



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES
TECHNOLOGIES DE SANTE

AVIS DE LA COMMISSION

26 octobre 2010

CONCLUSIONS	
Nom :	HEARTWARE , dispositif d'assistance circulatoire mécanique (DACM) à débit continu (non pulsatile) électrique intracorporel mono-ventriculaire gauche
Modèle	1 modèle disponible
Fabricant :	HEARTWARE International Inc. (Etats Unis)
Demandeur :	HEARTWARE International Inc. (Etats Unis)
Données disponibles :	<u>Données pour l'ensemble des dispositifs d'assistance circulatoire mécanique</u> Un rapport de la HAS de 2008 a fourni une revue de la littérature réalisée sur la période 1997 - 2007 afin d'évaluer la technologie d'assistance circulatoire mécanique (ACM), hors dispositifs légers. Les données retenues dans cette revue concernent environ 6 000 patients implantés sur une période de 10 ans. Leur analyse montre que le rapport efficacité/risques de l'ACM est favorable à son utilisation dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, pour des patients dont le pronostic vital est menacé. Les données fournies dans ce rapport permettent d'établir l'intérêt thérapeutique de la technique d'ACM. <u>Données spécifiques au dispositif HEARTWARE</u> Plusieurs études ont été fournies au dossier. Seule une étude satisfaisant aux critères de sélection des études définis par la Commission a pu être retenue. Le rapport clinique de cette étude spécifique à HEARTWARE a été fourni. Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, en ouvert portant sur 50 patients implantés avec HEARTWARE, menée de mars 2006 à juin 2009. Les objectifs de l'étude étaient de montrer l'efficacité et la sécurité du dispositif chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque avancée, éligibles à la transplantation cardiaque et en attente de transplantation. Le taux de survie globale après implantation était de 90% à 180 jours. Quarante sept patients ont pu retourner à domicile sous ACM. <u>Données de matériovigilance</u> Le dispositif HEARTWARE est commercialisé en France (2 implantations à ce jour) et à l'étranger. Six remplacements de pompe et 1 remplacement de contrôleur ont été signalés sur 2009 et 2010.
Service Attendu (SA) :	Suffisant en raison : - de l'intérêt thérapeutique chez les patients insuffisants cardiaques avec défaillance mono ou bi-ventriculaire dont le pronostic vital est menacé, - de l'intérêt de santé publique en raison du caractère de gravité de l'insuffisance cardiaque évoluée.
Indications :	Le DACM HEARTWARE 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 dispositif HEARTWARE sont :

- dysfonction pulmonaire sévère, hypertension artérielle pulmonaire fixée ;
- insuffisance hépatique sévère (cirrhose, hypertension portale, etc.) ;
- 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 ;
- âge ≥ 70 ans ;
- rupture septale non traitée.

Eléments

conditionnant le SA :

- **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.

Amélioration du SA : ***HEARTWARE partage l'amélioration du service attendu de niveau I attribuée aux autres DACM évalués.***

Type d'inscription : ***Nom de marque***

Durée d'inscription : ***3 ans***

Conditions du renouvellement :	L'entreprise devra s'engager à participer à un protocole de suivi de toutes les implantations réalisées dans les établissements de santé autorisés. Les objectifs sont de connaître en conditions normales d'utilisation, – 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 (en distinguant si possible les complications directement liées au dispositif de celles qui ne le sont pas) : hémorragiques ; thromboemboliques ; infectieuses.
Population cible :	La population cible est estimée à 600 à 1800 par an. La population rejointe actuelle est de 100 à 150 patients par an.

