



## TRANSCRIPTION DES DÉBATS

### AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire.

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du code de la sécurité sociale.

**HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ**

**CNEDiMTS**

**Mardi 22 octobre 2024**

**1. Examen - Demande d'inscription (titre V) IMPELLA CP AVEC SMARTASSIST, Dispositif d'assistance circulatoire (DAC) du ventricule gauche (7624) ABIOMED SARL**

**M. GRALL, Président.-** On termine la journée avec de la cardiologie et la demande d'inscription d'IMPELLA CP SMARTASSIST.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** On va parler du dispositif IMPELLA CP SMARTASSIST, dispositif d'assistance circulatoire à mécanique monoventriculaire gauche dans le cadre d'une demande d'inscription par la société ABIOMED. En propos introductif, je laisse Madame Lucet contextualiser l'intervention et la pathologie.

**M. GRALL, Président.-** Merci Françoise.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> HIDDEN-LUCET.-** Trois diapositives pour préciser dans quel contexte on voit ce dossier. C'est le contexte du choc cardiogénique qui correspond à l'incapacité du cœur à assurer une perfusion systémique suffisante, qui est donc responsable d'une hypoxie tissulaire. La mortalité du choc cardiogénique est très importante, 40 à 50 %, la plupart du temps dans les 48 premières heures, 24 heures, puis 48 heures. La première cause étiologique des chocs cardiogéniques actuellement, ce sont les infarctus, en particulier les infarctus antérieurs du ventricule gauche, en sachant qu'il y a une part progressivement croissante d'autres pathologies, qu'elles soient des myocardites ou toxiques, médicamenteuses. Pour l'instant, ce sont toujours les cardiopathies ischémiques aiguës qui sont les leaders des chocs cardiogéniques.

Il est important de comprendre l'historique des traitements parce qu'on va discuter des comparateurs dans le dossier. Dans l'historique du traitement, en premier, le traitement médical avec les inotropes positives qui existent depuis très longtemps. Au fur et à mesure de la progression de la technologie, on a vu apparaître le ballon de contre-pulsion aortique qui a précédé la survenue des assistances circulatoires. Le ballon de contre-pulsion a été remboursé pendant un certain temps pour le choc cardiogénique dans le cadre des infarctus antérieurs. Il a été abandonné et les recommandations maintenant le mettent en non-indication faute de preuve de son efficacité sur la mortalité. Plus récemment, on a vu apparaître les assistances circulatoires dont on va parler et dont fait partie IMPELLA que l'on va vous présenter aujourd'hui.

Dans les assistances circulatoires de courte durée, on ne parle que des courtes durées, pas des

longues durées, celle qui est actuellement la plus répandue, c'est l'ECMO, artérioveineuse, un support circulatoire complet comme une circulation extracorporelle temporaire. On prélève le sang artériel qui va passer dans un oxygénateur, qui va être réinjecté avec une canule veineuse. En gros, on fait une circulation extracorporelle. Vous voyez en bas une diapositive qui vient du site de la Pitié-Salpêtrière avec les canules artérielles et veineuses. La petite canule que vous voyez en haut, c'est le système qui permet une reperfusion vers la gauche, au-dessus de la cicatrice. C'est un système qui permet une reperfusion du membre inférieur. Vous comprenez bien que quand on met des canules qui font de 19 à 25 Fr dans le système artériel, on risque une ischémie de la jambe.

Le débit de ce système d'ECMO est de l'ordre de 3 à 5 L/min à peu près, un gros débit. Ce que vous voyez ici, c'est un abord chirurgical. Parfois, il y a des abords percutanés, mais ils sont responsables d'énormes complications, donc c'est un abord chirurgical. C'est grever de complications vasculaires, en particulier l'ischémie du membre d'où le système de reperfusion, de saignement. Après, on fait passer le sang dans un système comme pour la circulation extracorporelle avec des risques de plaquettes, des risques de thrombose, d'accidents vasculaires cérébraux, de sepsis puisque c'est un système qui reste en place pendant plusieurs jours, et d'une réponse inflammatoire systémique.

Actuellement, l'ECMO artérioveineuse n'est posée que dans les services où il y a de la chirurgie. C'est la plus forte implantation en termes de nombre d'assistants circulatoires de courte durée. Malheureusement, le chiffre des ECMO, on ne peut pas vous le donner parce que c'est en intra-GHS. J'avais demandé au chef de projet s'il pouvait sortir des chiffres, on ne peut pas le faire pour cette raison.

Le deuxième système qui existe actuellement, c'est IMPELLA. Il y en a un qui est actuellement sur le marché. Le principe est différent, c'est une pompe micro-axiale placée dans le ventricule gauche, à travers la valve aortique. Dans le cathéter, il y a un système qui pousse le sang dans l'aorte à flux continu, qui réduit le travail cardiaque et le sang est réinjecté dans l'aorte. L'inconvénient, c'est que c'est un abord vasculaire. Cette fois, il n'y a qu'un abord vasculaire artériel, donc des complications vasculaires, des risques de saignement, des risques d'hémolyse puisqu'on pousse du sang qu'on fait circuler à vitesse importante, avec des risques d'insuffisance

rénale pour cette raison, en dehors du choc cardiogénique qui lui-même est pourvoyeur d'insuffisance rénale, de thrombose, d'accidents vasculaires cérébraux et de sepsis.

