

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MÉDICAUX****HEARTMATE 3**

Dispositif d'assistance circulatoire mécanique (DACM) à débit continu (non pulsatile) électrique intracorporel monoventriculaire gauche

Renouvellement et modification des conditions d'inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 5 octobre 2021

Faisant suite à l'examen du 21 septembre 2021, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 5 octobre 2021.

Demandeur : ABBOTT MEDICAL (France)

Fabricant : THORATEC CORPORATION (États-Unis)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).

L'essentiel**Indications retenues**

Le DACM HEARTMATE 3 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 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 ventriculaire, non réversible, après concertation pluridisciplinaire (*Heart Team* concernée), intégrant la classification fonctionnelle INTERMACS.

Les contre-indications spécifiques au dispositif HEARTMATE 3 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 < 1,2m² Pour les patients d'âge supérieur ou égal à 70 ans, une évaluation approfondie à la recherche des comorbidités 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)	Suffisant
Comparateur retenu	Absence d'alternative
Amélioration du Service rendu (ASR)	ASR de niveau I
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées

Données spécifiques :

- La publication de Mehra et *al.*, issue de l'étude prospective, multicentrique, randomisée MOMENTUM, rapportant les résultats de 1028 patients à 2 ans de suivi concernant l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité du dispositif HEARTMATE 3 par rapport à celles du dispositif HEARTMATE II ;
- La publication de Uriel et *al.* qui repose sur une analyse secondaire des résultats sur l'hémocompatibilité de l'étude MOMENTUM 3 ;
- La publication de Gustafsson et *al.*, issue de l'étude observationnelle ELEVATE, rapportant des résultats pour 540 patients à 6 mois de suivi.

Éléments conditionnant le Service rendu (SR)

- **Spécifications techniques**
- **Modalités de prescription et d'utilisation**

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...). Aucune exigence supplémentaire n'a été formulée par rapport aux spécifications techniques en vigueur sur la LPPR.

Celles mentionnées au [chapitre 5.2](#).

Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

Une actualisation des données est attendue pour les futures demandes de renouvellement. Dans ce sens, la poursuite de l'étude FRANCEMACS est souhaitée.

Tel que précisé dans le rapport d'évaluation des DACM de longue durée (HAS ; 2021), le maintien de ce suivi permettra de répondre aux attentes de la CNEDIMTS concernant l'efficacité et la sécurité (AVC, décès, infections) des DACM en pratique réelle avec notamment l'obtention de données sur le retour à domicile des patients et la qualité de vie.

La réalisation de cette étude via l'intermédiaire du Système National des Données de Santé (SNDS) peut être envisagée afin de renforcer l'exhaustivité des données recueillies. Les données obtenues à l'issue de cette étude pourront également permettre de renseigner pour chaque centre un seuil d'activité pour l'implantation de DACM.

Population cible

La population cible des DACM est comprise entre 780 et 4 120 patients par an.

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	5
1.1 Qualification de la demande	5
1.2 Modèles et références	5
1.3 Conditionnement	6
1.4 Revendications du demandeur	6
2. Historique du remboursement	7
3. Caractéristiques du produit	7
3.1 Marquage CE	7
3.2 Description	7
3.3 Fonctions assurées	8
3.4 Actes associés	8
4. Service rendu (SR)	8
4.1 Intérêt du produit	8
4.2 Intérêt de santé publique	12
4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)	13
5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)	14
5.1 Spécifications techniques minimales	14
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	14
6. Amélioration du Service rendu (ASR)	16
6.1 Comparateur retenu	16
6.2 Niveau d'ASR	16
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	16
8. Durée d'inscription proposée	17
9. Population cible	17

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – octobre 2021

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

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

La demande de modification des conditions d'inscription porte sur une réévaluation de l'amélioration du service rendu du dispositif HEARTMATE 3 par rapport à sa précédente évaluation.

