



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

AVIS DE LA COMMISSION

07 décembre 2010

CONCLUSIONS	
Nom :	CARDIOWEST , dispositif d'assistance circulatoire mécanique (DACM) pneumatique intracorporel orthotopique bi-ventriculaire
Modèle	1 modèle disponible
Fabricant :	SYNCARDIA SYSTEM Inc. (Etats Unis)
Demandeur :	IST CARDIOLOGY (France)
Données disponibles :	Etudes : 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. 3 études spécifiques concernant le CARDIOWEST menées chez des patients en attente de transplantation ont été retenues. L'étude avec le plus long grand nombre d'implantation de CARDIOWEST a inclus 81 patients avec une durée d'assistance cumulée de 17,6 patients-années. Les résultats intermédiaires de l'étude post marketing demandée par la FDA ont été analysés par la Commission. Ils ne sont pas communiqués dans cet avis en raison de leur caractère confidentiel. Les résultats portant sur le CARDIOWEST sont comparables à ceux de l'ensemble des dispositifs d'ACM, analysés pour l'évaluation de la technique d'ACM en 2008.
Service Attendu (SA) :	Suffisant en raison : - de l'intérêt thérapeutique chez les patients insuffisants cardiaques avec défaillance 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 :	- Indication en situation aigue : défaillance cardiaque aigue bi ventriculaire, non réversible non contrôlée par un traitement optimal, en l'absence d'alternative thérapeutique conventionnelle ; - Indication élective : insuffisance cardiaque chronique évoluée avec défaillance bi ventriculaire non réversible lorsque le pronostic vital est engagé malgré un traitement optimal, et au terme d'une concertation pluridisciplinaire. Les patients doivent avoir un espace suffisant à la place des ventricules naturels dans la cavité thoracique (cela concerne les patients ayant une surface corporelle $\geq 1,7m^2$, ou une distance entre le sternum et le 10^{ème} corps vertébral, mesurée par tomодensitométrie ≥ 10 cm). La cardiectomie préalable à l'implantation du CARDIOWEST permet son utilisation dans des situations où l'implantation des DACM bi-ventriculaires hétérotopiques est complexe (rejet de greffe, prothèses valvulaires, régurgitation aortique, thrombus mural du ventricule gauche) ou contre indiqués (rupture septale).

	Les contre-indications spécifiques au dispositif CARDIOWEST 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 $\geq$ 70 ans.
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 pour le retour à domicile des patients, l'utilisation de la console pneumatique EXCOR TAH-t en raison de son autonomie et de son recul d'utilisation supérieurs aux autres consoles utilisables en ambulatoire. 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. <i>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.</i>
Amélioration du SA :	<i>Amélioration du service attendu de niveau I en l'absence d'alternative</i>
Type d'inscription :	<i>Nom de marque</i>
Durée d'inscription :	<i>3 ans</i>

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 :

Conditions du
renouvellement :

- taux de survie ;
- pourcentage de malades transplantés 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 rejointe actuelle est de 100 à 150 patients par an.
La population cible est estimée entre 600 à 1800 par an.

Avis 2 définitif

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 CARDIOWEST est constitué des composants suivants :

- 1 kit d'implantation,
- 1 kit de rechange chirurgical,

Le système est entraîné par une console de commande pneumatique externe parmi les 4 disponibles (CSS, COMPANION, EXCOR TAH-t et FREEDOM).

Les différentes références disponibles pour chaque élément du système sont détaillées ci-dessous :