Actuellement, qu'est-ce qu'il y a sur le marché en termes d'IMPELLA ? Il y a l'IMPELLA 5.0 dans laquelle l'introducteur fémoral est un introducteur de 23 Fr, ce qui fait que c'est réservé à un abord chirurgical et non pas à un abord percutané. Elle s'appelle 5.0 parce que c'est jusqu'à 5 L/min. On peut la conserver en place pendant 14 jours. Elle est inscrite actuellement sur la LPPR en 2020 pour le choc cardiogénique dans les suites d'une chirurgie cardiaque, et pas du tout pour un infarctus tel qu'on va le voir dans le dossier. Elle a une ASA II par rapport à un comparateur qui est le traitement médical optimal. Il n'y a pas actuellement de comparateur vu qu'il s'agit de l'ECMO.

La deuxième IMPELLA est celle que nous allons voir aujourd'hui, IMPELLA CP SMARTASSIST. C'est le dossier du jour que va vous présenter le chef de projet. L'introducteur, c'est du 14 Fr, rien à voir avec le 23 F et le 25 Fr éventuellement de l'ECMO. Elle permet une revendication d'implantation par voie percutanée, un des sujets à discuter dans le dossier.

Je vous remercie et je passe la parole au chef de projet.

**M. GRALL, Président.-** Merci beaucoup, Françoise, c'était très clair.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Merci beaucoup. Effectivement, vous avez déjà très bien résumé une partie du dossier.

IMPELLA CP SMARTASSIST s'intègre plus globalement dans un ensemble avec une partie de composants à usage unique. Ce sont ces composants qui font l'objet de la demande d'aujourd'hui. Dans ce kit, on retrouve la pompe micro-axiale qui intègre le capteur optique SMARTASSIST, ainsi que les accessoires associés pour l'introduction avec le kit introducteur de positionnement et les cassettes de purge. Ce sont surtout ces accessoires avec la pompe qui font l'objet de la demande. En parallèle, il y a d'autres dispositifs nécessaires pour que le système fonctionne dans son ensemble, notamment la console automatisée IMPELLA qui fournit l'énergie nécessaire pour faire fonctionner la pompe et qui permet aussi le monitoring des paramètres physiologiques du patient et les paramètres de pression au sein du ventricule gauche. Le dernier élément, c'est le chariot de transport pour déplacer la console en fonction des services.

La pompe IMPELLA mesure 150 mm de longueur, une *pigtail* au niveau de la pointe qui va être positionnée devant le ventricule gauche, l'orifice d'entrée par lequel le sang va être drainé depuis le ventricule gauche et remonté jusqu'à l'orifice de sortie pour être envoyé au niveau de l'aorte. On peut voir que le moteur est juste placé après, c'est lui qui va avoir une mécanique rotative pour drainer le sang. Juste après l'orifice de sortie, entre le moteur et cet orifice, le capteur optique SMARTASSIST qui va permettre de fournir les éléments de pression.

Un petit schéma pour montrer comment ça fonctionne globalement. Comme l'a précisé Madame Lucet en propos introductif, une fois que la pompe est placée, elle va capter le sang du ventricule gauche, qui va être acheminé jusqu'à l'aorte ascendante. C'est une pompe qui se pose par voie percutanée, soit au niveau de l'artère fémorale, soit via l'artère axillaire. Au niveau du support circulatoire fourni, ça va permettre de fournir un débit additionnel en moyenne de 3,7 L/min, en plus du débit cardiaque résiduel, en sachant que c'est un débit qui peut monter au maximum jusqu'à 4,3. Le but est de mesurer et suivre les paramètres, notamment les signaux de pression, au niveau du ventricule gauche, de l'aorte et de la pompe.

IMPELLA CP SMARTASSIST est une évolution incrémentale de la pompe IMPELLA CP qui avait été déjà vue par la commission auparavant. Des modifications mineures sont revendiquées par le fabricant :

- Simplification de l'accès pour le rinçage de la pompe. Avec IMPELLA CP, il y avait une ligne en plus. L'accès a été simplifié pour la retirer.
- Au niveau du capteur de pression, maintenant, c'est un capteur optique avec la fonction SMARTASSIST qui permet d'avoir en temps réel les données de pression au sein du ventricule.
- Possibilité de se connecter au IMPELLA CONNECT, une plateforme cloud.
- Au niveau des débits fournis par la pompe, IMPELLA CP SMARTASSIST permet d'avoir des débits moyens et maximum un petit peu plus élevés que sa petite sœur IMPELLA CP.

Je vais vous faire l'historique des pompes IMPELLA. Jusqu'à aujourd'hui, on a vu quatre demandes, deux à deux, deux premières demandes pour CP 5.0 en 2018, des demandes qui n'ont pas abouti parce que des avis insuffisants ont été rendus en raison de l'absence de données

comparatives probantes ainsi que des limites dans les études. Ces deux pompes ont été revues en 2020 avec deux nouvelles demandes. IMPELLA CP n'a pas eu d'avis favorable de nouveau, toujours avec les mêmes remarques sur l'absence de données comparatives probantes et les limites des études. IMPELLA CP 5.0 a été acceptée dans la prise en charge de l'adulte en état de choc cardiogénique, réfractaire au traitement médical sans défaillance respiratoire réfractaire. Par contre, dans le cadre de la pose d'IMPELLA en attente de transplantation cardiaque ou d'assistance circulatoire de longue durée, l'avis de la commission avait été insuffisant toujours en raison des limites des études.