1.2 Modèles et références

Kit d'implantation HEARTMATE 3 :

Kit d'implantation	Référence 106524INT
Fournis stériles :	
— 1 pompe à sang HEARTMATE 3	(155581INT)
— 1 canule de sortie avec système anti-plicature	(106531INT)
— 1 contrôleur de système HEARTMATE 3	(106525INT)
— 1 câble modulaire	(1050)
— 1 couteau de forage apical	(106522INT)
— 1 collerette apicale	(106528INT)
— 1 emporte-pièce de forage cutané	(106532INT)
— 1 set de protecteurs de filetage	(10012390GBL)
— 1 clip de canule de sortie	
Fournis non-stériles	
— Kit d'accessoires pour contrôleur (1 courroie de cou, 1 clip de ceinture, 1 sac de protection)	(106129) (106128)
— 1 batterie de secours ion-lithium 11 V	
— 1 notice d'utilisation HEARTMATE 3	

Instruments d'implantation (fournis non stériles) : éléments à commander individuellement :

Composants	Références
1 tunnélisateur HEARTMATE 3	106533INT
Outils chirurgicaux HEARTMATE 3 (outil de déverrouillage et pinces du greffon)	10002222INT

Kit d'équipements HEARTMATE 3 :

Kit d'équipements	Référence 106531PSK
1 contrôleur de système HEARTMATE 3 (stérile, autonome avec batterie de secours)	(106531INT)
2 jeux de batteries ion-lithium 14 volts (4 batteries/ jeu)	(2465)
1 jeu de 2 clips porte-batteries ion-lithium 14 volts	(2865)
1 manuel du patient	
1 sac de douche	(104232)
1 sac renforcé pour contrôleur de système (droite/gauche)	(104233) / (106449)
1 étui pour batterie	(104234)
1 Veste-étui, contrôleur de système, batterie 14 V* (taille S/M/L)	(104229) / (104230) / (104231)

Consoles : éléments à commander individuellement ; identiques à ceux de HEARTMATE II :

Composants	Références
1 moniteur du système	1286INT
1 Mobile Power Unit	107758
1 cordon d'alimentation secteur de la Mobile Power Unit	107757
1 module d'alimentation	103868
1 câble patient du module d'alimentation (14 volts)	103426
1 chargeur de batterie universel	103869
1 câble moniteur du système-module d'alimentation*	103859
1 cordon module d'alimentation/chargeur de batterie-alimentation secteur	103861

Les références entre parenthèses dans la colonne de droite sont les références individuelles, indiquées à titre informatif

1.3 Conditionnement

Le kit d'implantation HEARTMATE 3 est fourni stérile et est à usage unique.

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

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande de renouvellement d'inscription concerne les indications suivantes :

Le DACM HEARTMATE 3 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.

1.4.2 Comparateur revendiqué

Le comparateur revendiqué est le dispositif d'assistance circulatoire mécanique HEARTMATE II actuellement pris en charge.

1.4.3 ASR revendiquée

Le demandeur revendique une amélioration mineure du service rendu (ASR IV) par rapport au système de génération précédente HEARTMATE II, déjà inscrit sur la LPPR.

2. Historique du remboursement

Le dispositif HEARTMATE 3 a été évalué pour la première fois par la Commission 2016. La Commission avait émis un avis défavorable quant à son inscription.

La deuxième évaluation du dispositif HEARTMATE 3 par la Commission date du 30/05/2017¹. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté² du 03/10/2017 (Journal officiel du 06/10/2017) : Dispositif assistance circulat, mono-ventricul gauche, ST JUDE, HEARTMATE 3., (code LPP 3446890).

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

DMIA, notification par The British Standards Institution (n°2797), Pays-Bas.

3.2 Description

HEARTMATE 3 est un dispositif d'assistance circulatoire mécanique à débit continu (non pulsatile) électrique intracorporel monoventriculaire gauche. Il est constitué d'une pompe à sang, d'un contrôleur de système, d'un moniteur de système, de sources d'alimentation et d'accessoires.

La pompe à sang électrique centrifuge avec lévitation magnétique du rotor, produit un courant cardiaque rotatif et est raccordée en parallèle via une canule d'admission à la circulation native. Le dispositif, en titane, est placé dans la pointe du ventricule gauche et un greffon d'éjection est anastomosé à l'aorte ascendante. Le rotor est maintenu en état de lévitation magnétique au sein du flux sanguin. 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 ainsi que l'alimentation électrique via la ligne percutanée. Il enregistre les données de la pompe et déclenche les alarmes. Le contrôleur dispose d'une batterie de secours (Lithium-ion 11 volt) qui fournit 15 minutes d'alimentation de secours eu DACM en cas de déconnexion ou de défaillance de la source d'alimentation en cours d'utilisation.

