

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

04 novembre 2014

CONCLUSIONS**EXCOR**, assistance circulatoire mécanique, pneumatique paracorporelle mono ou bi-ventriculaire

Demandeur : BERLIN HEART GmbH (Allemagne)

Fabricant : BERLIN HEART GmbH (Allemagne)

*Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. pages 4-5)***Indications
retenues :**

Le DACM EXCOR est indiqué chez l'adulte comme chez l'enfant lorsque la surface corporelle du patient est $\geq 0,2 \text{ m}^2$, dans les situations suivantes :

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

Les contre-indications au dispositif EXCOR sont :

- dysfonction pulmonaire sévère, hypertension artérielle pulmonaire fixée ;
- insuffisance hépatique sévère (cirrhose, hypertension portale, etc.) ;
- troubles majeurs de la crase sanguine ;
- hémorragie incontrôlée ;
- syndrome septique et inflammatoire systémique non contrôlé ;
- lésions irréversibles documentées du système nerveux central, accident vasculaire cérébral récent ;
- cachexie ;
- maladie systémique avec atteinte de plusieurs organes ;
- désordres psychiatriques mettant en péril l'observance du traitement, manque de coopération ;
- affection de mauvais pronostic lorsque l'espérance de vie est inférieure à 2 ans ;
- âge ≥ 70 ans ;
- rupture septale non traitée.

Service Rendu (SR) :	Suffisant en raison de : - l'intérêt thérapeutique chez les patients insuffisants cardiaques avec défaillance mono ou bi-ventriculaire dont le pronostic vital est menacé, - l'intérêt de santé publique en raison du caractère de gravité de l'insuffisance cardiaque évoluée.
Comparateurs retenus:	1) L'absence d'alternative (pas de greffon disponible) 2) Autres DACM à flux pulsatile inscrits sur la LPPR
Amélioration du SR :	1) ASR de niveau I 2) ASR de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	<u>Données fournies lors de la demande d'inscription</u> • Une étude spécifique prospective multicentrique en cours aux États-Unis, concernant 74 patients implantés dans 17 centres avec un suivi à 90 jours • Le rapport de la HAS sur l'assistance circulatoire mécanique (hors dispositifs légers) publié en 2008. La Commission avait conditionné le renouvellement d'inscription à la participation à un protocole de suivi prospectif et exhaustif de toutes les implantations d'ACM réalisées dans les établissements de santé autorisés. <u>Nouvelles données disponibles</u> <i>Données non spécifiques</i> • La publication du registre français GRAM chez 661 patients implantés avec des assistances circulatoires dans 16 centres volontaires pour participer. • Le 6^{ème} rapport du registre national prospectif américain INTERMACS ayant analysé l'efficacité et la sécurité de l'assistance mécanique de longue durée aux Etats-Unis chez 12 335 patients implantés dans 158 centres (141 centres actifs). <i>Données spécifiques</i> • La publication de Fraser <i>et al.</i> sur une étude prospective multicentrique réalisée chez 48 patients (age < 16 ans) en attente de transplantation. • La publication de Almond <i>et al.</i> sur un registre rétrospectif multicentrique réalisé chez 204 enfants ayant été implantés avec EXCOR • L'état d'avancement au 3 juin 2014 du registre post-inscription EUROVAD, observationnel, prospectif et multicentrique faisant état de 23 patients implantés avec EXCOR
---------------------	---

Éléments conditionnant le SR :	
Spécifications techniques :	Le fabricant s'engage à satisfaire aux spécifications techniques minimales concernant la compatibilité, les prestations et la maintenance associées au dispositif (hotline, service de dépannage, double des pièces indispensables, formation du personnel...). Ces exigences sont détaillées dans le rapport d'évaluation de l'assistance circulatoire mécanique de la HAS (janvier 2008). La commission souligne la nécessité d'inclure dans la prise en charge la possibilité de remplacer la pompe à sang pour s'adapter à la croissance du patient ou lors de la détection de thrombus au niveau de la pompe.

Modalités de prescription et d'utilisation :	La Commission recommande que l'assistance circulatoire mécanique soit pratiquée uniquement dans des centres satisfaisant à des critères de moyens, de compétences, et d'organisation. Chaque centre doit disposer : – d'une unité de traitement de l'insuffisance cardiaque avec au moins 2 cardiologues, – d'une équipe chirurgicale formée à l'ACM : 2 chirurgiens cardiaques, 2 anesthésistes réanimateurs, 2 perfusionnistes et 1 équipe paramédicale, – d'un comité dédié à l'ACM et à la greffe cardiaque afin de discuter l'indication, – de plusieurs DACM dont 1 au moins adapté aux petites surfaces corporelles. De plus, le centre doit assurer la continuité des soins (7j/7 et 24h/24) à toutes les phases du traitement : chirurgie, réanimation, hospitalisation, suivi des patients. Il doit s'engager à participer au protocole de suivi. Les centres doivent également répondre à la réglementation pédiatrique en vigueur le cas échéant. <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>
Conditions du renouvellement :	L'entreprise devra fournir les résultats de l'étude post-inscription mise en place et devant permettre le suivi de toutes les implantations réalisées dans les établissements de santé autorisés. Elle devra impérativement fournir : – le nombre d'implantations ; – les caractéristiques de l'ensemble des patients implantés ; – les résultats obtenus : ▪ taux de survie ; ▪ pourcentage de malades transplantés, sevrés ou toujours sous assistance ; ▪ durée de l'assistance ; ▪ données sur le retour à domicile ; ▪ défaillances mécaniques ▪ complications hémorragiques ; thromboemboliques ; infectieuses (en distinguant les complications directement liées au dispositif de celles qui ne le sont pas) L'évaluation de ce suivi pourra aboutir à la recommandation par la CNEDiMTS du maintien ou de la suppression de la prise en charge du dispositif d'assistance circulatoire concerné.
Population cible :	Entre 800 et 2 000 patients par an