IMPELLA CP a été vu en 2018 et en 2020. Des avis insuffisants avaient été rendus. On peut voir une évolution dans la demande de l'indication :

- En 2018, c'était le choc cardiogénique d'origine ischémique en post-opératoire de chirurgie cardiaque avec comme comparateur le ballon contre-pulsion intra-aortique.
- En 2020, c'était aussi le choc cardiogénique réfractaire au traitement médicamenteux optimal survenant à la suite d'un infarctus du myocarde avec comparateur l'ECMO.

En termes de données :

- En 2018, un registre rétrospectif et un essai contrôlé et randomisé versus les ballons avec 48 patients.
- En 2020, plus d'études, mais des études observationnelles, dont 9 études non spécifiques, un registre multicentrique et une étude monocentrique avec 61 patients.

Concernant la demande d'IMPELLA CP SMARTASSIST, l'indication revendiquée dans le cadre du présent dossier, c'est la prise en charge des patients qui présentent une réduction de la fonction ventriculaire gauche en raison d'un choc cardiogénique post-infarctus du myocarde avec élévation du segment ST, suite à une STEMI avant ou après une intervention coronaire percutanée. Dans le cadre de cette indication, le demandeur souhaite exclure les patients qui ont eu un arrêt cardiaque avant le transfert à l'hôpital, qui se présentent avec un score  $\leq 7$  sur l'échelle de coma de Glasgow persistant, après le retour de la circulation spontanée, ainsi que les patients ayant une défaillance sévère du ventricule droit.

Dans le cadre de cette indication, une ASA I est revendiquée. Le comparateur choisi est le

traitement médical optimal avec comme critère d'argumentation qu'il y a une amélioration de la survie à 180 jours par rapport au traitement conventionnel et une amélioration d'un critère d'efficacité composite, l'évolution vers des soins supplémentaires ou le décès.

En parallèle de la revendication d'indication, le demandeur souhaite apporter des modifications au niveau des conditions de prescription et d'utilisation puisqu'il souhaiterait que l'utilisation de la pompe IMPELLA CP SMARTASSIST soit ouverte aux centres disposant d'une activité interventionnelle sous imagerie médicale en cardiologie. Il encourage également la mise en place d'une équipe dédiée au choc cardiogénique dans le cadre de la pose de ce dispositif, qu'il qualifie de *shock team*.

Aujourd'hui, il existe deux actes pour la pose de ce type d'assistance circulatoire mécanique, un acte de pose et un acte d'ablation. Dans le cadre de l'acte de pose, il souhaite modifier également le libellé en précisant que l'utilisation est limitée aux centres secondaires disposant d'une activité interventionnelle sous imagerie médicale en cardiologie, selon la modalité cardiopathie ischémique et structurelle de l'adulte, en plus de l'indication qui existe déjà pour les centres tertiaires qui possèdent l'expérience de la pose d'assistance circulatoire mécanique.

Comme éléments de preuve fournis pour soutenir la demande, nous n'avons que des données non spécifiques. Ils n'ont pas fourni de données spécifiques. Dans les données fournies, nous avons beaucoup de recommandations. Il y a eu le choix de ne pas retenir trois recommandations à cause de l'absence de description de méthodologie ou d'absence de système de gradation. Néanmoins, nous avons retenu cinq recommandations cliniques internationales et une étude contrôlée et randomisée.

### Recommandations

La plupart des recommandations, qu'elles soient européennes, internationales ou américaines, préconisent l'utilisation d'assistance circulatoire mécanique notamment chez les patients avec un syndrome coronarien aigu et en chocs cardiaques réfractaires, voire sévères. Le niveau de gradation va du niveau IIc jusqu'au niveau I selon la Société internationale de transplantation cœur poumon. Dans les recommandations de l'agence américaine du cœur, on retrouve la notion de *shock team*, donc la mise en place d'équipes multidisciplinaires expérimentées dans la prise en charge du choc cardiogénique. L'agence internationale de la transplantation fait une

recommandation sur les pompes IMPELLA CP, 5 et 5.5. Elles pourraient avoir un intérêt chez les patients adultes en choc cardiogénique.

### Étude DANGER SHOCK

C'est une étude contrôlée et randomisée en ouvert réalisée à travers 14 centres en Europe, (Allemagne, Danemark et Royaume-Uni). Elle a commencé au Danemark, puis elle a continué en Allemagne. C'est une étude qui a mis 10 ans à être réalisée. Elle a commencé au Danemark en 2013 et en raison de complications d'inclusion, ils ont dû ouvrir à d'autres centres. Son objectif était d'évaluer l'efficacité de la pompe IMPELLA CP sur la survie des patients en chocs cardiogéniques post-infarctus du myocarde avec une revascularisation planifiée.

Les patients inclus dans cette étude présentaient une STEMI dans les 36 heures associées à un choc cardiogénique de moins de 24 heures avec des signes caractéristiques, hypoperfusion, réduction de la pression artérielle systolique ou réduction de la fonction d'éjections ventriculaires gauches. Ont été également inclus des patients en STEMI depuis moins de 36 heures qui avaient une intervention coronaire percutanée et qui développaient un choc cardiogénique.