Le moniteur de système permet au clinicien de programmer et surveiller les paramètres du système, notamment la vitesse de la pompe. Il permet de visualiser et enregistrer les données de performances de la pompe.

Les sources d'alimentation sont de 2 types :

- Une **alimentation secteur** avec câble pour des périodes sédentaires ou de sommeil ainsi qu'une alimentation mobile qui peut s'utiliser en milieu hospitalier ou à domicile.
- Une **alimentation par batteries** pour des périodes actives limitées. Il s'agit de 2 batteries lithium-ion 14 volts reliées à l'unité de contrôle. Lorsqu'elles sont entièrement chargées, les 2 batteries peuvent alimenter le système pendant dix à douze heures (selon l'activité du patient). Un chargeur de batterie permet de recharger 4 batteries simultanément.

¹ Avis de la Commission du 30/05/2017 relatif à HEARTMATE 3, dispositif d'assistance circulatoire mécanique (DACM) à débit continu (non pulsatile) électrique intracorporel monoventriculaire gauche. HAS ; 2017. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5284_HEARTMATE%203%205284_occultations.pdf

² Arrêté du 3 octobre 2017 portant inscription du dispositif d'assistance circulatoire mécanique (DACM) HEARTMATE 3 de la société SAINT JUDE MEDICAL France au 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 06/10/2017. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 06/07/2021]

Différents accessoires comme un sac de douche, une housse de protection pour le contrôleur ou encore un clip ceinture sont donnés au patient pour favoriser sa mobilité.

3.3 Fonctions assurées

Les DACM substituent une pompe au(x) ventricule(s) défaillant(s). L'objectif est d'améliorer la perfusion tissulaire et ainsi 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.

3.4 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 67, 26/04/2021), les actes associés à la pose d'une assistance circulatoire mécanique monoventriculaire interne sont référencés sous les chapitres « Assistance circulatoire mécanique ventriculaire ».

Code	Libellé de l'acte
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

4. Service rendu (SR)

4.1 Intérêt du produit

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

4.1.1.1 Rappel des avis précédemment émis par la commission

Dans son avis du 22 mars 2016³, la Commission s'était prononcée pour un service attendu insuffisant en raison du manque de données transposables à la situation française. Les données spécifiques fournies n'avaient pas permis à la Commission d'établir l'intérêt de dispositif HEARTMATE 3 dans les indications revendiquées. Il s'agissait d'une étude prospective menée dans 6 pays (Allemagne, République Tchèque, Kazakhstan, Autriche, Canada et Australie) portant sur 50 patients implantés avec le dispositif HEARTMATE 3 et bénéficiant d'un suivi à 180 jours.

La Commission avait précisé qu'elle souhaitait disposer de données représentatives de la situation française pour l'inscription d'un nouveau dispositif d'assistance circulatoire mécanique ; à savoir, une étude prospective incluant une proportion significative de patients en profil INTERMACS 2 et 3 potentiellement candidats à une transplantation, représentative de la population française visant à évaluer la sécurité et l'efficacité du dispositif à moyen terme (6 mois).

³ Avis de la Commission du 22/03/2016 relatif à HEARTMATE 3, dispositif d'assistance circulatoire mécanique (DACM) à débit continu (non pulsatile) électrique intracorporel monoventriculaire gauche. HAS ; 2016. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_657485/avis-rapports?cid=c_657485

Dans son avis du 30/05/2017¹, la Commission s'était prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau V par rapport au rapport au dispositif HEARTMATE II, sur la base des éléments suivants :

- Une étude prospective menée dans 6 pays (Allemagne, République Tchèque, Kazakhstan, Autriche, Canada et Australie) portant sur 50 patients implantés avec le dispositif HEARTMATE 3 et bénéficiant d'un suivi à 180 jours ;
- La publication de Mehra et al. sur MOMENTUM 3, une étude américaine contrôlée randomisée de non-infériorité, comparant le dispositif HEARTMATE 3 implanté chez 151 patients au dispositif HEARTMATE II implanté chez 138 patients suivis à 6 mois ;
- L'analyse intermédiaire de l'étude observationnelle européenne ELEVATE sur les 5. Premiers patients inclus et implantés avec le dispositif HEARTMATE 3.