Kit d'implantation complet (stérile) (Réf : 500101)
Cœur artificiel total temporaire (TAH-t) : 1 ventricule artificiel gauche, ventricule artificiel droit
1 ventricule artificiel gauche 1 ventricule artificiel droit
Outils chirurgicaux :
2 raccords d'admission 2 raccords d'éjection 1 pack auxiliaire pour les tubulures Embouts de vérification de pression à l'admission et à l'éjection Dispositifs d'attache 2 aiguilles d'évacuation d'air
► A usage hospitalier
Système circulatoire (CSS) « Circulatory Support System » (Réf : 400207)
1 console d'assistance circulatoire du système 1 tuyau d'air 1 cordon d'alimentation 1 kit contenant le manuel d'utilisation 1 trousse à outils 1 clé de valve 2 clés de contact
Système COMPANION Driver (Réf : C-500001)
1 dispositif d'entraînement (Drive Unit) + 1 dispositif d'entraînement de secours 2 batteries + 2 batteries supplémentaires pour la Drive Unit de secours 1 cordon d'alimentation CA Chariot hospitalier Chariot Cordon d'alimentation CA Batteries supplémentaires Paire de tubulures Pompe pour les pneumatiques du chariot Sac de transport du chariot
► A usage ambulatoire (console portable)
Console pneumatique portable EXCOR TAH-t (Réf : FE-D01E 002x01)
2 unités d'entraînement EXCOR TAH-t + 2 unités d'entraînement supplémentaires EXCOR TAH-t pour le système de remplacement 1 unité de transport EXCOR TAH-t + une unité de transport EXCOR TAH-t supplémentaire pour le système de remplacement 1 chariot EXCOR TAH-t 4 batteries EXCOR TAH-t 1 unité de charge EXCOR TAH-t avec bloc d'alimentation secteur intégré 1 bloc d'alimentation secteur EXCOR TAH-t 1 ordinateur portable EXCOR TAH-t avec programme de surveillance 1 bloc d'alimentation secteur pour l'ordinateur portable 1 sac de transport EXCOR TAH-t 2 tubulures EXCOR TAH-t (droite et gauche) 1 pompe pour les roues du chariot

Console FREEDOM- Kit à la sortie de l'hôpital-EU (Réf : 595631-001)	
	1 système d'entraînement principal équipé d'un adaptateur secteur 1 système d'entraînement de secours équipé d'un adaptateur secteur 1 adaptateur secteur supplémentaire 4 batteries embarquées, deux par système d'entraînement 2 blocs d'alimentation CA et leur cordon 1 chargeur de voiture 2 dragonnes 2 batteries factices 1 boîte de filtres contenant un tournevis 1 kit d'outils pour le patient : liens plastiques, pince coupante, attache-câbles pour tubulures 1 sac à bandoulière, un sac à dos et un sac pour accessoires 1 valise Pelican 1 kit d'outils pour le médecin : tournevis plat, clé Allen, deux étiquettes inviolables et un sac de conservation des tubulures 1 kit de raccordement : connecteurs en plastique circulaires mâle et femelle pour les canules et dix liens plastiques 1 kit d'outils pour le centre : deux batteries factices supplémentaires et un kit d'outils pour le médecin supplémentaire
Accessoires	
	Réservoirs d'air (seulement si utilisation du CSS) (Réf : 390004)
Kit de pièces chirurgical de rechange (stérile) (Réf : 500177)	
	Raccord d'admission Raccord d'éjection Tubulures Embouts de vérification de pression à l'admission et à l'éjection Dispositifs d'attache

■ Conditionnement

Le kit d'implantation et le kit de rechange chirurgical sont conditionnés en emballage stérile.

■ Applications

La demande d'inscription concerne les patients en attente d'une transplantation cardiaque qui sont exposés à un risque de décès imminent en raison d'une insuffisance cardiaque bi-ventriculaire non réversible.

Le cœur artificiel total temporaire CARDIOWEST est indiqué lorsque la surface corporelle du patient est $\geq 1,7 \text{ m}^2$, dans les situations suivantes :

- Indication en situation aiguë : défaillance cardiaque aiguë bi-ventriculaire, 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 biventriculaire, lorsque le pronostic vital est engagé malgré un traitement optimal, et au terme d'une concertation pluridisciplinaire.

Dans ces deux situations, le cœur artificiel total CARDIOWEST est indiqué plus particulièrement lorsque l'Assistance Circulatoire Mécanique (ACM) bi-ventriculaire est :

- plus complexe : en cas de rejet de greffe ou de prothèse(s) valvulaire(s) ou de régurgitation aortique, ou de thrombus mural du ventricule gauche ;
- contre-indiqué : rupture septale.

Historique du remboursement

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

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

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

■ Description

CARDIOWEST est un DACM pneumatique intracorporel orthotopique bi-ventriculaire. Il est constitué de 2 ventricules artificiels indépendants, de 4 valves mécaniques, de câbles pneumatiques, d'une console de commande pneumatique externe et de modules de données.