Avis 2 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

Le dispositif EXCOR est proposé dans 2 kits :

- 1) un kit « UNIVAD » (ref 9190114) permettant la réalisation d'une **assistance monoventriculaire**, composé de :
 - 1 pompe à sang avec valves en polyuréthanes (PU) ou mécaniques
 - 1 canule auriculaire ou apicale (canules d'admission)
 - 1 canule artérielle (canules de sortie)
 - 1 ligne d'activation « pneumatique »
 - 1 set d'accessoire
 - 1 set de connexion (si demandé)
 - 1 set d'extension pour canule (si demandé)
- 2) un kit « BIVAD » (ref 9190115) permettant la réalisation d'une **assistance biventriculaire**, composé de :
 - 2 pompes à sang avec valves en polyuréthane (PU) ou mécaniques
 - 1 canule auriculaire (canules d'admission)
 - 1 canule auriculaire ou apicale (canules d'admission)
 - 2 canules artérielles (canules de sortie)
 - 2 lignes d'activation « pneumatique »
 - 1 set d'accessoire
 - 1 set de connexion (si demandé)
 - 2 sets d'extension pour canule (si demandé)

Location de la console IKUS (ref D031-001, ref D031-010) et de la console mobile EXCOR (ref D01E-001)

- Pompe à sang

Description	Référence
Pompe à sang à valve en PU, 10 mL, diamètre entrée / sortie : 6 mm	P10P-001
Pompe à sang à valve en PU, 15 mL, diamètre entrée / sortie : 9 mm	P15P-001
Pompe à sang à valve en PU, 25 mL, diamètre entrée / sortie : 9 mm	P25P-001
Pompe à sang à valve en PU, 25 mL, diamètre entrée / sortie : 9 mm	P25P-001x01
Pompe à sang à valve en PU, 30 mL, diamètre entrée / sortie : 9 mm	P30P-001
Pompe à sang à valve en PU, 30 mL, diamètre entrée / sortie : 9 mm	P30P-001x01
Pompe à sang à valve en PU, 50 mL, diamètre entrée / sortie : 12 mm	P50P-001
Pompe à sang à valve en PU, 60 mL, diamètre entrée / sortie : 12 mm	P60P-001
Pompe à sang à valve en PU, 80 mL, diamètre entrée / sortie : 12 mm	P80P-001
Pompe à sang à volets à disque basculant, 50mL, diamètre entrée / sortie : 12 mm	P50M-001
Pompe à sang à volets à disque basculant, 60mL, diamètre entrée / sortie : 12 mm	P60M-001
Pompe à sang à volets à disque basculant, 80mL, diamètre entrée / sortie : 12 mm	P80M-001
Pompe à sang à volets à disque basculant, 80mL, diamètre entrée / sortie : 16 mm	P80M-003
Pompe à sang à volets à disque basculant, 80mL, diamètre entrée / sortie : 16 mm, entrée / sortie interverties	P80M-004
Pompe à sang à volets à disque basculant, 80mL, diamètre entrée / sortie : 12 mm, entrée / sortie interverties	P80M-005
Pompe à sang à valves double ailette, 50 mL, diamètre entrée / sortie : 12 mm	P50C-001
Pompe à sang à valves double ailette, 60 mL, diamètre entrée / sortie : 12 mm	P60C-001
Pompe à sang à valves double ailette, 80 mL, diamètre entrée / sortie : 12 mm	P80C-001

- Canule artérielle

Description	Référence
Canule artérielle diamètre 12 mm	C60G-002
Canule artérielle diamètre 12 mm	C60G-002m
Canule artérielle diamètre 12 mm	C85G-002
Canule artérielle diamètre 12 mm	C85G-002m
Canule artérielle, étagée diamètre 16/12 mm	C85G-050
Canule artérielle, étagée diamètre 16/12 mm	C85G-050m
Canule artérielle pour enfant, étagée, diamètre 12/9mm	C60G-004
Canule artérielle pour enfant, étagée, diamètre 12/9mm	C60G-004m
Canule artérielle pour enfant, étagée, diamètre 12/9mm	C85G-004
Canule artérielle pour enfant, étagée, diamètre 12/9mm	C85G-004m
Canule artérielle pour jeune enfant, diamètre 6 mm	C80G-021
Canule artérielle pour jeune enfant, diamètre 6 mm	C80G-021m
Canule artérielle pour nourrisson, diamètre 5 mm	C80G-040
Canule artérielle pour nourrisson, diamètre 5/6 mm	C80G-040m
Canule pour extension prothèse dacron, diamètre 12 mm	C00P-001
Canule pour extension prothèse dacron, diamètre 16 mm	C00P-050
Canule pour extension prothèse dacron, étagée, diamètre 12/9 mm	C00P-004

- Canule auriculaire

Description	Référence
Canule auriculaire pour enfant, étagée diamètre 12/9 mm	C22V-004
Canule auriculaire pour enfant, étagée diamètre 12/9 mm	C25V-004
Canule auriculaire diamètre 12 mm	C26V-002
Canule auriculaire diamètre 12 mm	C26V-002m
Canule auriculaire pour enfant, étagée diamètre 12/9 mm	C23V-004m
Canule auriculaire pour nourrisson diamètre 5 mm	C15V-040
Canule auriculaire pour nourrisson diamètre 5/6 mm	C15V-040m
Canule auriculaire pour jeune enfant diamètre 6 mm	C19V-020
Canule auriculaire pour jeune enfant diamètre 6 mm	C19V-020m

- Canule apicale

Description	Référence
Canule apicale pour nourrisson diamètre 5 mm	C14A-040
Canule apicale pour nourrisson diamètre 5/6 mm	C14A-040m
Canule apicale pour jeune enfant diamètre 6 mm	C18A-020
Canule apicale pour enfant étagée diamètre 12/9 mm	C22A-004
Canule apicale diamètre 12 mm	C27A-001
Canule apicale diamètre 16 mm	C41A-050