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

■ Modèles et références

Le dispositif HEARTWARE est constitué des composants référencés suivants :

Références	Nom du composant	Quantité
Composants implantables et outils chirurgicaux		
1102	Pompe HVAD TM	1
1125	Tube de dacron en polyester imprégnée de gel 10 mm	1
1151	Accessoires pompe HVAD TM : un capuchon de canule, un anneau de suture, un dispositif anti-pli	1
100	Câble d'extension de l'arbre d'entraînement	1
1175	Couvercle de câble	1
1310	Outils chirurgicaux : une poignée et une tige du dispositif de tunnelisation, un outil d'excision, un capuchon de câble, tournevis hexagonal, une clé de serrage d'anneau de suture.	1
Composants externes / Périphériques		
1401-DE	Contrôleur/unité de contrôle	2
1435	Adaptateur courant continu de contrôleur	1
1450	Adaptateur d'alarme	1
1475	Pack du patient/Sacoche du transport	1
5020	Batteries (1 boîte de 4 batteries)	1
1600-DE	Chargeur de batteries	2
1560	Mémoire Flash USB	1

■ Conditionnement

Les composants implantables du dispositif HEARTWARE sont fournis stériles à l'oxyde d'éthylène ou à la vapeur, conditionnés indépendamment dans des coques et enveloppes à double emballage de stérilisation hermétiquement scellées.

La livraison est effectuée dans des cartons de ventes en polyuréthane ou en polyéthylène.

■ Applications

La demande d'inscription concerne les indications d'utilisation des dispositifs d'assistance circulatoire mécanique telles que définies par la Commission, soit :

- en situation aiguë : défaillance aiguë mono ou bi-ventriculaire chez l'insuffisant cardiaque, non contrôlée par un traitement médical 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.

Historique du remboursement

Il s'agit d'une première demande d'inscription du dispositif HEARTWARE.

Quatre autres DACM sont inscrits à la LPPR avec des indications et des modalités de prescription et d'utilisation identiques.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

DMIA, notification par BSI Product services (n°0086), Royaume Uni.

■ Description

HEARTWARE est un DACM à débit continu (non pulsatile) électrique intracorporel mono-ventriculaire gauche. Il est constitué d'une pompe à sang, d'une unité de contrôle, d'une double alimentation électrique et d'un moniteur.

La pompe rotative centrifuge est implantée dans la cavité péricardique par canulation de l'aorte ascendante depuis l'apex du ventricule gauche. La pompe comprend un conduit d'entrée et est raccordée à une greffe imprégnée de gel de 10 mm avec dispositif anti-pli. La pompe non abrasive a un volume de refoulement de 50 mL et pèse 140 g. Elle inclut une pièce mobile (impulseur) faisant circuler le sang et créant un débit allant jusqu'à 10 L/min. Le rotor est suspendu par lévitation hydrodynamique passive sans axe de frottement.

L'unité de contrôle de HEARTWARE, est portée par le patient à la ceinture ou le cas échéant dans une sacoche de transport. Elle contrôle et régule le fonctionnement de la pompe à sang. L'arbre d'entraînement percutané est relié au contrôleur, ce dernier devant toujours être relié à deux sources d'alimentation.

Double sources d'alimentation :

Soit deux batteries aux ions de lithium, soit une batterie et une alimentation électrique (courant continu ou alternatif).

Le chargeur de batterie permet de recharger jusqu'à 4 batteries à la fois. Une fois chargées ces dernières peuvent alimenter la pompe pendant environ 4 à 6 heures

Un moniteur de type tablet PC à écran tactile peut être raccordé au contrôleur. Il reçoit en permanence des informations sur la pompe à sang qu'il affiche en temps réel ou sous forme d'historique.

■ Fonctions assurées

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, jusqu'à la transplantation cardiaque, ou sur du long terme en cas d'impossibilité de transplanter.

■ Acte ou prestation associée

Les actes de pose d'une assistance circulatoire mécanique mono-ventriculaire interne, par thoracotomie avec ou sans circulation extra-corporelle (Codes : EQLA007, EQLA008) d'implantation correspondants sont décrits à la classification commune des actes médicaux (CCAM) mais ne sont pas pris en charge par l'assurance maladie. La HAS a évalué en 2007 ces actes en vue de leur prise en charge. Elle a conclu à un Service Attendu (SA) suffisant et une Amélioration du Service Attendu élevée et émis un avis favorable au remboursement de ces actes.

