

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

22 mars 2016

Faisant suite à l'examen du 09/02/2016, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 23/02/2016

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 22/03/2016.

CONCLUSIONS

HEARTMATE 3, dispositif d'assistance circulatoire mécanique (DACM) à débit continu (non pulsatile) électrique intracorporel monoventriculaire gauche

Demandeur : THORATEC EUROPE LIMITED (France)

Fabricant : THORATEC CORPORATION (États-Unis)

Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. pages 3 et 4)

Indications revendiquées :	Le DACM HEARTMATE 3 est indiqué lorsque la surface corporelle du patient est $\geq 1,2 \text{ m}^2$ dans les situations suivantes : - <u>Indication en situation aiguë</u> : 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) ; - <u>Indication élective</u> : 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.
Service Attendu (SA) :	Insuffisant, compte tenu du manque de données transposables à la situation française. Les données disponibles ne permettent pas à la Commission d'établir l'intérêt de dispositif HEARTMATE 3 dans les indications revendiquées.

**Données
analysées :**

Données non spécifiques

- Le 7^{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).
- Le 1^{er} rapport du registre européen EUROMACS ayant analysé l'efficacité et la sécurité de l'assistance circulatoire mécanique dans 31 institutions/pays (Biélorussie, Belgique, République Tchèque, Danemark, Allemagne, Grèce, Hongrie, Italie, Kazakhstan, Pays-Bas, Suisse, Turquie) chez 741 patients implantés.

Données spécifiques

- Une étude prospective menée dans 6 pays (Allemagne, République Tchèque, Kazakhstan, Autriche, Canada et Australie) portant sur 50 patients implantés avec le dispositif HEARTMATE 3 et bénéficiant d'un suivi à 180 jours.

La Commission estime que le degré de défaillance cardiaque de la population incluse dans l'étude fournie, en majorité INTERMACS 3 et 4, ne correspond pas au profil des malades justifiant une assistance ventriculaire en France. Comme dans les deux registres internationaux (INTERMACS et EUROMACS), cette procédure est majoritairement proposée en France aux patients en attente d'une transplantation. Cette perspective, non dominante dans l'étude fournie, est probablement due à l'inclusion d'un nombre important de malades dans des pays n'ayant pas ou peu d'accès à la transplantation cardiaque. La Commission note qu'aucune équipe française n'a été incluse dans cette étude.

Cette étude réalisée pour l'obtention du marquage CE ne satisfait pas les exigences de la Commission pour une prise en charge d'un dispositif implantable. Bien que le nombre de malades et les informations cliniques rapportées dans cette étude répondent aux demandes émises par la HAS en 2008, le profil des malades inclus et les conditions de leur prise en charge ne sont pas transposables en France.

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

La Commission prendra en compte le niveau des publications scientifiques.

La Commission a pris acte de la demande d'une étude comparative par la FDA (NCT02224755) pour agréer ce dispositif.

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

Composants implantables (unité par conditionnement)	Référence
Kit d'implantation LVAS HeartMate 3 [*] (1), UE (1 LVAD HM 3, 1 contrôleur de système HM 3, 1 tube d'éjection et 1 câble modulaire)	106524INT
LVAD HeartMate 3 [#] (1 pompe HM 3, 1 contrôleur de système HM 3 et 1 câble modulaire)	10001696INT
Tube d'éjection avec collerette anti-plicature HeartMate 3 (1)	105581INT
Collerette apicale HeartMate 3 (3)	106522INT

^{*} Kit d'implantation conçu pour une implantation initiale du dispositif ; Il inclut également la collerette apicale, le protecteur de filetage, le couteau de forage, l'emporte-pièce de forage cutané et les accessoires à porter.

[#] Cette référence sera utilisée en cas de remplacement du dispositif au cours duquel le tube d'éjection est laissé en place ; Elle inclut également la collerette apicale, le protecteur de filetage, le couteau de forage, l'emporte-pièce de forage cutané. Elle n'inclut pas le tube d'éjection et les accessoires à porter.