- Accessoires

Description	Référence
Set d'accessoires pour valves mécaniques	T00L-001
Set d'accessoires pour valves en polyuréthane	T00L-002
Ligne d'activation, rouge 6/8 mm L2m	L20H-002x01
Ligne d'activation, bleue 6/8 mm L2m	L20H-003x01
Adaptateur connexion pour canules diamètre 6/9 mm	A06-009
Adaptateur connexion pour canules diamètre 9/12 mm	A09-012
Adaptateur connexion pour canules diamètre 12/16 mm	A12-016
Set d'extension pour canule diamètre 6/6 mm	A06-006
Set d'extension pour canule diamètre 9/9 mm	A09-009
Set d'extension pour canule diamètre 12/12 mm	A12-012

Références préexistantes à renouveler
Nouvelles références

01.2. CONDITIONNEMENT

Le conditionnement est de type unitaire.

Les pompes à sang, les canules et les accessoires stériles sont fournis stériles et apyrogènes et conditionnés en double emballage.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

Le DACM EXCOR est indiqué lorsque la surface corporelle du patient est supérieure ou égale à 0,2 m² dans les situations suivantes :

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

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

Deux comparateurs sont revendiqués :

- 1) l'absence de greffon disponible chez les patients avec indications énoncées
- 2) les aux autres DACM inscrits sur la LPPR

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Le DACM EXCOR a été évalué pour la première fois par la Commission en 2010. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté¹ du 26 décembre 2011 (Journal officiel du 24 janvier 2012).

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

DMIA, notification par TUV SUD Product Service GmbH (N°0123), Allemagne

03.2. DESCRIPTION

EXCOR est un DACM pulsatile pneumatique paracorporel. Il est constitué :

- d'une pompe à sang,
- de canules,
- de câbles pneumatiques et électriques,
- et d'une console de commande pneumatique.

Il peut être utilisé pour une assistance monoventriculaire droite ou gauche, ou biventriculaire (dans ce cas, deux ventricules sont posés).

La pompe est composée d'un boîtier en polyuréthane transparent divisé par une valve qui délimite une chambre à sang et une chambre aérique. La console pneumatique génère une pression pour éjecter le sang, puis une aspiration pour un remplissage actif du sang. Des

¹ Arrêté du 26-12-2011 relatif à l'inscription du dispositif d'assistance circulatoire mécanique EXCOR (surface corporelle inférieure à 1,2 m²) de la société BERLIN HEART GmbH au chapitre 1 du titre I et au chapitre 4 du titre III de la LPP, publié au Journal Officiel de la République Française le 24-01-2012. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 26/08/2014]

valves contrôlent le flux. Les pompes sont disponibles en plusieurs tailles en fonction des besoins et des caractéristiques du patient, avec des valves mécaniques à disque (volume de 50 à 80mL), valves à double ailettes ou des valves à trois feuillets en Polyuréthane (volume 10 à 80 mL).

Les canules raccordant la pompe au cœur et aux gros vaisseaux sont tunnélisées à travers la peau. Plusieurs tailles et forme de canules (artérielles, apicales et auriculaires) sont disponibles pour s'adapter aux spécificités des patients notamment en pédiatrie. La pompe est raccordée à la console de commande pneumatique par un câble pneumatique.

Deux consoles sont disponibles :

- la console IKUS, utilisée à l'hôpital pour les patients alités ou à autonomie réduite avec une assistance uni ou bi-ventriculaire, quel que soit le volume de la pompe à sang ;
- la console EXCOR mobile utilisée pour des patients mobiles, implantés avec des pompes à sang de 60 ou 80 mL pour une assistance uni ou bi-ventriculaire et dont les paramètres hémodynamiques sont stables. Son autonomie sur batteries est d'environ 8 heures.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

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

03.4. ACTES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 36, 01/07/2014), les actes associés à la pose d'une assistance circulatoire mécanique mono ou biventriculaire externe sont référencés sous les chapitres « Assistance circulatoire mécanique ventriculaire ».

EQLA003	Pose d'une assistance circulatoire mécanique monoventriculaire externe, par thoracotomie sans CEC
EQLA004	Pose d'une assistance circulatoire mécanique monoventriculaire externe, par thoracotomie avec CEC
EQLA005	Pose d'une assistance circulatoire mécanique biventriculaire externe, par thoracotomie sans CE
EQLA006	Pose d'une assistance circulatoire mécanique biventriculaire externe, par thoracotomie avec CEC

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

04 SERVICE RENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. RAPPEL DE L'AVIS PRECEDEMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 26 octobre 2010 sur le dispositif EXCOR, la Commission s'était prononcée pour un service attendu suffisant, avec partage d'amélioration majeure du service attendu (ASA I) avec les autres DACM évalués pour les patients de surface corporelle supérieure ou égale à 1,2 m² et une amélioration majeure du service attendu (ASA I) en l'absence d'alternative pour les patients de surface corporelle inférieure à 1,2 m², sur la base des résultats intermédiaires d'une étude spécifique prospective multicentrique en cours aux États-Unis. Cette étude concernait 74 patients implantés dans 17 centres avec un suivi à 90 jours.