4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

La HAS a réévalué les conditions de prise en charge des DACM de longue durée dans son rapport d'évaluation (HAS ; 2021) en s'appuyant sur les éléments suivants :

- une analyse de données issues d'une revue systématique de la littérature (période 2015-2020) ;
- une analyse des résultats de la pratique française relatifs à l'activité d'assistance circulatoire des centres, via une analyse des données du PMSI, à partir programme national DIAMANT⁴ ;
- une consultation des parties prenantes (Agence de la Biomédecine, Conseils nationaux professionnels et associations de patients).

Les résultats ont ainsi montré que les patients implantés en France ont un profil plus sévère que dans le reste du monde avec un délai pour l'implantation d'un DACM plus tardif dans les pratiques françaises.

À cet effet, plusieurs pistes d'amélioration ont été proposées pour permettre d'optimiser la filière de prise en charge des patients insuffisants cardiaques telles que le renforcement de la prise en charge multidisciplinaire en donnant toute son importance aux « *Heart team* » spécialisées dans le choc cardiogénique, la mise en place d'une filière de personnels soignants (IDE coordinateur(ice)s ou perfusionnistes) dédiés au suivi post-implantatoire des patients, le maintien d'un suivi de l'efficacité et de la sécurité des DACM en pratique réelle avec l'obtention de données sur le retour à domicile des patients et leur qualité de vie ou encore la possibilité pour les dispositifs d'assistance monoventriculaire gauche (LVAD) d'être implantés chez les patients âgés 70 ans ou plus, en l'absence de comorbidités associées.

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

Les éléments de preuve s'appuient sur :

- L'étude prospective, multicentrique, randomisée, en ouvert de non-infériorité, MOMENTUM 3 avec :
 - La publication de Mehra et al.⁵ qui compare les résultats, à 2 ans de suivi, de l'efficacité et de la sécurité du dispositif HEARTMATE 3 par rapport au dispositif HEARTMATE II ;

⁴ Décisionnel Inter-ARS pour la Maîtrise et l'ANT est un outil d'analyse de l'offre de soins, selon trois axes : activité hospitalière, finances et ressources humaines. Il s'appuie sur différentes bases de données dont celle du PMSI.

⁵ Mehra MR, Goldstein DJ, Uriel N, Cleveland JC Jr, Yuzefpolskaya M, Salerno C, Walsh MN, Milano CA, Patel CB, Ewald GA, Itoh A, Dean D, Krishnamoorthy A, Cotts WG, Tatroles AJ, Jorde UP, Bruckner BA, Estep JD, Jeevanandam V, Sayer G, Horstmannshof D, Long JW, Gulati S, Skipper ER, O'Connell JB, Heatley G, Sood P, Naka Y; MOMENTUM 3 Investigators. Two-Year Outcomes with a Magnetically Levitated Cardiac Pump in Heart Failure. N Engl J Med. 2018 Apr 12;378(15):1386-1395

- La publication de Uriel et al.⁶ qui repose sur une analyse secondaire des résultats sur l'hémostase de l'étude MOMENTUM.
 - Le rapport final de cette étude, publié en 2019⁷, a été décrit dans le rapport d'évaluation des DACM de longue durée (HAS ; 2021). Par conséquent, les 2 publications ne seront pas décrites ;
- L'étude observationnelle, ELEVATE, avec la publication de Gustafsson et al.⁸ rapportant des résultats à 6 mois de suivi. Cette publication a été décrite dans le rapport d'évaluation des DACM de longue durée (HAS ; 2021) et ne sera par conséquent pas de nouveau décrite.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables survenus dans l'étude MOMENTUM 3 et dans la publication de Gustafsson et al.⁸, sont détaillés dans le rapport d'évaluation des DACM de longue durée (HAS, 2021).

Matériorigilance

Les données issues de la matériorigilance transmises par le demandeur rapportent :

- En France, entre 2015 et 2020, 7 événements de matériorigilance correspondant à 2 cas de torsion du greffon d'éjection enduit, 1 cas de thrombus, 1 cas d'AVC, 1 cas de décharge électrostatique du moteur de la pompe, 1 cas au niveau de la ligne percutanée et 1 alarme de panne d'alimentation de la ligne percutanée ;
- En Europe (excluant la France), entre 2015 et 2020, 177 événements de matériorigilance incluant principalement 23 cas d'infections sur le site de la sonde, 34 cas de torsion du greffon d'éjection enduit, 11 cas d'AVC, 11 cas de dommages non précisés et 9 cas de décès de cause inconnue ;
- Dans le Monde (excluant l'Europe), entre 2015 et 2020, 1 562 événements de matériorigilance dont les principaux sont décrits dans le tableau ci-dessous :