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

1.1.1 Analyse des données pour l'ensemble de la technologie

Une évaluation de la technologie d'ACM (hors dispositif léger) basée sur une revue de la littérature réalisée sur la période 1997 - 2007 a fait l'objet d'un rapport de la HAS en 2008¹.

Les données analysées fournissent une revue exhaustive de la littérature concernant environ 6000 patients sur 10 ans. Les résultats sont difficiles à interpréter en raison d'une forte variabilité inter et intra études. Cette dernière s'explique par :

- les nombreux biais retrouvés dans les études (notamment le biais de sélection),
- la variabilité inter centres (la plupart des études sont des expériences de centres impliquant des durées de suivi de prise en charge des patients différentes),
- la difficulté de définir des groupes de patients homogènes (critères d'inclusion et/ou caractéristiques des populations d'études parfois mal renseignés).

Les données ayant une méthodologie satisfaisante et des résultats facilement interprétables proviennent de deux registres (MCSD² et INTERMACS³) et de l'essai thérapeutique randomisé contrôlé REMATCH⁴. Les registres fournissent un échantillon représentatif de 811 malades appartenant à la population des patients sous ACM. L'essai REMATCH mené en intention de thérapie définitive fournit un petit échantillon de patients en insuffisance cardiaque chronique non éligibles à la transplantation.

En termes d'efficacité, les résultats sont concordants entre les registres et REMATCH. Ils mettent en évidence une amélioration significative à 1 an de 50% de la survie globale et de la survie jusqu'à transplantation ou explantation. Les taux de transplantés et d'explantés (pour récupération myocardique) sont de 30% et de 3% à 6 mois.

Les principales complications sont :

- infectieuses (29 à 32% des patients, taux d'incidence de 79 pour 100 Patients-Années (PA)),
- 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 (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%.

Les résultats observés dans l'étude REMATCH⁶ et dans les registres MCSD⁴ et INTERMACS⁵ confirment les conclusions des évaluations technologiques antérieures sur le sujet^{5, 6, 7, 8}.

L'ACM est une technologie dont le rapport efficacité/risques est favorable à son utilisation dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, pour des patients dont le pronostic vital est menacé.

¹ HAS. Evaluation de l'assistance circulatoire mécanique, hors dispositifs légers. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2008 < http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_659032/evaluation-de-lassistance-circulatoire-mecanique-hors-dispositifs-legers > consulté le 18.10.10

² Deng MC, Edwards LB, Hertz MI, Rowe AW, Keck BM, Kormos R, et al. Mechanical circulatory support device database of the International Society for Heart and Lung Transplantation: third annual report :2005. J Heart Lung Transplant 2005;24(9):1182-7

³ Young JB, Naftel D. The role of INTERMACS in facilitating device development. Interagency registry for mechanically assisted circulatory support. <http://www.uab.edu/ctsresearch/intermacs/presentations.htm> [consulté le 10-9-2007]

⁴ Park SJ, Tector A, Piccioni W, Raines E, Gelijns A, Moskowitz A, et al. Left ventricular assist devices as destination therapy: a new look at survival. J Thorac Cardiovasc Surg 2005;129(1):9-17

⁵ Sharples L, Buxton M, Caine N, Cafferty F, Demiris N, Dyer M, et al. Evaluation of the ventricular assist device programme in the UK. Health Technol Assess 2006;10(48)

⁶ Medical Advisory Secretariat. Left ventricular assist devices. Toronto (ON): Ministry of Health and Long-Term Care; 2004

⁷ ANAES. Evaluation de l'assistance ventriculaire en attente ou en alternance à la transplantation cardiaque. Paris: ANAES; 2001

⁸ NICE. Short-term circulatory support with left ventricular assist devices as a bridge to cardiac transplantation or recovery. Interventional procedure guidance 177. London: NICE; 2006

1.1.2 Analyse des données spécifiques au dispositif HEARTWARE

Plusieurs études ont été fournies : 1 étude pré-clinique, 1 étude prospective sur 23 patients, 3 études de cas, 1 étude rétrospective sur 28 patients. Celles-ci n'ont pas été retenues car elles ne satisfaisaient pas aux critères de sélection des études définis par la Commission.