Une cohorte prospective multicentrique nationale, dans le cadre d'un STIC était également en cours avec EXCOR chez les enfants nécessitant une assistance circulatoire pneumatique, en attente de transplantation ou en pont à la récupération. Les résultats de cette étude en termes de survie et de complications n'étaient pas disponibles.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

L'argumentaire de la demande de renouvellement repose sur :

- L'état d'avancement du registre post-inscription EUROVAD observationnel, prospectif et multicentrique.
- Une étude prospective multicentrique publiée par Fraser *et al.*
- Un registre rétrospectif publié par Almond *et al.*
- Les rapports de deux méta-analyses réalisées par le demandeur, l'une en population pédiatrique et l'autre en population adulte. **Compte tenu du niveau d'hétérogénéité très élevé entre les études retenues ($I^2 > 75\%$), de l'absence de funnel plot ne permettant pas d'écarter le biais de publication et de l'absence d'études comparatives notamment, l'interprétation des résultats de ces 2 méta-analyses est délicate. Ces éléments ne sont pas d'un niveau de preuve suffisant pour être retenus.**

EUROVAD est une étude observationnelle prospective multicentrique sur 400 patients implantés dans 26 centres. Une période des inclusions sur 3 ans est prévue au protocole. Les patients seront suivis en post-opératoire aussi longtemps que le dispositif sera en place. Les patients dont le dispositif sera explanté seront suivis pendant une période additionnelle d'un an.

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

Les données de l'état d'avancement fournies au 3 juin 2014, indiquent que 23 patients ont été implantés avec le dispositif EXCOR dans 7 centres.

L'âge moyen des patients est de $8,8 \pm 9,0$ [0-32] (médiane à 6 ans) et 13 patients (56,5%) sont des filles.

Les étiologies responsables de l'insuffisance cardiaque sont une cardiomyopathie dilatée dans 14 (60,9%) cas, une cardiopathie congénitale dans 6 (26,1%) cas, une myocardite dans 2 (8,7%) et une cardiopathie valvulaire dans 1 (4,3%) cas.

L'état clinique des patients est retranscrit dans le tableau ci-dessous :

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

Etat clinique	N=23
Choc	9 (39,1%)
Déclin progressif	10 (43,5%)
Stable mais sous inotropes	3 (13%)
Insuffisance cardiaque avancée	1 (4,3%)

Plus de la moitié des patients (n=12, 52,2%) étaient en décompensation aiguë (<24h). Sur les 23 patients, 5 (21,7%) ont reçu une assistance mono-ventriculaire et 18 (78,3%) une assistance bi-ventriculaire.

Au total, 10 patients sont décédés (taux de mortalité global de 43,5%), 11 patients ont été transplantés et 2 patients ont été sevrés.

Des complications ont été rapportées chez 5 patients (9 complications) : 2 complications neurologiques, 1 infection, 1 hémorragie, 4 tamponades et 1 tamponade avec complication au niveau de la plaie

Les données sur le retour à domicile sont parcellaires (10 données manquantes et 4 données non spécifiées). Elles indiquent que 6 patients sont retournés à domicile et que 3 ont été transférés dans un autre hôpital.

Cet état d'avancement apporte des données descriptives sur 23 patients français implantés avec EXCOR. Les données d'avancement fournies ne sont pas annoncées comme exhaustives. Les données sur le retour ou non à domicile ne sont pas renseignées pour tous les patients.

L'étude de Fraser CD et al.² est une étude prospective, multicentrique réalisée chez 48 patients âgés de moins de 16 ans et en attente de transplantation. Deux groupes de patients ont été constitués en fonction de la surface corporelle (G1 : SC<0,7m² et G2 : SC entre 0,7m² et 1,5 m²).

Une comparaison aux groupes témoins historiques issus du registre *Extracorporeal Life Support Organization (ELSO)* (patients sous ECMO) a été réalisée.

L'objectif de l'étude était d'évaluer l'implantation du système EXCOR en pont à la transplantation chez des enfants en attente de greffe cardiaque. Le critère de jugement principal était :

- *Pour le groupe EXCOR* : la durée de survie (tout décès survenant pendant l'assistance ventriculaire et 30 jours après le sevrage du système d'assistance, ou avant le départ de l'hôpital (délai le plus long des 2)) ou de sevrage du système d'assistance EXCOR dans

² Fraser CD Jr, Jaquiss RD, Rosenthal DN, Humpl T, Canter CE, Blackstone EH, Naftel DC, Ichord RN, Bomgaars L, Tweddell JS, Massicotte MP, Turrentine MW, Cohen GA, Devaney EJ, Pearce FB, Carberry KE, Kroschwitz R, Almond CS; Berlin Heart Study Investigators. Prospective trial of a pediatric ventricular assist device. N Engl J Med. 2012;367:532-41.

un état neurologique inacceptable (coma ou insuffisance sensorielle ou cognitive profonde, selon Pediatric Stroke Outcome Measure 12).

- Pour le groupe témoin ECMO : la durée de survie (telle que définie pour le groupe EXCOR) sans les données sur l'état neurologique non disponibles dans la base de données ELSO.

Selon les hypothèses pour calculer le nombre de sujets nécessaire, la durée médiane pour atteindre le critère primaire a été estimée à 100 jours pour les groupes EXCOR et de 5 jours pour les groupes ECMO.

Pour le groupe 1, la durée médiane pour atteindre le critère primaire a été de 174 jours (>100 jours) pour le groupe EXCOR et de 13 jours pour le groupe ECMO. Le taux de survie a été de 88% dans le groupe EXCOR vs 75% dans le groupe ECMO (chiffres absolus non renseignés).

Pour le groupe 2, la durée médiane pour atteindre le critère primaire a été de 144 jours (>100 jours) pour le groupe EXCOR et de 10 jours pour le groupe ECMO. Le taux de survie a été de 92% dans le groupe EXCOR vs 67% dans le groupe ECMO (chiffres absolus non renseignés).