Le système CARDIOWEST remplace intégralement les 2 ventricules défaillants et les 4 valves cardiaques natives du patient. Le ventricule artificiel droit est relié à l'oreille droite par une valve d'admission et à l'artère pulmonaire par une canule d'éjection en Dacron. Le ventricule artificiel gauche est relié à l'oreillette gauche par une valve d'admission et à l'aorte par une canule d'éjection en Dacron.

Chaque ventricule est composé d'un boîtier en polyuréthane semi rigide divisé par un diaphragme qui délimite une chambre à sang et une chambre aérique. La console de commande pneumatique génère la pression pour comprimer la chambre à sang afin d'éjecter le sang puis une aspiration pour un remplissage actif du sang. Les 4 valves mécaniques montées sur les orifices d'admission et d'éjection des 2 ventricules artificiels permettent de contrôler la direction du flux sanguin.

Chaque ventricule est relié à la console de commande par un câble pneumatique, tunnelisé à travers la peau. Le volume d'éjection systolique maximal de chaque ventricule est de 70 ml, pour un débit maximal de 9,5 litres par minute.

Quatre types de consoles de commande sont disponibles. Les critères de choix entre les consoles proposés par le demandeur en fonction du type de patient à prendre en charge sont les suivants :

- la console CSS : pour l'implantation et la phase post chirurgicale initiale,
- la console COMPANION : pour l'implantation, la phase post chirurgicale initiale et pour les patients stables à distance de l'implantation à l'hôpital ou en dehors,
- la console EXCOR TAH-t mobile : pour les patients stables à distance de l'implantation à l'hôpital ou en dehors,
- la console FREEDOM : pour les patients stable, en dehors de l'hôpital.

■ 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

L'acte associé à la pose d'une prothèse mécanique bi-ventriculaire orthotopique, par thoracotomie avec CEC (Code : EQLA 010) est décrit à la classification commune des actes médicaux (CCAM) mais n'est pas pris en charge par l'assurance maladie. La HAS a évalué en 2007 cet acte en vue de sa prise en charge. Elle a conclu à un Service Attendu (SA) suffisant, à une Amélioration du Service Attendu élevée et a émis un avis favorable au remboursement de cet acte.

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) fondée 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 implantés sur une période de 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 a suivi pendant 2 ans un échantillon de 68 patients en insuffisance cardiaque chronique non éligibles à la transplantation, implantés en intention de thérapie définitive.

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}.

¹ HAS. Evaluation de l'assistance circulatoire mécanique, hors dispositifs légers. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2008. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_assistance_ventriculaire.pdf

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, Gelijs 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

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.

1.1.2 Analyse des données spécifiques au dispositif CARDIOWEST

L'analyse a porté sur les études fournies par le fabricant. Conformément à l'évaluation menée en 2008, les critères de la commission pour la sélection des études concernant le dispositif étaient 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, sevrés, toujours sous assistance, retour à domicile, durée de l'assistance ; complications liées ou non au dispositif ; défaillances techniques ; autonomie des sources d'énergie).

Sur les 25 études/articles fournis, 22 ne répondaient pas à ces critères pour une ou plusieurs des raisons suivantes :

- suivi rétrospectif ou de type non précisé,
- recrutement monocentrique,
- nombre de patients implantés avec CARDIOWEST inférieur à 50,
- absence d'analyse spécifique des données d'efficacité et /ou de sécurité pour CARDIOWEST,
- absence d'analyse des données d'efficacité et de sécurité,
- résultats redondants (études déjà publiées),
- absence de publication ou de rapport d'étude fourni ou disponible.

Trois études menées chez des patients implantés avec CARDIOWEST, en attente de transplantation cardiaque ont été retenues :

- 2 études comparatives publiées par Copeland JG^{9,10},
- 1 étude post-marketing prospective multicentrique en cours de recrutement¹¹.

Conformément à la demande du fabricant, les résultats intermédiaires fournis pour l'étude post-marketing ont été analysés par la Commission mais ne seront pas détaillés en raison de leur caractère confidentiel.