⁶ Uriel N, Colombo PC, Cleveland JC, Long JW, Salerno C, Goldstein DJ, Patel CB, Ewald GA, Tatroles AJ, Silvestry SC, John R, Caldeira C, Jeevanandam V, Boyle AJ, Sundareswaran KS, Sood P, Mehra MR. Hemocompatibility-Related Outcomes in the MOMENTUM 3 Trial at 6 Months: A Randomized Controlled Study of a Fully Magnetically Levitated Pump in Advanced Heart Failure. *Circulation*. 2017 May 23;135(21):2003-2012.

⁷ Mehra MR, Uriel N, Naka Y, Cleveland JC, Jr., Yuzefpolskaya M, Salerno CT, et al. A fully magnetically levitated left ventricular assist device - final report. *N Engl J Med* 2019;380(17):1618-27.

⁸ Gustafsson F, Shaw S, Lavee J, Saeed D, Pya Y, Krabatsch T, et al. Six-month outcomes after treatment of advanced heart failure with a full magnetically levitated continuous flow left ventricular assist device: report from the ELEVATE registry. *Eur Heart J* 2018;39(37):3454-60.

Évènements rapportés	Nombre d'évènements
Hémorragie gastrointestinale	418
Infection sur le site de la sonde	196
Infection	169
Hémorragie	143
Accident vasculaire cérébral	115
Alarme d'avertissement	90
Thrombose	39
Dommages	32
Torsion du greffon d'éjection enduit	31
Autre problème lié au patient	30
Décès	28
Hémolyse	24
Thrombus	18
Arythmie non spécifiée	17
Débit sanguin, variabilité	16
Arrêt du système non commandé	16
Difficulté d'assemblage	16
Insuffisance cardiaque droite	14
Décès de cause inconnue	12

Pour information, le fabricant précise que les données de matériovigilance fournies représentent l'ensemble des « *complaints* » déclarés aux autorités sanitaires. Ces événements ne sont en réalité pas tous considérés comme données de matériovigilance au sens défini par les autorités européennes et notamment l'ANSM.

4.1.1.5 Données manquantes

Le maintien du renseignement de données sur l'activité d'implantation en France, notamment en termes de retour à domicile et sur la qualité de vie reste nécessaire.

4.1.1.6 Bilan des données

En conclusion, par rapport à la précédente évaluation, 3 nouvelles publications relatives au dispositif HEARTMATE 3 ont été fournies. Deux publications sont issues d'une étude prospective, multicentrique, randomisée, en ouvert de non-infériorité (MOMENTUM 3) et une autre publication issue d'une étude observationnelle en cours de réalisation (ELEVATE) en présentant des résultats intermédiaires à 6 mois.

4.1.2 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 contexte.

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 biventriculaire 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.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au dispositif HEARTMATE 3.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

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

4.2.2 Épidémiologie 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 précises⁹.

En France, la prévalence estimée de l'insuffisance cardiaque chronique est évaluée entre 2,3 % et 3,6 % de la population adulte (soit entre 1,1 et 2 millions de patients) avec une augmentation de manière importante après 75 ans (plus de 10 %)¹⁰. L'insuffisance cardiaque chronique est la cause de plus de 160 000 hospitalisations et de 70 000 décès par an¹¹. Elle devrait continuer à augmenter en raison de

⁹ 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)

¹⁰ Gabet A, Lamarche-Vadel A, Chin F, Juillière Y, de Peretti C, Olié V. Mortalité due à l'insuffisance cardiaque en France, évolutions 2000-2010. *Bull Epidemiol Hebdo* 2014;21-22.

¹¹ de Peretti C, Pérel C, Tuppin P, Iliou M, Juillière Y, Gabet A, et al. Prévalences et statut fonctionnel des cardiopathies ischémiques et de l'insuffisance cardiaque dans la population adulte en France : apports des enquêtes déclaratives « Handicap-Santé ». *Bull Epidemiol Hebdo* 2013;9-10:172-81.

l'allongement de la durée de vie des patients ayant une pathologie coronaire et du vieillissement de la population¹².