Le critère de jugement principal pour cette étude était d'évaluer le taux de décès toutes causes confondues à 180 jours de suivi dans la population en intention de traiter. Il y avait plusieurs critères de jugement secondaires, dont trois très importants : le critère d'évaluation cardiaque composite, donc les événements majeurs cardiaques, notamment un traitement supplémentaire, une assistance circulatoire supplémentaire, une transplantation cardiaque, voire le décès. Le deuxième critère, c'est le nombre de jours de vie en dehors de l'hôpital. Le dernier critère secondaire était un critère composite de sécurité évalué à six mois après la pause d'IMPELLA comprenant les saignements sévères, les complications vasculaires, les ischémies des membres ou la défaillance du dispositif.

C'est une étude qui s'est étendue de janvier 2013 à juillet 2023. On a eu un screening jusqu'à 1 211 patients et au final, 360 patients ont été randomisés et inclus en deux groupes, un groupe traitement qui intégrait le traitement conventionnel standard et l'utilisation d'IMPELLA CP, et le groupe contrôle intégrant uniquement le traitement conventionnel standard.

Au niveau de la caractérisation des patients inclus, il n'y avait pas de différence entre les deux

groupes. Ce sont des patients entre 65 et 70 ans, majoritairement des hommes dans le cadre des critères d'inclusion, avec un nombre de vaisseaux endommagés assez important (entre 2 et 3). Au total, il y avait une incrémentation avec un système de soutien circulatoire mécanique pour 28 patients dans le groupe traitement et 37 patients dans le groupe contrôle. Il peut y avoir dans l'incrémentation vers un soutien circulatoire mécanique supplémentaire, la pompe IMPELLA 5.0.

Au niveau des résultats, concernant le critère de jugement principal, le taux de mortalité à 180 jours, il a été rapporté un taux de 45,8 % de décès dans le groupe traitement et 58,5 % dans le groupe contrôle, ce qui nous a donné un hazard ratio à 0,74 avec un intervalle de confiance et une borne haute à 0,99, traduisant une réduction relative de la mortalité de 26 % dans le groupe traitement par rapport au traitement conventionnel seul.

Concernant les critères de jugement secondaire, sur le critère cardiaque composite, avec les événements cardiaques majeurs, on met en avant un hazard de 0,72, plutôt en faveur du groupe traitement puisqu'on avait un nombre d'événements majeurs relativement moins important dans le groupe traitement avec IMPELLA que dans le groupe contrôle. Sur le nombre moyen de jours en vie et en dehors de l'hôpital, la différence moyenne était de 8 jours entre le groupe traitement et le groupe contrôle. Sur le critère composite de sécurité évalué à 6 mois, ils ont utilisé l'évaluation via un risque relatif. Ce risque relatif était de 4,74 mettant en avant un nombre d'événements de sécurité plus importants dans le groupe traitement que dans le groupe contrôle.

Au niveau de la répartition et de la caractérisation de ces événements indésirables dans l'étude DANGER SHOCK, on retrouve les saignements modérés à sévères. Ce qui a été le plus fréquemment rapporté, ce sont surtout des cardioversions après tachycardie ventriculaire ou fibrillation, ainsi que des thérapies de substitution rénale.

Sur les événements de matériovigilance rapportés, le demandeur a actualisé les derniers chiffres, après lui avoir demandé, jusqu'au 31 août 2024 :

- En France, depuis 2019, il y a eu deux cas d'arrêt de la pompe, un cas d'AVC et un cas de thrombus.
- Au niveau des données européennes qui intègrent les données françaises, l'incidence en termes d'événements indésirables est de 3,56 % : des saignements au niveau du site

d'accès, des ischémies des membres, des événements liés à la pompe elle-même avec des arrêts, des pauses ou des non-démarrages.

- Au niveau de la matière de violence monde, l'incidence s'élève un petit peu plus, puisqu'on est à 7,55 %. On retrouve les mêmes fréquences d'événements : saignement du site d'accès, ischémie des membres, des hémolyses et les mêmes problèmes liés au dispositif sur le fonctionnement de la pompe.

En synthèse :

- C'est une demande d'inscription sur la LPPR pour le kit sur les éléments à usage unique, la pompe et ses accessoires.
- La revendication d'utilisation est dans le choc cardiogénique post-infarctus du myocarde, avant ou après intervention coronaire percutanée.
- Une ASA I est revendiquée par rapport au traitement médical optimal.

Dans le cadre de cette demande, je vous rappelle qu'il y a une proposition de demande de modification du libellé pour l'acte de pause avec une ouverture aux centres secondaires.

En éléments de preuve :

- 5 recommandations internationales positionnent l'assistance circulatoire mécanique dans sa globalité de courte durée dans la prise en charge du choc cardiogénique et du syndrome coronarien aigu.
- L'étude DANGER SHOCK non spécifique avec IMPELLA CP montre une réduction relative de la mortalité à 180 jours associée à une augmentation du nombre d'événements indésirables liés à l'utilisation d'IMPELLA CP dans les 6 mois qui suivent la pause.