L'ensemble des patients décrits dans ces études ont été implantés aux Etats-Unis ;

Tableau 1. Caractéristiques de la population dans les études retenues concernant CARDIOWEST

	Type d'études	Nombre de patients	Période de l'étude	Âge (ans)	Surface corporelle (m2)	Durée moyenne d'implantation (jours)
Copeland, 2001	Comparative rétrospective	CARDIOWEST : 43 vs PVAD : 26 (BiV : 18) vs NOVACOR : 23	1994-2000	43**	1,8*	CARDIOWEST 84 vs PVAD* : 45 vs NOVACOR** : 86
Copeland, 2004	Comparative prospective groupe contrôle historique	CARDIOWEST : 81 vs traitement médical : 35	1993-2002	51	2	79

biV : biventriculaire ; vs : versus ; *différence significative, p < 0,05 ; **différence non significative.

⁹ Copeland JG et al. Ann Thorac Surg. 2001 Mar;71(3 Suppl):S92-7

¹⁰ Copeland JG et al. N Engl J Med. 2004 Aug 26;351(9):859-67.

¹¹ 48 month interim postmarket approval study status report P030011 : September 23, 2008 – September 30, 2009

Copeland en 2001 étudie rétrospectivement 43 patients implantés d'un CARDIOWEST. Ces patients sont en insuffisance cardiaque avancée, dépendants aux inotropes avec une défaillance cardiaque progressive. Les critères d'implantation étaient une forte dose d'inotropes, une diminution de la fonction rénale en dépit de diurétiques et de dopamine, et une baisse de la conscience.

Copeland en 2004 décrit de façon précise les critères d'inclusion et de non-inclusion des patients de l'étude.

Les critères d'inclusion de l'étude de Copeland de 2004 étaient les suivants :

- patients éligibles à la transplantation ;
- classe NYHA IV ;
- surface corporelle comprise entre 1,7 et 2,5 m² ;
- insuffisance hémodynamique définie par des paramètres comme l'indice cardiaque, la pression systolique ou veineuse centrale ;
- au moins deux inotropes intraveineux.

Les critères de non-inclusion sont l'emploi de dispositifs d'assurances vasculaires, une résistance pulmonaire vasculaire élevée, l'existence d'une insuffisance rénale ou d'une cirrhose.

Dans les deux études de Copeland, l'âge moyen, la surface corporelle et les durées moyennes d'implantation sont comparables. Les caractéristiques des patients inclus dans l'étude post-marketing aux Etats-Unis ne sont pas décrites dans cette analyse intermédiaire.

Dans l'étude post-marketing, les critères d'inclusion et de non inclusion correspondent respectivement aux indications et contre-indications à l'implantation du CARDIOWEST.

➤ **Données d'efficacité :**

Survie jusqu'à transplantation

Le taux de survie sous ACM avec CARDIOWEST est de l'ordre de 75 %. Il est significativement supérieur à celui observé avec d'autres DACM ou sous traitement médical optimal. Néanmoins, aucune conclusion ne peut être portée concernant la place du CARDIOWEST par rapport aux autres dispositifs d'assistance circulatoire mécanique, en raison de l'existence de biais de sélection ou de confusion dans les deux études.

Survie après transplantation

L'étude de Copeland de 2004 montre un taux de survie après transplantation cardiaque de 86 % à 1 an.

Survie globale après implantation

L'étude de Copeland de 2004 montre un taux de survie globale de 70 % sous ACM significativement supérieur au traitement optimal (31 %). Cependant, pour les mêmes raisons que précédemment, aucune conclusion ne peut être portée concernant la place du CARDIOWEST par rapport aux autres dispositifs d'assistance circulatoire mécanique.

Tableau 2. Données d'efficacité.

	Nombre de patients sous CARDIOWEST	Survie sous ACM jusqu'à TRANSPLANTATION (%)	Survie après TRANSPLANTATION (%)	Survie globale après IMPLANTATION (%)
Copeland, 2001	43	75*		
Copeland, 2004	81	79**	1 an : 86 \$ 5 ans : 64 \$	70***

* vs THORATEC PVAD 38 % et NOVACOR 57 %, différence significative, p < 0,05 ; ** vs traitement médical 46 %, différence significative, p < 0,05 ; *** vs traitement médical 31 %, différence significative, p < 0,05 ; \$ différence non renseignée.