4.2.3 Impact

L'année 2019 a été la seconde année d'application des nouvelles règles de répartition des greffons cardiaques, fondées sur un score national¹³.

Ainsi, pour l'année 2019, 944 candidats étaient inscrits sur liste d'attente pour greffe cardiaque avec une diminution de 9% du nombre de nouveaux par rapport à 2018. Environ 50 % des besoins en greffons ont été couverts, avec un 425 greffes cardiaques réalisées¹⁴. En parallèle, sur les patients candidats à la greffe cardiaque, 61 (6,5%) sont décédés en liste d'attente. Après 1 an d'attente, les malades inscrits entre 2014 et 2019 ont 69% de chance d'être greffés et 12% de risque de décéder en attente.

Ces chiffres montrent que le nombre de greffes cardiaques a diminué de 6% en 2019 par rapport à 2018 (450 greffes). Ce tassement de l'activité, alors que le nombre d'inscrits est resté stable par rapport à 2018 (942 candidats), a contribué à une augmentation du nombre de candidats pour un greffon (2,2 contre 2,1).

Concernant les patients pédiatriques, 24 greffes ont été réalisées en 2019, soit une diminution de 27% rapport à 2018 (33 greffes). De plus, entre 2019 et 2018, la diminution du nombre de nouveaux inscrits pédiatriques a été de 13% (34 contre 39) et la diminution du prélèvement cardiaque pédiatrique a été de 27% (24 contre 33).

La diminution de l'activité de greffe cardiaque, observée depuis 2016, s'est poursuivie, dans un contexte de baisse du nombre de donneurs prélevés d'un greffon cardiaque plus importante que celle du nombre de donneurs en mort encéphalique prélevés d'un organe.

Le dispositif HEARTMATE 3 répond à un besoin thérapeutique non couvert, aucun autre dispositif d'assistance circulatoire mécanique monoventriculaire gauche inscrit sur la LPPR ne peut être utilisé en primo-implantation.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

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

4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service rendu (SR) est suffisant pour le renouvellement d'inscription de HEARTMATE 3 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 :

Le DACM HEARTMATE 3 est indiqué, lorsque la surface corporelle du patient est $\geq 1,2$ m², dans les situations suivantes :

¹² CEDIT. Dispositifs d'assistance cardiaque mécanique. Paris: AP-HP; 2007

¹³ Agence de la biomédecine. Guide du Score Cœur. Version V3 du 18 avril 2019. Saint-Denis-La-Plaine

¹⁴ Agence de la biomédecine. Rapport annuel bilan des activités de l'agence de la biomédecine 2019. Saint-Denis-La-Plaine

- Indication en situation aiguë : défaillance aiguë mono 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 ventriculaire, non réversible, après concertation pluridisciplinaire (Heart Team concernée), intégrant la classification fonctionnelle INTERMACS.

Les contre-indications spécifiques au dispositif HEARTMATE 3 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 < 1,2m²

Pour les patients d'âge supérieur ou égal à 70 ans, une évaluation approfondie à la recherche des comorbidités 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.

5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)

5.1 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...). Aucune exigence supplémentaire n'a été formulée par rapport aux spécifications techniques en vigueur sur la LPPR.

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.

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

Aucune n'est particulière au dispositif HEARTMATE 3.

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.

6. Amélioration du Service rendu (ASR)

6.1 Comparateur retenu

Le dispositif HEARTMATE 3 est la seule assistance circulatoire mécanique pouvant être implantée en première intention pour les indications de prise en charge de défaillance cardiaque monoventriculaire gauche, chez des patients ayant une surface corporelle $\geq 1,2$ m². L'absence d'alternative est par conséquent le comparateur choisi par la CNEDiMTS.

Comparateur : absence d'alternative.

6.2 Niveau d'ASR

Les pathologies concernées sont très rares et graves. Le besoin n'est pas couvert, il n'existe pas ou peu d'alternatives thérapeutiques.

La Commission s'est prononcée pour une amélioration majeure du service rendu (ASR I) de HEARTMATE 3 par rapport à l'absence d'alternative.

7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

Une actualisation des données est attendue pour les futures demandes de renouvellement. Dans ce sens, la poursuite de l'étude FRANCEMACS est souhaitée.

Tel que précisé dans le rapport d'évaluation des DACM de longue durée (HAS ; 2021), le maintien de ce suivi permettra de répondre aux attentes de la CNEDiMTS concernant l'efficacité et la sécurité (AVC, décès, infections) des DACM en pratique réelle avec notamment l'obtention de données sur le retour à domicile des patients et la qualité de vie.