**M. GRALL, Président.**- Merci beaucoup. Ce qui m'intéresse en premier lieu, ce que je voulais souligner qui rejoint la modification de l'indication, c'est le caractère percutané, donc l'accessibilité plus facile dans certains centres, comme cela est indiqué. C'est ce qui me paraît le plus important dans ce cadre-là, mais je laisse la parole à Pierre ou à Françoise qui veulent intervenir. Pierre.

**M. le P<sup>r</sup> LANTELME.**- Le choc cardiogénique, c'est un gros enjeu et une grosse déception à la fois

parce que cette histoire d'IMPELLA est une vieille histoire. Le choc cardiogénique, c'est un petit peu le domaine des essais négatifs. Il y a quelques années, on mettait beaucoup de contre-pulsion aortique. Comme Françoise l'a dit, quand cette contre-pulsion a été mise à l'épreuve des essais randomisés, pas grand-chose n'en est ressorti, les essais étaient plutôt négatifs. On est passé de cette technique interventionnelle assez facile à mettre en œuvre à une technique qui s'est très largement développée, l'ECMO, mais une technique beaucoup plus lourde, essentiellement chirurgicale, grevée d'une morbidité vasculaire importante.

Jusqu'à présent, on n'avait pas grand-chose entre le traitement médical ou la solution lourde chirurgicale de l'ECMO dont il faut bien dire, à ce jour – Françoise me corrigera si je me trompe – qu'il n'y a pas d'essai démontrant son bénéfice. De ce point de vue, l'essai qui nous est présenté sur lequel repose la demande d'IMPELLA, c'est un essai positif dans un domaine compliqué parce qu'il n'est pas facile de randomiser des patients dans ces conditions de grande détresse hémodynamique. Cet essai démontre un bénéfice modeste, mais un bénéfice sur un critère dur qui est celui de l'amélioration de la mortalité.

Le gros avantage, c'est une technique interventionnelle, donc c'est la technique du cardiologue interventionnel, moins celle du chirurgien. À ce titre, la demande de l'industriel de dire qu'il ne faut pas que cette technique soit cantonnée aux centres chirurgicaux peut s'entendre puisqu'il y a beaucoup de chocs cardiogéniques pris en charge dans des centres de cardiologie interventionnelle qui n'ont pas la chirurgie cardiaque.

C'est un dispositif qui pour moi vient combler un vide. Soit on n'a rien, soit on a la technique d'assistance circulatoire plus lourde ECMO avec des données qui montrent, dans une situation dramatique, une amélioration du pronostic.

Le deuxième point, sans préjuger de la décision qui sera prise, c'est celle de l'élargissement ou pas de la possibilité de mettre ces pompes dans des centres sans chirurgie cardiaque. Pour moi, c'est implicite de la demande. C'est une aide à la gestion immédiate d'un patient grave qui fait un infarctus du myocarde. Ça devrait pouvoir être proposé, si jamais on le retient, dans les centres qui proposent ces prises en charge interventionnelles.

**M. GRALL, Président.-** Pierre, vous verriez ça par exemple par analogie géographique dans les mains des équipes de Valence ou de Bourg-en-Bresse, par exemple, à ce niveau-là ?

**M. le P<sup>r</sup> LANTELME.-** Absolument.

**M. GRALL, Président.-** Madame Bellocq.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DULY-BOUHANICK.-** Est-ce que le critère cardiaque composite intègre tout ce qui est séquelles neurologiques, Monsieur le chef de projet ? Les séquelles bas débit sont intégrées dans ce critère composite *a priori* ?

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Le critère composite de sécurité, c'est ça ?

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DULY-BOUHANICK.-** MACE. Je me posais la question puisqu'on a quand même 180 jours, voir un petit peu l'état des patients à distance, ils sont vivants, il y a une amélioration de cette mortalité. Après, sur leur état neurologique, c'est souvent parfois ce qu'on redoute sur des arrêts comme ça, des chocs cardiogéniques ?

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Il y a deux critères composites. Il y a le critère composite MACE avec les événements majeurs cardiaques. Ils ont pris trois finalités : la transplantation, l'évolution vers une assistance circulatoire longue durée ou le décès. Ils n'ont pas pris en compte les événements neurovasculaires. C'est peut-être une question sur le critère composite de sécurité évalué à six mois. Ce sont plus des complications classiques, des saignements sévères classiques liés à la pose de ce genre d'assistance. Je n'en ai pas souvenir, ils ne détaillent pas le statut neurologique du patient. Effectivement, c'est une bonne remarque s'il y a aussi cette composante-là.

**M. le P<sup>r</sup> LANTELME.-** Attention, Agnès, les patients en arrêt cardio-circulatoire étaient pour la plupart exclus de cette étude. Au départ, on part de 1 200 patients potentiellement incluables, on arrive à 300 et quelques. L'immense majorité des patients qui n'ont pas été randomisés, ce sont des patients qui avaient fait un arrêt cardio-circulatoire, qui n'étaient donc pas inclus. *A priori*, ce n'est pas une technique qui va s'adresser aux patients en arrêt cardiocirculatoire. Le choc cardiogénique, le patient qui dévise malgré une revascularisation, qui est hypotendu, qui monte ses lactates et qui un peu oligo-anurique, ce n'est pas un patient en arrêt cardiaque récupéré.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** D'ailleurs, dans l'indication revendiquée, ils excluent ces patients. C'est ce qu'ils ont retenu.