➤ **Données de sécurité :**

Les taux de complications rapportés dans les deux études de Copeland sont présentés dans le tableau 4. Les événements indésirables sont rapportés jusqu'au 30^{ème} jour post transplantation dans l'étude de Copeland de 2004.

Tableau 3. Données de sécurité.

	Nombre de patients sous CARDIOWEST	Infections		Hémorragies nécessitant opération		Embolies centrales		Défaillances mécaniques	
		Morbidité	Mortalité	Morbidité	Mortalité	Morbidité	Mortalité	Morbidité	Mortalité
Copeland, 2001 [£]	43	Infection sévère : 8 (20 %)	2 (5 %)		0	AVC : 3 (8%) AIT : 3 (8%)	0		1 (2 %)
Copeland, 2004 (étude IDE)	81	Infection sévère : 13 (16%)	1 (1 %)		1 (1 %)	AVC : 10 (12%)	0	3 (4 %)	1 (1 %)

[£] 3 patients implantés décédés avant transplantation ont été exclus de l'analyse ; % PA : pour 100 Patients-années ; AVC : accident Vasculaire Cérébral ; AIT : Accident Ischémique Transitoire ; DACM : Dispositif d'Assistance Circulatoire Mécanique

Les infections sévères regroupent celles ayant entraîné le décès, contribué au décès ou entraîné un retard à la transplantation dans l'étude de Copeland de 2004 et les médiastinites ou les infections à hémoculture positif dans l'étude de 2001. Dans ces 2 études, les infections sévères concernent entre 16 et 20 % des patients et sont responsables de 1 à 5 % des décès. Un sepsis a été rapporté chez 25% des patients dans l'étude post marketing.

Dans l'étude de 2004, chez 8 patients (10%) une hémorragie a entraîné un retard à la transplantation et un décès a été attribué à une hémorragie. Aucune hémorragie fatale n'a été rapportée dans l'étude de 2001.

Dans l'étude de 2001, 3 AVC ont été décrits chez 3 patients (8%) et 5 AIT ont été rapportés chez 3 patients (8%), correspondant à des taux d'incidence de 36 %PA pour les AVC et 58 %PA pour les AIT. Dans l'étude de 2004, 10 patients ont souffert d'AVC mais aucun événement neurologique fatal n'a été rapporté dans ces 2 études.

Les défaillances mécaniques sont responsables de 1 à 2 % des décès dans les deux études de Copeland. Les causes sont une rupture du diaphragme après 145 jours d'implantation et un défaut de positionnement du CARDIOWEST à 124 jours d'implantation.

Les deux études de Copeland rapportent la notion de migration du cathéter veineux central, responsable du décès de 2 patients par arrêt du dispositif dans l'étude de 2001 et d'un patient dans l'étude de 2004.

➤ Analyse méthodologique des données

Aucune conclusion ne peut être portée sur les comparatifs intra-études en raison de biais de sélection et de confusion dans les deux études. En effet, les groupes ne sont pas comparables (sexe ratio, âge, poids, surface corporelle, pression veineuse centrale, index cardiaque).

L'étude de 2004 est de qualité méthodologique modérée. Le protocole d'étude et les conflits d'intérêts concernant le CARDIOWEST sont bien renseignés. L'étude de Copeland, de 2004, présente des biais de sélection maîtrisés en raison de l'appariement sur les critères d'inclusion du groupe contrôle avec le groupe sous CARDIOWEST. Par ailleurs, l'analyse est faite en intention de traiter.

Les différences de définition des événements indésirables compliquent également l'interprétation des données de sécurité.

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, greffe d'organe et DACM) qui doivent être adaptés en fonction de la gravité de l'insuffisance cardiaque, de son étiologie, du patient et du contexte¹².

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.

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 précises¹³.

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 population¹⁴.

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 femmes¹⁵.

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

¹² 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

¹³ 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)

¹⁴ CEDIT. Dispositifs d'assistance cardiaque mécanique. Paris: AP-HP; 2007

¹⁵ Mebazaa A, Payen D. L'insuffisance cardiaque aiguë. Paris: Springer; 2006

annuelle de l'insuffisance cardiaque avancée a été estimée à 225 cas par million d'habitants, cette incidence augmentant avec l'âge des patients¹⁶.