Seule une étude spécifique à HEARTWARE fournie a été retenue.

Il s'agit d'une étude multicentrique, prospective, non randomisée menée dans 5 centres, répartis en Europe (Allemagne, Autriche et Royaume-Uni) et en Australie, de mars 2006 à juin 2009. Pour être inclus, les patients devaient être atteints d'insuffisance cardiaque avancée, être candidats à la transplantation cardiaque ou éligibles à la transplantation comme définis par l'équipe multidisciplinaire de transplantation cardiaque et répondre aux critères de la liste United Network of Organ Sharing (UNOS) de stade 1A ou 1B.

Les objectifs de l'étude étaient de montrer l'efficacité et la sécurité du dispositif HEARTWARE chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque avancée, éligible à la transplantation cardiaque et en attente de transplantation.

Le critère de jugement principal était l'efficacité du DACM. Cette efficacité a été mesurée par le taux de survie des patients jusqu'à transplantation cardiaque ou jusqu'à récupération de la fonction cardiaque ou les patients toujours implantés avec le DACM jusqu'à 180 jours. Un suivi sur le long terme à 12 puis 18 mois était prévu.

Les caractéristiques des patients, les données d'efficacité et de sécurité décrites dans le rapport d'étude sont notées dans les tableaux 1, 2 et 3.

Tableau 1. Caractéristiques des patients inclus.

N	Age moyen (années)	Surface corporelle moyenne (m ²)	Sexe, Male (%)	Index cardiaque (L/min/m ²)	Fraction d'éjection du ventricule gauche (%)	Profils INTERMACS		
						Profil 2 (%)	Profil 3 (%)	Profil 4 (%)
50	48,5 [20-75]	1,9 [1,4-2,6]	86	1,94 (±0,54)	18,7 (±5,9)	22	70	8

Tableau 2. Données d'efficacité (données au 22 Novembre 2009)

N	Taux de survie globale* (%)	TRANSPLANTES (%)	EXPLANTES (%)	Toujours IMPLANTES (%)	DECES (%)	Retour à domicile sous ACM (%)
50	180 jours : 90 18 mois** : 85	32 40	6 8	52 36	10 16	94

(%) : pourcentage de patients ; * Taux de survie calculé par la méthode de Kaplan Meier ; ** Estimation

Le taux de survie globale après implantation était de 90% à 180 jours.

Quarante sept patients ont pu retourner à domicile sous assistance circulatoire mécanique. La durée cumulée du temps passé à domicile était de 42,6 patient-années.

Tableau 3. Données de sécurité (données au 22 Novembre 2009)

N	Infections	Hémorragies	Événements neurologiques	Défaillances mécaniques du DACM
50	Non liées au dispositif : 14 ^{PA} Liées au dispositif : 20 ^{PA} Sepsis : 10 ^{PA}	Réopérations : 23 ^{PA} Transfusions ≥ 2 unités : 4 ^{PA} Hospitalisations : 6 ^{PA}	AVC ischémiques : 4 ^{PA} AVC hémorragiques : 8 ^{PA} AIT : 6 ^{PA}	Thrombus lié à une dysfonction : 4 ^{PA} Coagulation possible au niveau du ventricule gauche : 8 ^{PA} Occlusion du flux d'entrée : 2 ^{PA}

^{PA} : incidence des événements indésirables pour 100 patients-années

AVC : Accident vasculaire cérébral

AIT : Accident ischémique transitoire

Près de la moitié des événements indésirables (49%) sont survenus au cours des 30 premiers jours post-opératoires. Les événements les plus fréquents ont été les infections et les hémorragies.