**M. GRALL, Président.-** Françoise.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> HIDDEN-LUCET.-** Je voulais rebondir là-dessus. Ils ont exclu volontairement tous ces patients-là parce que justement, ils ont un fort pronostic (inaudible micro). Il n'y a pas de justification à mettre ce type de matériel chez ces patients-là compte tenu de l'évolution mortelle ou de séquelles neurologiques. Ce n'est qu'une assistante de courte durée. À un moment, il va falloir se décider. Soit le patient récupère de son choc cardiogénique grâce à la dilatation percutanée et au stenting et qu'il a récupéré une fonction myocardique, le temps que la sidération myocardique passe un peu. Soit lui mettre une assistante de longue durée, ce qu'on ne mettra jamais à un patient qui a des séquelles neurologiques, qui a fait un arrêt cardiaque et qui a des problèmes neurologiques. Je pense qu'il faut absolument garder ce critère, de le réserver à des gens qui n'ont pas fait d'arrêt cardiaque.

La deuxième chose qui m'a posé question et pour laquelle je n'ai pas une réponse absolue, quand on regarde le nombre d'IMPELLA 5.0 qui ont été posés, elles étaient réservées aux centres de chirurgie cardiaque et dans un contexte post-chirurgical, ça limite beaucoup, l'année dernière, une quarantaine a été posée, l'année d'avant, 70. Ça n'a rien à voir avec ce qui est posé comme ECMO, d'une part. D'autre part, maintenant, il y a des équipes mobiles d'assistance respiratoire dans les gros centres, je ne sais pas si cela couvre toute la France, qui partent poser des ECMO dans les centres périphériques quand on les appelle parce qu'il y a des patients en choc cardiologique. Certainement qu'on perd du temps à le faire, mais c'est une possibilité qui existe.

Enfin, comme l'a dit Pierre, autoriser cet IMPELLA sans donner une autorisation au centre de cardiologie de la poser, c'est la négation de la technique. Cela veut dire qu'on revient à ne le poser avec des assistances qu'à des gens qui sont dans des centres de chirurgie cardiaque. Je trouve que cela serait dommage parce que tout l'intérêt de cette technique, ce serait celle-là.

**M. GRALL, Président.-** D'autres remarques ? Philippe.

**M. le P<sup>r</sup> AMABILE, Vice-Président.-** Dans l'étude DANGER SHOCK, quand on regarde en intention de traiter versus en per protocole, il y a une différence. Les patients en per protocole, il n'y avait pas de différence entre IMPELLA CP et le traitement médical. Cela m'embête un peu. Ensuite, les résultats sont très hétérogènes entre les équipes. La mortalité au Danemark, c'est 64 %. Françoise, je ne sais pas si le chiffre de 40 à 50 % de mortalité que tu donnais en préambule sont

des chiffres qui sont constamment retrouvés, mais en tout cas, ce sont les chiffres qui sont retrouvés au Royaume-Uni et en Allemagne. Le côté positif de l'étude, c'est la surmortalité du groupe danois.

Ce qui m'embête aussi, c'est l'incrémentation qui est faite. On a l'impression que dans un nombre de cas non négligeables, l'IMPELLA CP ne sert à rien, on est obligé d'incrémenter vers une pompe plus efficace. Je me pose la question de savoir, plutôt que de remettre ces malades en salle, les rendormir, s'il ne faillit pas commencer par le traitement le plus efficace, ce qui donne le meilleur débit.

Pour moi, l'étude DANGER, c'est plus un reflet d'une prise en charge qu'une étude sur un dispositif. C'est plus une réflexion sur comment incrémenter la prise en charge d'un choc cardiogénique avec une pompe, on commence par la CP et on incrémente, plutôt qu'un essai sur le dispositif lui-même. Ça m'embête un peu. J'aurais bien aimé avoir l'avis de Françoise et de Pierre.

**M. GRALL, Président.-** Françoise.

**M<sup>me</sup> le Dr HIDDEN-LUCET.-** Je voulais répondre sur les patients danois. Cette étude a mis très longtemps à évoluer. Elle commence en 2013 avec la prise en charge des patients danois. Comme ils n'arrivaient pas à inclure, ils ont fini par inclure beaucoup plus tard des patients dans les autres pays. J'ai lu, comme toi, les remarques sur l'étude. Apparemment, les patients danois avaient l'air beaucoup plus graves que les patients d'Allemagne. D'ailleurs, il y a moins de patients allemands et du Royaume-Uni. Ils ont expliqué la surmortalité comme ça, je n'ai pas d'autres arguments à donner là-dessus.

Je peux répondre aussi sur ta troisième réflexion, l'incrément d'assistance. D'une part, tu ne peux pas laisser cette pompe pendant très longtemps. D'autre part, elle est parfois insuffisante pour des patients très graves. Mon idée est qu'elle permettrait, dans des centres de cardiologie qui n'ont pas de chirurgie cardiaque, de prendre en charge un patient rapidement pour encadrer son choc cardiogénique, pour éventuellement le transférer après dans un centre lourd de façon à voir comment le patient évolue et s'il va falloir upgrader, chercher un cœur, réfléchir à ce qu'il faut le transplanter. C'est plutôt dans cette idée-là.