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 778 patients candidats à la greffe cardiaque, 68 (8,6 %) sont décédés en liste d'attente¹⁷.

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 CARDIOWEST 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.

Le dispositif CARDIOWEST est indiqué dans les situations suivantes :

- Indication en situation aigue: défaillance cardiaque aigue bi ventriculaire, non réversible, non contrôlée par un traitement optimal, en l'absence d'alternative thérapeutique conventionnelle ;
- Indication élective : insuffisance cardiaque chronique évoluée avec défaillance bi ventriculaire non réversible, lorsque le pronostic vital est engagé malgré un traitement optimal, et au terme d'une concertation pluridisciplinaire.

La cardiectomie préalable à l'implantation du CARDIOWEST permet son utilisation dans des situations où l'implantation des DACM bi-ventriculaires hétérotopiques est complexe (rejet de greffe, prothèses valvulaires, régurgitation aortique, thrombus mural du ventricule gauche) ou contre indiqués (rupture septale).

Les patients doivent avoir un espace suffisant à la place des ventricules naturels dans la cavité thoracique (cela concerne les patients ayant une surface corporelle $\geq 1,7\text{m}^2$, ou une distance entre le sternum et le 10ème corps vertébral, mesurée par tomodensitométrie ≥ 10 cm).

Les contre-indications au dispositif CARDIOWEST sont^{18, 19} :

- 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.

¹⁶ 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

¹⁷ Agence de la biomédecine. Rapport annuel bilan des activités de l'agence de la biomédecine. Saint-Denis : Agence de la biomédecine; 2008

¹⁸ 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

¹⁹ 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>

Au total, la Commission considère que le service attendu du dispositif d'assistance circulatoire mécanique CARDIOWEST 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.

Eléments 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

Dans l'attente des résultats de l'étude américaine IDE en cours, aucune donnée clinique spécifique publiée avec la console FREEDOM n'est disponible. En dehors de cette étude, l'expérience pratique acquise avec cette console récemment mise sur le marché (marquage CE obtenu en mars 2010) reste réduite. L'autonomie en mode batterie est limitée (environ 2 heures). L'absence de chargeur de batterie indépendant de la console fourni complique la gestion des sources d'énergie. Une console de secours est prévue pour chaque patient mais la procédure de changement de console pneumatique a été considérée comme un geste devant être réalisé sous surveillance médicale. Le niveau de confiance avec cette console n'a pas été jugé comme suffisant pour la prise en charge à domicile d'un patient sous assistance orthotopique.

La console COMPANION de 1^{ère} génération proposée pour le remboursement a été jugée trop bruyante (niveau sonore compris entre 66 et 76 dB) pour permettre la prise en charge des patients à leur domicile.

La commission recommande la prise en charge pour le retour à domicile des patients de la console pneumatique EXCOR TAH-t en raison de sa meilleure autonomie (environ 6 heures sur batteries) et de son recul d'utilisation suffisant dans la prise en charge des patients à leur domicile.

La commission a été informée de la volonté du fabricant de substituer les consoles EXCOR TAH-t dont la fin de commercialisation est programmée par les nouvelles consoles FREEDOM et COMPANION.

Néanmoins dans l'attente des améliorations techniques et des données cliniques attendues prochainement avec ces nouvelles consoles, la commission estime que les données fournies sont encore insuffisantes pour recommander la prise en charge des consoles FREEDOM ou COMPANION à l'occasion du retour à domicile des patients.

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 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

La Commission s'est prononcée pour une l'amélioration majeure du service attendu de CARDIOWEST (ASA I) en l'absence d'alternative.

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 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 EQLA010 recensés dans le secteur public et privé est de 16 (données PMSI). Ces actes concernent toutes les poses de prothèse mécanique biventriculaire orthotopique par thoracotomie avec CEC correspondant aux implantations de CARDIOWEST.

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 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 ans²⁰, l'estimation du nombre de nouveaux cas par an de moins de 70 ans serait comprise entre 30 000 et 90 000.

²⁰ 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

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'âge²¹.

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 CARDIOWEST ne peut être spécifiée.

²¹ 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