Infections

Sept épisodes infectieux locaux non-liés au dispositif sont survenus chez 7 patients (pneumonies, infections des voies urinaires, infections de plaies superficielles).

Dix épisodes infectieux locaux, liés au dispositif sont survenus chez 9 patients (infections localisées au niveau du point de sortie cutané du câble). Aucun de ces épisodes n'est survenu dans les 30 premiers jours.

Le sepsis a été la cause directe de 3 décès de 5 patients atteints.

Hémorragies

Seize épisodes hémorragiques sont survenus chez 12 patients.

Dix de ces patients ont nécessité une intervention chirurgicale :

- pour 5 patients, au cours des premières 48 heures post-implantation,
- pour 3 patients, respectivement à 4,14 et 24 jours post-opératoires,
- pour 2 patients, à domicile, respectivement à 73 et 103 jours post-opératoires.

Deux patients ont reçu au moins 2 unités de sang transfusé et 3 ont été réadmis à l'hôpital pour hémorragie mais n'ont subi ni ré-opération, ni transfusion.

Défaillance du DACM

Sept dispositifs ont été explantés :

- 4 pour cause de coagulation possible au niveau du ventricule gauche ;
- 2 pour cause de thrombus dans la pompe. Ces thrombus ont été rapportés comme liés à une erreur dans la fabrication du rotor de la pompe. L'anomalie responsable a pu être identifiée et corrigée avant l'obtention du marquage CE ;
- 1 pour cause d'occlusion du flux d'entrée.

1.1.3 Données de matériovigilance

Le dispositif HEARTWARE est commercialisé en France (2 implantations à ce jour) et à l'étranger. Six remplacements de pompe et 1 remplacement de contrôleur ont été signalés sur 2009 et 2010.

Aucun incident grave n'a été recensé, cependant la société HeartWare a notifié à l'Afssaps (27 avril 2010) un problème sonore dans une gamme de contrôleurs qui a été retirée du marché.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge de l'insuffisance cardiaque fait appel à des mesures thérapeutiques (traitement pharmacologique, chirurgie, traitements électriques, DACM et greffe d'organe) qui doivent être adaptés en fonction de la gravité de l'insuffisance cardiaque, de son étiologie, du patient et du contexte⁹.

Les DACM sont indiqués 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.

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.

⁹ 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

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.

Au vu des données fournies, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à l'assistance circulatoire mécanique, dans les insuffisances cardiaques menaçant le pronostic vital, et en l'absence d'alternative thérapeutique.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

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

2.2 Epidémiologie 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 précises¹⁰.

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 population¹¹.

Des registres Américains et Européen publiés entre 2001 et 2005 fournissent des données précises concernant l'incidence de l'insuffisance cardiaque. Cette dernière est comprise entre 2,4 et 4,4/1000 chez les hommes et entre 1,7 et 4,2/1000 chez les femmes¹².

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 patients¹³.

2.3 Impact

En 2009, 785 candidats ont été inscrits sur liste d'attente pour greffe cardiaque. 46% des besoins en greffons ont été couverts.

Cette pénurie d'organes est à l'origine d'un délai médian d'attente de 3,5 mois (sur la période 2007-2009), susceptible d'entraîner une dégradation de l'état clinique des patients et donc une transplantation en urgence, voire leur décès. En 2009, sur les 785 patients candidats à la greffe cardiaque, 68 (8,6%) sont décédés en liste d'attente¹⁴.

Les données médico-économiques retrouvées mettent en évidence un rapport coût efficacité défavorable pour l'ACM, mais qui doit être mis en balance avec le contexte de pénurie de greffons actuel, et les questions éthiques que cela soulève¹.