**M. GRALL, Président.-** Je te rejoins sur le dernier point aussi. Dans les centres qui ne disposent pas de chirurgie et qui se retrouvent en difficulté avec un patient qui est en pré-choc et qui tourne mal, ça va quand même plus vite et ça permet de gagner du temps pour le transférer dans ces cas-là. Je trouve que c'est l'intérêt de ce dispositif plus qu'autre chose.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> HIDDEN-LUCET.-** L'idée n'est pas de remettre les patients en salle et de les rendormir. Tu peux le mettre sans endormir un patient. Il y a un certain nombre qui sont mis avant la dilatation ou juste après la dilatation quand tu vois que ça tourne au vinaigre. Le patient est déjà sur la salle de caté en réalité. L'urgence d'un infarctus antérieur, c'est la désobstruction. En général, soit ils sont juste après dilatation, soit avant. Parfois, ces dispositifs sont implantés avant.

**M. LE GRALL, Président.-** Pierre.

**M. le P<sup>r</sup> LANTELME.-** Sur les discordances per-protocole et intention de traiter, je ne m'avancerai pas trop. On en tiendra probablement compte si jamais on retenait le dispositif dans le niveau d'ASA. Une stratégie d'incrémentation est proposée. Avec cet IMPELLA, on a quand même des données cliniques d'un essai clinique contrôlé et randomisé qu'on n'a pas avec l'ECMO dans cette situation. Malgré toutes les limites qu'on peut trouver à cette étude, les dix ans, le fait que l'on peut avoir des différences d'un pays à l'autre, les données pronostiques qu'on obtient, on ne les a avec aucun autre dispositif d'assistance dans cette situation-là. Probablement que l'ECMO fait mieux sur le débit, mais on n'a pas de données spécifiques à l'ECMO dans cette population de patients qui ont un infarctus du myocarde en choc cardiogénique contre le traitement médical. Ce sont des données précieuses. Effectivement, on en ferait bien un *bridge to transfer* de cet IMPELLA. Idéalement, une discussion avec un centre chirurgical dont dépend l'établissement non chirurgical prenant en charge le patient, mise en place de l'IMPELLA et transfert ou transfert sous 24-48 heures. On verrait bien un dispositif mis en place dans un réseau de relations avec l'établissement chirurgical de support.

**M. LE GRALL, Président.-** Agnès.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DULY-BOUHANICK.-** D'après ce que dit Pierre, est-ce qu'on doit envisager une étude versus ECMO ou est-ce que ce sont des méthodes complémentaires selon les ressources, selon la situation ambulatoire ou pas de patients ? Comment vous voyez les choses, Françoise et Pierre, là-dessus ? Est-ce qu'il faut continuer à garder IMPELLA contrôlé versus traitement médical ou

est-ce qu'il faut évoluer vers une comparaison versus l'ECMO ? Je me pose la question.

**M. le P<sup>r</sup> LANTELME.-** C'est difficile de répondre. L'impression est que IMPELLA et l'ECMO ne s'adressent pas aux mêmes patients. L'ECMO s'adresse probablement à des patients encore plus défaillants, voire en arrêt, pour lesquels éventuellement le cœur est en arrêt complet et que le débit cardiaque doit être fourni complètement par le système d'assistance circulatoire, ce que ne peut pas faire l'IMPELLA. L'impression est que l'ECMO ne se positionnera pas forcément comme une alternative à l'IMPELLA ou l'IMPELLA n'est pas forcément une alternative à l'ECMO, mais plutôt une première marche qui permet soit de stabiliser la situation et de s'en sortir comme ça, soit éventuellement de temporiser, de permettre le transfert du patient et d'aller vers une assistance plus lourde.

Après, cela peut se tester dans des centres qui ont la chirurgie sur place. Dans les autres centres, c'est beaucoup plus difficile à mettre en œuvre parce que les équipes de territoire qui peuvent mettre en place l'ECMO dans des établissements non chirurgicaux, il y a toute la lourdeur de la mise en œuvre. Quand les équipes viennent, en Auvergne Rhône-Alpes, ce sont plutôt des équipes du SAMU et pas des chirurgiens. L'intervention n'est pas faite dans les mêmes conditions que quand elle est faite au bloc opératoire. Il est difficile de standardiser la comparaison. Je ne suis pas sûr qu'on puisse aller vers une comparaison de l'IMPELLA CP avec l'ECMO.

Dernier point, je ne suis pas un spécialiste de l'assistance, mais l'ECMO, c'est relativement mauvais pour le ventricule gauche parce que cela va augmenter terriblement la post-charge du ventricule gauche puisqu'il va balancer du sang sur une valve aortique fermée. De toute façon, le ventricule gauche aura beaucoup de mal à pousser contre cet ECMO qui tourne. Quelquefois, les équipes chirurgicales sont amenées à faire des décharges, voire à utiliser IMPELLA en association avec l'ECMO. On rentre dans une cuisine qui n'est pas tout à fait simple. J'ai l'impression que ce sont deux techniques complémentaires, mais qui ne seront pas forcément comparées.

**M. GRALL, Président.-** Très bien. Merci beaucoup. On passe à la suite.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Dans le cadre de cette indication, je propose de prendre en compte les modifications liées à l'acte et aux modalités de prescription, c'est-à-dire l'ouvrir au centre secondaire ou vous voulez le voter dans un deuxième temps, comme c'est lié à l'acte.

