POPULATION CIBLE

---

### Population rejointe :

Sur l'année 2013, les données de l'ATIH indiquent 110 implantations du dispositif HEARTMATE II V2 en France<sup>22</sup>.

En 2013, le nombre d'actes EQLA007, EQLA008 recensés dans le secteur public et privé est de 159 (données PMSI)<sup>23</sup>. Ces actes concernent toutes les ACM intracorporelle dont HEARTMATE II V2 fait partie.

### Population cible :

En France, les données épidémiologiques dont on dispose sont régionales (enquêtes des observatoires régionaux de santé, des réseaux sentinelles et de l'assurance maladie). Elles ne permettent pas de connaître l'incidence de l'insuffisance cardiaque.

Les taux d'incidence annuel de cette pathologie provenant de registres étrangers sont estimés entre 1,7 et 4,4 pour 1000 habitants<sup>19</sup>.

En appliquant ces taux à la population française de 2013<sup>24</sup>, le nombre de nouveaux cas serait compris entre 111 000 et 290 000. Il est difficile d'identifier la proportion de sujets susceptibles d'être implantés avec un DACM. D'après les experts, les DACM ne sont indiqués que chez les sujets de moins de 70 ans. Sachant qu'un tiers des sujets atteints d'insuffisance cardiaque ont moins de 70 ans<sup>25</sup>, l'estimation du nombre de nouveaux cas par an de moins de 70 ans serait comprise entre 37 000 et 97 000.

Les données épidémiologiques françaises révèlent que l'insuffisance cardiaque est souvent enregistrée à un stade avancé de l'évolution de la maladie sans plus de précision<sup>19</sup>. Aux Etats-Unis, les données permettant d'identifier la proportion de sujets susceptibles d'être implantés sont plus précises. Les dernière recommandations Américaine (ACCF/AHA) rapportent que 5,1 millions d'américains ont une insuffisance cardiaque<sup>26</sup>. Environ 100 000

<sup>22</sup> ATIH – Tableau des molécules onéreuses et dispositifs médicaux implantables de la liste en sus. [[consulté le 03.12.14](#)]

<sup>23</sup> ATIH – Statistiques - Utilisation des codes diagnostics principaux ou actes classants dans les bases [[consulté le 03.12.14](#)]

<sup>24</sup> Insee – Evolution de la population jusqu'en 2014. [[consulté le 03.12.14](#)]

<sup>25</sup> DGS, INSERM, Abenhaim L, Le Gales C. Analyse des connaissances disponibles sur des problèmes de santé sélectionnés, leurs déterminants, et les stratégies de santé publique. Définition d'objectifs. Rapport du GTNDO. Paris : DGS;2003

<sup>26</sup> Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College

auraient une insuffisance cardiaque en phase terminale réfractaire aux thérapies standards sans précision de l'âge<sup>27</sup>.

Ainsi d'après les données 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, l'estimation du nombre de nouveaux patients susceptibles d'être implantés d'un DACM est comprise entre 750 et 1 950 cas par an.

L'élargissement des indications du HEARTMATE II V2 aux patients de surface corporelle comprise entre 1,2 et 1,5 m<sup>2</sup> et aux patients de plus de 70 ans ne modifie pas l'estimation de la population cible. A titre indicatif, les experts estiment à une dizaine par an, le nombre de patient de plus de 70 ans susceptible de bénéficier de l'implantation d'un HEARTMATE II V2 en assistance définitive.

***La population cible des DACM est comprise entre 800 et 2 000 patients par an.***

La part du HEARTMATE II V2 ne peut être spécifiée.

---

of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013 15;62:e147-239

<sup>27</sup> Milano CA, Lodge AJ, Blue LJ, Smith PK, Felker GM, Hernandez AF, et al. Implantable left ventricular assist devices: new hope for patients with end-stage heart failure. N C Med J 2006;67(2):110-5