Les principaux résultats d'efficacité sont rapportés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : Principaux résultats d'efficacité

Groupe	A 30 jours					P	A la fin de l'assistance				Succès à la fin de l'assistance	P
	Maintenu sous assistance	Transplanté	Sevré avec récupérat°	Sevré avec séquelles	Décédé		Transplanté	Sevré avec récupérat°	Sevré avec séquelles	Décédé		
G1 EXCOR	12	11	0	0	1	0,048	21	0	1	2	21 (88%)	0,059
G1 ECMO	0	NA	36	2	10		NA	36	2	10	36 (75%)	
G2 EXCOR	17	5	1	0	1	0,007	21	1	0	2	22 (92%)	0,021
G2 ECMO	0	NA	32	2	10		NA	32	6	10	32 (67%)	

Le taux de complications a été de 0,07 événement par patient-jour dans la cohorte 1 et de 0,08 dans la cohorte 2.

Les complications les plus fréquentes ont été les hémorragies (42% dans la cohorte 1 et 50% dans la cohorte 2), les infections (63% et 50% respectivement), les accidents neurologiques (29% et 29%) et l'hypertension (50% et 33%) (chiffres absolus non renseignés).

Au total, 46 changements de pompes ont été effectués, 43 en raison de thrombus.

Cette étude apporte des informations descriptives sur la survie à environ 6 mois et les événements indésirables recensés d'une cohorte d'enfants américains. Il s'agit d'une étude observationnelle avec une comparaison faisant appel aux scores de propension. La valeur méthodologique de ce type de comparaison est faible. Il s'agit de la prise en compte de deux études observationnelles indépendantes (comparaison sur cohorte historique ELSO). Contrairement à un essai comparatif, l'utilisation d'un score de propension dans une étude en ouvert ne permet pas d'éliminer les biais de mesure. Au total, l'utilisation du score de propension, en plus appliqué ici à des données issues de deux études observationnelles indépendantes, ne saurait conférer un niveau de preuve suffisant pour l'évaluation comparative des effets thérapeutiques ou des effets indésirables.

L'étude de Almond CS et al.³ est un registre rétrospectif multicentrique sur 204 enfants ayant été implantés avec un dispositif EXCOR entre mai 2007 et décembre 2010. L'objectif était d'évaluer l'efficacité d'EXCOR dans une cohorte de patients non sélectionnés et d'identifier les facteurs de risque de mortalité.

Le critère de jugement principal était la mortalité toute cause au cours de l'assistance ventriculaire EXCOR.

Sur les 204 patients du registre, 68 répondaient aux critères de sélection de l'étude IDE (étude pour obtention de l'agrément FDA) et 136 étaient des cas d'implantation compassionnelle.

L'âge moyen des patients était de 1,6 an [0,5-5,4], le poids moyen de 10 kg [6,5-16,6] et la surface corporelle moyenne de 0,48 m² [0,35-0,72]. Quatre-vingt-dix-sept (47,6 %) patients étaient des filles et 107 (43,4%) des garçons. Cinquante-neuf (28,9%) patients avaient une cardiopathie congénitale et 19 (9,3%) un ventricule simple. De façon générale, les patients « compassionnels » étaient plus jeunes, plus petits, plus fréquemment sous ECMO et avaient des signes de défaillance multiviscérale avancée. 107 (52,5 %) patients étaient au stade 1 INTERMACS⁴ et 90 (44,1%) au stade 2 INTERMACS. 129 (63,2%) patients ont eu besoin d'une assistance univentriculaire et 75 (36,8%) d'une assistance biventriculaire.

Le taux de survie à 1 an est de 75%, incluant 64% des patients ayant survécu après transplantation, 6% sevrés (dispositif explanté et patients en vie à 30 jours) et 5% maintenus sous assistance en attente de greffe (chiffres absolus non renseignés).

En comparaison aux enfants du groupe IDE, les enfants implantés en compassionnels ont été moins bénéficié d'une transplantation (53% *versus* 85%), et le nombre de décès a été significativement supérieur (34% *versus* 7%, $p < 0,01$) (chiffres absolus non mentionnés).

La cause principale des 51 décès sous EXCOR a été une complication neurologique survenue chez 17 (33%) patients.

Un décès a été attribué à un mauvais fonctionnement du dispositif lié à l'extraction de la canule.

Une analyse multivariée a identifié, un poids faible (<5kg), une assistance biventriculaire et un taux de bilirubine élevé ($\geq 1,2$ mg/dl), comme étant des facteurs de risque potentiels de mortalité précoce sous EXCOR.

Les principales complications ont été les infections (nombre d'événements=200, 46%), les hémorragies (nombre d'événements=162, 44%), et les accidents neurologiques (nombre d'événements=74, 29%), et l'insuffisance respiratoire (nombre d'événements=76, 29%). Elles apparaissent similaires dans les 2 groupes (IDE vs compassionnels).

Cette étude apporte des informations descriptives sur la survie à 1 an et les événements indésirables recensés d'une cohorte d'enfants américains. Il s'agit d'une étude observationnelle sur données rétrospectives. L'analyse multivariée (facteurs de risque) n'a pu être menée que sur les variables enregistrées au moment de l'implantation. Les données post-implantation telles que le type d'anticoagulants utilisé et pouvant être associées à des événements indésirables n'ont pas pu être prises en compte.

³ Almond CS, Morales DL, Blackstone EH, Turrentine MW, Imamura M, Massicotte MP, Jordan LC, Devaney EJ, Ravishankar C, Kanter KR, Holman W, Kroschwitz R, Tjossem C, Thuita L, Cohen GA, Buchholz H, St Louis JD, Nguyen K, Niebler RA, Walters HL 3rd, Reemtsen B, Wearden PD, Reinhart O, Guleserian KJ, Mitchell MB, Bleiweis MS, Canter CE, Humpl T. Berlin Heart EXCOR pediatric ventricular assist device for bridge to heart transplantation in US children. *Circulation*. 2013 ;127:1702-11.