Dans ce contexte, le dispositif HEARTWARE répond à un besoin thérapeutique non couvert.

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

¹⁰ 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)

¹¹ CEDIT. Dispositifs d'assistance cardiaque mécanique. Paris: AP-HP; 2007

¹² Mebazza A, Payen D. L'insuffisance cardiaque aiguë. Paris: Springer; 2006

¹³ 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

¹⁴ Agence de la biomédecine. Rapport annuel bilan des activités de l'agence de la biomédecine. Saint-Denis: Agence de la biomédecine; 2008

Le dispositif HEARTWARE 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 dispositif HEARTWARE sont^{15, 16} :

- dysfonction pulmonaire sévère, hypertension artérielle pulmonaire fixée ;
- insuffisance hépatique sévère (cirrhose, hypertension portale, etc.) ;
- 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 ;
- âge ≥ 70 ans ;
- rupture septale non traitée.

Au total, la Commission considère que le service attendu du dispositif d'assistance circulatoire mécanique HEARTWARE est suffisant pour l'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L165-1 du code de la sécurité sociale dans les indications retenues.

Éléments conditionnant le Service Attendu

■ Spécifications 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.

■ Modalités d'utilisation et de prescription

Aucune n'est particulière au dispositif HEARTWARE.

Moyens nécessaires :

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

¹⁵ Gronda E, Bourge RC, Costanzo MR, Deng M, Mancini D, Martinelli L et al. Heart rhythm considerations in heart transplant candidates and considerations for ventricular assist devices: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates-2006. J Heart Lung Transplant 2006;25(9):1043-56

¹⁶ European Society of Cardiology, Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: full text (update 2005). <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/guidelines-CHF-FT.pdf>

- 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.

Amélioration du Service Attendu

Le dispositif HEARTWARE partage l'amélioration du service attendu de niveau I attribuée aux autres DACM évalués.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

L'entreprise devra s'engager à participer à un protocole de suivi de toutes les implantations réalisées dans les établissements de santé autorisés.

Il s'agirait d'un suivi prospectif et exhaustif de toutes les implantations d'ACM.

Les objectifs sont de connaître en conditions normales d'utilisation :

- 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 (en distinguant si possible les complications directement liées au dispositif de celles qui ne le sont pas) : hémorragiques ; thromboemboliques ; infectieuses.

Durée d'inscription proposée : 3 ans

Population cible

Population rejointe :

D'après les données communiquées par la Société française de chirurgie cardiaque, l'activité en France en 2007 est de l'ordre de 100 à 150 implantations par an, tous types de DACM confondus. En 2009, le nombre d'actes EQLA007, EQLA008 recensés dans le secteur public et privé est de 50 (données PMSI). Ces actes concernent toutes les ACM intracorporelles mono-ventriculaires dont le HEARTWARE 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 annuelle de cette pathologie provenant de registres étrangers sont estimés entre 1,7 et 4,4 pour 1000 habitants¹⁴.

En appliquant ces taux à la population française de 2006, le nombre de nouveaux cas serait compris entre 100 000 et 270 000. Il est difficile d'identifier la proportion de sujets susceptibles d'être implantés d'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 ans¹, l'estimation du nombre de nouveaux cas par an de moins de 70 ans serait comprise entre 30 000 et 90 000.

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 précision¹⁹. Aux Etats-Unis, les données permettant d'identifier la proportion de sujets susceptibles d'être implantés sont plus précises. L'étude de Milano en 2006 rapporte que 5 millions d'américains ont une insuffisance cardiaque. Environ 100 000 auraient une insuffisance cardiaque en phase terminale réfractaire aux thérapies standards sans précision de l'âge².

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 600 et 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, du vieillissement de la population, de l'augmentation des insuffisances 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).

La population cible des DACM est comprise entre 600 et 1 800 cas par an.

La part du HEARTWARE ne peut être spécifiée.

¹ 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

² 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