La réalisation de cette étude via l'intermédiaire du Système National des Données de Santé (SNDS) peut être envisagée afin de renforcer l'exhaustivité des données recueillies. Les données obtenues à l'issue de cette étude pourront également permettre de renseigner pour chaque centre un seuil d'activité pour l'implantation de DACM.

8. Durée d'inscription proposée

5 ans

9. Population cible

Population rejointe :

En 2008, la population rejointe était comprise entre 100 et 150 cas par an, tout type de DACM confondus.

Dans le cadre du rapport d'évaluation des DACM de longue durée (HAS ; 2021), les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) ont été exploitées, à partir du programme national DIAMANT, pour réaliser une analyse des données de l'activité hospitalière française concernant l'implantation des DACM. Cette analyse a été réalisée sur la période de 2015 à 2019, en prenant en compte tous les DACM inscrits sur la LPPR.

Les données issues de cette analyse montrent une fluctuation du nombre d'implantations annuelles avec un nombre de patients implantés avec un DACM entre 2015 et 2019, compris entre 208 et 245 patients suivant les années. Cela représente une augmentation de près de 200 % du nombre de patients implantés sur les 20 dernières années.

La population rejointe actuelle est comprise entre 200 et 250 cas par an, tout type de DACM confondus.

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). La prévalence estimée de l'insuffisance cardiaque chronique est évaluée entre 2,3 % et 3,6 % de la population adulte (soit entre 1,1 et 2 millions de patients) avec une augmentation de manière importante après 75 ans (plus de 10 %) ¹⁵. L'insuffisance cardiaque chronique est la cause de plus de 160 000 hospitalisations et de 70 000 décès par an ¹⁶. Cependant, aucune donnée ne permet de renseigner l'incidence de cette pathologie ni de distinguer l'incidence de l'IC aiguë de celle de l'IC chronique.

Les données épidémiologiques issues de registres étrangers concernant l'insuffisance cardiaque montrent des taux d'incidence annuels compris entre 2,2 et 4,6 cas pour 1 000 habitants ¹⁷. En appliquant ces taux à la population française au 1er janvier 2021, le nombre de nouveaux cas serait compris entre 148 000 et 310 000. Néanmoins, il est difficile d'identifier la proportion de sujets susceptibles d'être implantés avec un DACM. En sachant qu'environ un tiers des personnes atteintes d'insuffisance cardiaque ont moins de 70 ans ¹⁸, l'estimation du nombre de nouveaux cas par an de moins de 70 ans serait comprise entre 49 000 et 103 000.

Aux Etats-Unis, les données permettant d'identifier la proportion de sujets susceptibles d'être implantés sont plus précises. Les statistiques américaines (AHA) rapportent que 6,2 millions d'américains

¹⁵ Gabet A, Lamarche-Vadel A, Chin F, Juillière Y, de Peretti C, Olié V. Mortalité due à l'insuffisance cardiaque en France, évolutions 2000-2010. Bull Epidemiol Hebdo 2014;21-22.

¹⁶ de Peretti C, Pérel C, Tuppin P, Iliou M, Juillière Y, Gabet A, et al. Prévalences et statut fonctionnel des cardiopathies ischémiques et de l'insuffisance cardiaque dans la population adulte en France : apports des enquêtes déclaratives « Handicap-Santé ». Bull Epidemiol Hebdo 2013;9-10:172-81.

¹⁷ Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. Eur J Heart Fail 2020;22(8):1342-56.

¹⁸ Direction générale de la santé, Institut national de la santé et de la recherche médicale, 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: La documentation française; 2003.

sont atteints d'insuffisance cardiaque¹⁹. Entre 100 000 et 250 00 patients auraient une insuffisance cardiaque en phase terminale réfractaire aux thérapies standards sans précision de l'âge²⁰.

Ainsi d'après ces données américaines, on peut estimer qu'entre 1,6 % et 4 % 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 ces 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 780 et 4 120 cas par an.

Ce calcul est présenté avec certaines réserves dues à un recours différent à l'ECMO et à la greffe dans la pratique américaine par rapport à la France.

La population cible des DACM est comprise entre 780 et 4 120 patients par an.

¹⁹ Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2020;14