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

04.1.1.3. NOUVELLES DONNEES NON SPECIFIQUES

Le registre Français GRAM⁵ publié par Kirsch et al. est une base de données nationale constituée de données rétrospectives pour les patients traités avant 2005 et prospectives pour les patients traités après 2005 dans 16 centres volontaires pour participer. L'objectif est d'évaluer l'influence de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque biventriculaire par un DACM.

Les dispositifs étudiés dans ce registre ont été les assistances circulatoires totalement implantables (i-BiVAD), paracorporelles (p-BiVAD) et le cœur artificiel total (TAH).

Parmi les 661 patients enregistrés dans la base entre janvier 2000 et décembre 2010, 383 patients ont été traités avec un support bi-ventriculaire : 255 p-BiVAD, 90 TAH et 38 i-BiVAD.

Les patients étaient âgés en moyenne de 41,6±14 ans. Les patients implantés avec un cœur artificiel total étaient significativement plus âgés que les patients traités par BiVAD des 2 autres groupes (48±11 ans, TAH vs 40±17 ans, i-BiVAD et 41±14 ans, p-BiVAD p<0,01).

Aucune différence statistiquement significative des taux actuariels de survie n'a été retrouvée entre les 3 groupes aussi bien sous ACM qu'après transplantation cardiaque.

Tableau 3 : Principaux résultats

	Total n=383	TAH n=90	iBiVAD n=38	pBiVAD n=255	Test
Durée moyenne d'implantation, j	82,8±107,4	83,7±99,3	100,7±101,8	79,7±111,0	NS
Patients :					
toujours implantés	7 (2%)	4 (4%)	1 (3%)	2 (1%)	NS
décédés sous implantation	142 (37%)	29 (32%)	19 (50%)	94 (37%)	NS
transplantés	211 (55%)	57 (63%)	17 (45%)	137 (54%)	NS
sevrés	23 (6%)	0 (0%)	1 (3%)	22 (9%)	<0,01
Événements indésirables neurologiques					
Accident Ischémique Transitoire <24H	8 (3%)	1 (1%)	2 (5%)	5 (3%)	NS
Accident Vasculaire Cérébral	124 (45%)	14 (16%)	23 (61%)	87 (57%)	<0,001

Effectif total n=383	1 mois	2 mois	3 mois	6 mois	1 an	3 ans	5 ans
Survie sous ACM (%)	75,2±2,3	64,4±2,7	61,1±2,8	56,8±3,1	-	-	-
Survie après transplantation (%)	81,7±2,7	-	-	-	75,3±3,0	73,0±3,0	64,7±3,7
Survie globale après implantation (%)	72,7±2,3	-	-	-	47,0±2,7	43,6±2,7	40,8±2,8

Ce registre apporte des informations descriptives sur des patients sous assistance circulatoire en France. Il est de faible qualité méthodologique avec un mélange de données prospectives et rétrospectives et non exhaustif.

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

La publication sur le 6^{ème} rapport annuel INTERMACS⁶ décrit les données d'efficacité collectées entre juin 2006 et juin 2013, dans 158 centres sur 12 335 patients adultes implantés analysés dans le registre. Depuis 2012, le nombre de primo-implantations a quasiment doublé passant de 6 561 en 2012 à 10 542 en 2013.

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

Depuis 2010, 100% des patients implantés en thérapie définitive le sont avec une assistance intracorporelle à flux continu. Ainsi la proportion de patients recevant une implantation en thérapie définitive est passée de 14,7% sur la période 2006-2007 à 41,6% sur la période 2011-2013. Sur ces mêmes périodes, la proportion de patient inscrite pour transplantation

⁵ Kirsch M, Mazzucotelli JP, Roussel JC, Bouchot O, N'loga J, Leprince P, Litzler PY, Vincentelli A; Groupe de Réflexion sur l'Assistance Mécanique. Survival after biventricular mechanical circulatory support: does the type of device matter? J Heart Lung Transplant. 2012;31:501-8.

⁶ Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, et al. Sixth INTERMACS annual report: A 10,000-patient database. J Heart Lung Transplant. 2014 Jun.

cardiaque a diminué de 42,4% sur 2006-2007 à 21,7% sur 2011-2013 (chiffres absolus non renseignés).

Le taux de survie actuariel avec les assistances intracorporelles à flux continu atteint 80% et 70% à respectivement 1 et 2 ans (chiffres absolus non renseignés). Le taux de survie reste significativement supérieur pour les dispositifs à flux continu par rapport aux dispositifs à flux pulsatile à 1 an (cf. Tableau 4).

Tableau 4 : Données la survie à 1 an post-implantation

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

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

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

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

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

Les données disponibles sur les événements indésirables, portant sur le plus grand nombre de patients implantés avec EXCOR, et publiées, proviennent de la publication de Almond *et al.* Elles sont retranscrites ci-après :

Événements indésirables	Cohorte totale N=204		
	%	n	PA*
Hémorragie majeure	44	162	1,2
Arythmie cardiaque	9	24	0,2
Événements neurologiques	29	74	0,5
Infection majeure	46	200	1,5
Hémolyse	3	7	0,1
Insuffisance respiratoire	29	76	0,6
Insuffisance rénale	12	28	0,2
Insuffisance hépatique	9	26	0,2
Insuffisance cardiaque droite	13	28	0,2
Thrombose artérielle	3	7	0,1

*Patients-années : nombre d'événements pour 100 jours

Le demandeur rapporte qu'entre janvier 2008 et décembre 2013, 76 incidents au niveau mondial ont été rapportés (/10 937 produits vendus) : 50 (/3 715) ont concerné la pompe à sang, 12 (/4534) les canules et 14 (/2688) les lignes d'activation.

En France, 3 notifications de sécurité ont été transmises à l'ANSM. Elles portent notamment sur des ruptures de canules et un défaut d'un feuillet de la pompe.