**M. GRALL, Président.-** L'indication, puis l'encadrement. On vote suffisant ou insuffisant.

*(Il est procédé au vote.)*

**M<sup>me</sup> LE FLOCH.-** C'est un service attendu suffisant à l'unanimité.

**M. GRALL, Président.-** Parfait. Sur le comparateur, on garde celui-là. Je ne vois pas autre chose.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> HIDDEN-LUCET.-** Je ne vois pas très bien ce qu'on peut mettre d'autre, honnêtement, pour l'instant.

**M. LE GRALL, Président.-** Non, je ne vois pas. On laisse là-dessus. Amélioration du service attendu.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Ils ont revendiqué une ASA I.

**M. LE GRALL, Président.-** Françoise.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> HIDDEN-LUCET.-** C'est vrai que c'est sur la mortalité, mais comme l'a souligné le vice-président, les résultats sont un peu discordants. Deuxième chose, je trouve qu'il est compliqué de donner des ASA différents aux différents types d'IMPELLA avec les études qu'on a.

**M. GRALL, Président.-** C'était ce qu'on se disait en salle.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> HIDDEN-LUCET.-** IMPELA 5.0 a une ASA II par rapport au traitement médical.

**M. GRALL, Président.-** Très bien.

*(Il est procédé au vote.)*

**M<sup>me</sup> LE FLOCH.-** 16 ASA II et 1 ASA III.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** En durée d'inscription, je vous propose 5 ans, à part si vous voulez voir avant la mise en place d'une étude.

**M. GRALL, Président.-** Monsieur Descotes voulait prendre la parole.

**M. DESCOTES.-** Merci. C'est un point qui a déjà été évoqué. Je souhaitais revenir sur les modalités de prescription et d'utilisation et l'encadrement puisque IMPELLA 5.0 prévoit que l'acte doit être pratiqué au sein d'établissements de santé qui disposent de l'autorisation de chirurgie cardiaque et de cardiologie interventionnelle. Je voulais revenir sur ce point pour IMPELLA CP.

**M. GRALL, Président.-** L'ensemble de la discussion a soulevé le point d'une possibilité dans des

centres ne disposant pas de chirurgie, mais d'une autorisation de cardiologie interventionnelle. C'était ce qu'on s'était dit, je crois, sous réserve de Pierre ou de Françoise.

**M. le P<sup>r</sup> LANTELME.-** Est-ce qu'on pourrait revoir la formulation proposée ? Elle me semblait un peu bizarre parce qu'on était limité, tout en disant qu'elle n'était pas limitée du tout puisqu'elle était au contraire étendue. On disait que son utilisation était limitée, tout en disant que c'étaient les centres de cardiologie interventionnelle. Finalement, est-ce qu'il ne faut pas juste en rester aux centres disposant d'une activité interventionnelle sous imagerie médicale en cardiologie, parce que ces centres sont ou non chirurgicaux. Les centres chirurgicaux sont forcément des centres qui ont une autorisation de cardiologie interventionnelle. C'est dans un esprit de simplification.

**M. GRALL, Président.-** Monsieur Cornu.

**M. le P<sup>r</sup> CORNU.-** De toute façon, ces patients sont destinés à être transférés en chirurgie cardiaque si l'établissement lui-même n'a que la cardiologie interventionnelle. On permet aux patients d'être transférés dans les meilleures conditions qui l'amènent à la chirurgie cardiaque.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> HIDDEN-LUCET.-** Pas forcément.

**M. le P<sup>r</sup> CORNU.-** Sauf s'il s'améliore beaucoup. De ce que j'ai compris, ce n'est pas ma spécialité, comme on n'a pas beaucoup de temps de réflexion, on peut très bien imaginer que dans un centre cardio-interventionnel, que l'on mette le dispositif en place pour les critères que vous connaissez mieux que moi, qui sont urgents et imprévisibles dans l'évolution, et concomitamment avoir un accès à la chirurgie cardiaque.

**M. GRALL, Président.-** Je serais assez partisan de vous proposer de faire de l'utilisation dans les centres disposant d'une activité interventionnelle sous imagerie médicale en cardiologie selon les modalités, etc. Cela englobe l'ensemble. Comme dit Pierre, c'est superfétatoire de rajouter les centres disposant de la chirurgie cardiaque avec, parce que par essence, ça va avec. Est-ce que cela convient à tout le monde ? Est-ce qu'il y a des oppositions ? Non. Des abstentions ? On retient cette phrase. Cela clarifie le sujet. C'est bon ?

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Parfait, oui. Pour expliquer, ils avaient fait une proposition dans le libellé de l'acte existant à ce jour. C'est pour cela qu'il y a « limiter ». Avant, c'était juste dans

les centres tertiaires. Effectivement, en ouvrant aux centres secondaires, le terme « limité » n'est plus tout à fait...

**M. GRALL, Président.-** Aux centres disposant, il n'y a même pas besoin de mettre secondaire. OK. Une EPI ? Cela me paraît difficile. Est-ce qu'il y a des questions ? Je vous propose qu'on en reste là parce que je ne vois pas très bien. Merci beaucoup.