04.1.1.5. DONNEES MANQUANTES

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

Au total, par rapport à la précédente évaluation, 2 nouvelles publications relatives au dispositif EXCOR ont été fournies. Elles portent sur des cohortes de patients américains et canadiens. Les données du registre post-inscription français ont été fournies pour 23 patients.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge de l'insuffisance cardiaque fait appel à des mesures thérapeutiques (traitement pharmacologique, chirurgie, traitements électriques, greffe d'organe et DACM) qui doivent être adaptés en fonction de la gravité de l'insuffisance cardiaque, de son étiologie, du patient et du contexte⁷.

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.

Dans la population pédiatrique, les dispositifs sont implantés avec pour objectif clinique la récupération ou la transplantation cardiaque.

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

⁷ 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

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Les données disponibles pour EXCOR montrent un profil d'efficacité/sécurité comparable aux autres DACM.

La Commission estime que le rapport effet thérapeutique/effets indésirables du DACM EXCOR est favorable à son utilisation dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, pour des patients dont le pronostic vital est menacé aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

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

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Les multiples appellations de l'insuffisance cardiaque (aiguë ou chronique, gauche ou droite, congestive ou non congestive, systolique ou diastolique), associées à l'absence de critères diagnostiques clairs rendent difficile l'obtention de données épidémiologiques précises⁸.

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 population⁹.

Des registres Américains et Européen publiés entre 2001 et 2005 fournissent des données concernant l'incidence de l'insuffisance cardiaque. Cette dernière est comprise entre 2,4 et 4,4/1000 chez les hommes et entre 1,7 et 4,2/1000 chez les femmes¹⁰.

En France, l'étude EPICAL publiée en 1998 a décrit l'épidémiologie des patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque en région Lorraine. A partir des 499 patients inclus dans l'étude, l'incidence annuelle de l'insuffisance cardiaque avancée a été estimée à 225 cas par million d'habitants, cette incidence augmentant avec l'âge des patients¹¹.

Les cardiomyopathies sont rares dans la population pédiatrique mais sont les causes principales d'insuffisance cardiaque chez les enfants avec un cœur structurellement normal¹². Un registre prospectif au Royaume-Uni et en Irlande a estimé sur la base des hospitalisations dans l'ensemble des services de cardiologie pédiatrique, l'incidence de l'insuffisance cardiaque à 8,7 cas par million d'enfants de moins de 16 ans (à l'exclusion des porteurs de maladies congénitales)¹³. L'insuffisance cardiaque peut aussi être une complication d'anomalies cardiaques congénitales. Dans une étude prospective belge évaluant les admissions hospitalières, 58 % des insuffisances cardiaques diagnostiquées l'étaient chez des enfants dans leur 1^{ère} année de vie avec une proportion de maladies congénitales très supérieure aux autres catégories d'âge¹⁴.

⁸ 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)

⁹ CEDIT. Dispositifs d'assistance cardiaque mécanique. Paris: AP-HP; 2007

¹⁰ Mebazza A, Payen D. L'insuffisance cardiaque aiguë. Paris: Springer; 2006

¹¹ 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

¹² Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, Lowe AM, Orav EJ et al. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. N Engl J Med. 2003 Apr 24;348(17):1647-55.

¹³ Andrews RE, Fenton MJ, Ridout DA, Burch M; New-onset heart failure due to heart muscle disease in childhood: a prospective study in the United Kingdom and Ireland. Circulation. 2008 Jan 1;117(1):79-84. Epub 2007 Dec 17.

¹⁴ Massin MM, Astadicko I, Dessy H. Epidemiology of heart failure in a tertiary pediatric center. Clin Cardiol. 2008 Aug;31(8):388-91.

Sur la base d'études européennes et américaines, il a été estimé que l'insuffisance cardiaque liée aux maladies cardiaques congénitales et aux cardiomyopathies touche entre 12 000 à 35 000 enfants de moins de 19 ans aux Etats-Unis chaque année¹⁵. D'après le registre de la société internationale de transplantation du cœur et de poumons, les maladies cardiaques congénitales sont la principale cause de transplantation cardiaque chez les enfants (63%), alors que chez l'adolescent (11-17ans) elles ne représentent que 25%¹⁶.

04.2.3. IMPACT

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

Cette insuffisance d'organes est à l'origine d'une durée d'attente médiane de 3,2 mois (sur la période 2010-2011), susceptible d'entraîner une dégradation de l'état clinique des patients et donc une transplantation en urgence, voire leur décès. En 2012, sur les patients candidats à la greffe cardiaque, 63 (7%) sont décédés en liste d'attente¹⁷.

La priorité donnée aux patients pédiatriques a permis de réaliser 48% des greffes pédiatriques avec des greffons de donneurs adultes. Pour les malades, inscrits avant l'âge de 18 ans, la durée médiane d'attente est plus courte (1,9 mois sur la période 2007 et 2009) mais avec d'importante variation en fonction de l'âge à l'inscription et une attente plus longue pour la tranche d'âge 0-1 an (dans la cohorte 2004-2009)¹⁸. Cette difficulté d'accès à la greffe des plus petits s'explique par un faible nombre de donneurs décédés et prélevés d'un cœur dans cette tranche d'âge et une plus grande nécessité d'appariement morphologique entre le donneur et le receveur.

Le pourcentage de décès parmi les inscrits dans la population pédiatrique est le double de celui de la cohorte globale (17,4%). Ceci est sans doute lié à une difficulté d'accès à la greffe pour les 0-1 an.

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

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

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

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu est suffisant pour le renouvellement d'inscription de EXCOR 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 :

Chez l'adulte comme chez l'enfant lorsque la surface corporelle du patient est $\geq 0,2$ m², 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) ;**

¹⁵ Hsu DT, Pearson GD. Heart failure in children: part I: history, etiology, and pathophysiology. *Circ Heart Fail.* 2009 Jan;2(1):63-70.

¹⁶ Kirk R, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Aurora P, Christie JD, Dobbels F et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirteenth official pediatric heart transplantation report--2010. *J Heart Lung Transplant.* 2010 Oct;29(10):1119-28.

¹⁷ Agence de la biomédecine. Rapport annuel bilan des activités de l'agence de la biomédecine 2012. Saint-Denis-La-Plaine

¹⁸ Agence de la biomédecine. Rapport annuel bilan des activités de l'agence de la biomédecine 2010. Saint-Denis-La-Plaine

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

Les contre-indications au dispositif EXCOR sont :

- dysfonction pulmonaire sévère, hypertension artérielle pulmonaire fixée ;
- insuffisance hépatique sévère (cirrhose, hypertension portale, etc.) ;
- troubles majeurs de la crase sanguine ;
- hémorragie incontrôlée ;
- syndrome septique et inflammatoire systémique non contrôlé ;
- lésions irréversibles documentées du système nerveux central, accident vasculaire cérébral récent ;
- cachexie ;
- maladie systémique avec atteinte de plusieurs organes ;
- désordres psychiatriques mettant en péril l'observance du traitement, manque de coopération ;
- affection de mauvais pronostic lorsque l'espérance de vie est inférieure à 2 ans ;
- âge ≥ 70 ans ;
- rupture septale non traitée.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

L'assistance circulatoire pédiatrique présente un certain nombre de spécificités qui doivent être prise en compte pour assurer une prise en charge adaptée. Ce sont en particulier l'évolution des besoins en fonction de la croissance, l'utilisation de pompes à sang de petit volume avec des valves en polyuréthane et les difficultés de gestion de l'anticoagulation. La commission recommande pour ces raisons la possibilité de prendre en charge le remplacement de pompe à sang :

- pour s'adapter à la croissance du patient,
- lors de détection de thrombus au niveau de la pompe.

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.

Les centres doivent également répondre à la réglementation pédiatrique en vigueur le cas échéant.

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.

06 AMELIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPARETEURS RETENUS

Aucun des DACM évalués par la Commission n'est indiqué chez les patients de surface corporelle inférieure à 1,2 m². L'absence de greffon disponible chez les patients avec indications énoncées constitue donc un premier comparateur.

D'autres dispositifs d'assistance circulatoire mécanique à flux pulsatile sont inscrits sur la LPPR chez les patients de surface corporelle supérieure ou égale à 1,2 m² dans des indications identiques à celles retenues pour le DACM EXCOR. Les autres DACM à flux pulsatile inscrits sur la LPPR constituent donc un deuxième comparateur.

06.2. NIVEAUX D'ASR

Aucune étude n'a comparé les DACM à flux pulsatile entre eux.

La Commission s'est prononcée pour

- **une amélioration du service rendu majeure (ASR I) du DACM EXCOR en l'absence d'alternative (pas de greffon disponible),**
- **une absence d'amélioration du service rendu (ASR V) du DACM EXCOR par rapport aux autres DACM à flux pulsatile inscrit sur la LPPR.**

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

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

- le nombre d'implantations ;
- les caractéristiques de l'ensemble des patients implantés ;
- les résultats obtenus :
 - taux de survie ;
 - pourcentage de malades transplantés, sevrés ou toujours sous assistance ;
 - durée de l'assistance ;
 - données sur le retour à domicile ;
 - défaillances mécaniques
 - complications hémorragiques ; thromboemboliques ; infectieuses (en distinguant si possible les complications directement liées au dispositif de celles qui ne le sont pas)

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

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

Population rejointe :

Sur l'année 2012, les données de l'ATIH indiquent 14 implantations du dispositif EXCOR en France¹⁹.

En 2013, le nombre d'actes EQLA003, EQLA004, EQLA005, EQLA006 recensés dans le secteur public et privé est de 66 (données PMSI)²⁰. Ces actes concernent toutes les ACM extracorporelles dont EXCOR fait partie.

Population cible :

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

Les taux d'incidence annuel de cette pathologie provenant de registres étrangers sont estimés entre 1,7 et 4,4 pour 1000 habitants²⁴.

En appliquant ces taux à la population française de 2013²¹, le nombre de nouveaux cas serait compris entre 111 000 et 290 000. Il est difficile d'identifier la proportion de sujets susceptibles d'être implantés 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 ans²², l'estimation du nombre de nouveaux cas par an de moins de 70 ans serait comprise entre 37 000 et 97 000.

Les données épidémiologiques françaises révèlent que l'insuffisance cardiaque est souvent enregistrée à un stade avancé de l'évolution de la maladie sans plus de précision¹⁹. Aux Etats-Unis, les données permettant d'identifier la proportion de sujets susceptibles d'être implantés sont plus précises. Les dernières recommandations Américaine (ACCF/AHA) rapportent que 5,1 millions d'américains ont une insuffisance cardiaque²³. Environ 100 000 auraient une insuffisance cardiaque en phase terminale réfractaire aux thérapies standards sans précision de l'âge²⁴.

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.

¹⁹ ATIH – Tableau des molécules onéreuses et dispositifs médicaux implantables de la liste en sus. [\[consulté le 25.09.14\]](#)

²⁰ ATIH – Statistiques - Utilisation des codes diagnostics principaux ou actes classants dans les bases [\[consulté le 25.09.14\]](#)

²¹ Insee – Evolution de la population jusqu'en 2014. [\[consulté le 25.09.14\]](#)

²² 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

²³ Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013 15;62:e147-239

²⁴ 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

En appliquant ce taux à la population française d'insuffisants cardiaques, l'estimation du nombre de nouveaux patients susceptibles d'être implantés d'un DACM est comprise entre 750 et 1 950 cas par an.

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

La part du dispositif EXCOR ne peut être spécifiée en dehors de la population pédiatrique dans laquelle EXCOR est le seul DACM adapté.