Accessoires chirurgicaux (unité par conditionnement)	Référence
Tunnélisateur HeartMate 3 (1)	106533INT
Couteau de forage apical* (1)	1050
Protecteurs de filetage HeartMate 3 (5)	106532INT
Emporte-pièce de forage cutané HeartMate 3 (6 mm) (1)	106528INT
Adaptateur de tunnélisation HeartMate 3 (3)	106534INT
Pièces à main chirurgicales HeartMate 3 (outil de déverrouillage et pinces du greffon)	10002222INT
Capuchon du câble modulaire HeartMate 3 (3)	106526INT

* Accessoire identique à celui du système HeartMate II V2.

Composants externes	Référence
Contrôleur de système HeartMate 3 (stérile, autonome avec batterie de secours) (1)	106531INT
Câble Modulaire HeartMate 3 (1)	106525INT
Moniteur du système* (1)	1286INT
Batterie de secours du contrôleur de système (EBB) (contrôleur, autonome, 11 V)* (1)	106128
Carte de données du moniteur du système*	101609
Mobile Power Unit* (1)	107758
Cordon d'alimentation secteur de la Mobile Power Unit* (1)	107757
Module d'alimentation* (1)	103868
Câble patient du module d'alimentation (14 volts)* (1)	103426
Chargeur de batterie universel* (1)	103869
Jeu de batteries Li-ion 14 volts* (4 batteries)	2465
Jeu d'adaptateurs de batteries Li-ion 14 volts* (1 jeu de 2 adaptateurs de batterie)	2865
Batterie de secours du module d'alimentation* (1)	109200
Câble moniteur du système-module d'alimentation* (1)	103859
Cordon module d'alimentation/chargeur de batterie-alimentation secteur* (1)	103861

* Composant identique à celui du système HeartMate II V2.

Accessoires pour la mobilité du patient (unité par conditionnement)	Référence
Sac de transport* (1)	1260
Sac de douche* (2)	104232
Sac du kit d'accessoires à porter* (1 courroie de cou, 1 clip de ceinture, 1 sac de protection, veste-étui)	106129
Veste-étui, contrôleur de système, batterie 14 V* (taille S/M/L) (1)	104229 104230 104231
Étui pour batterie, contrôleur de système, 14 V* (2)	104234
Sac renforcé pour contrôleur de système (droite/gauche)* (1)	104233 106449

* Accessoire identique à celui du système HeartMate II V2.

01.2. CONDITIONNEMENT

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

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

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

Le DACM HEARTMATE 3 est indiqué, lorsque la surface corporelle du patient est $\geq 1,2 \text{ m}^2$, dans les situations suivantes :

Indication en situation aiguë : défaillance aiguë mono ou bi ventriculaire chez l'insuffisant cardiaque, non contrôlée par un traitement optimal, en l'absence d'alternative thérapeutique conventionnelle (médicamenteuse et/ou interventionnelle et/ou chirurgicale) ;

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

Contre-indications

- dysfonction pulmonaire sévère, hypertension artérielle pulmonaire fixée ;
- insuffisance hépatique sévère (cirrhose, hypertension portale, ...) ;
- troubles majeurs de la crase sanguine ;
- hémorragie incontrôlée ;
- syndrome septique et inflammatoire systémique non contrôlé ;
- lésions irréversibles documentées du système nerveux central, accident vasculaire cérébral récent ;
- cachexie ;
- maladie systémique avec atteinte de plusieurs organes ;
- désordres psychiatriques mettant en péril l'observance du traitement, manque de coopération ;
- affection de mauvais pronostic lorsque l'espérance de vie est inférieure à 2 ans ;
- rupture septale non traitée ;
- surface corporelle $< 1,2 \text{ m}^2$

01.4. COMPARETEURS REVENDIQUES

Les précédentes versions de dispositif d'assistance circulatoire mécanique à flux continu.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du dispositif d'assistance circulatoire mécanique HEARTMATE 3.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

DMIA, notification par The British Standards Institution (n°0086), Royaume Uni.

03.2. DESCRIPTION

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

La pompe à sang électrique centrifuge avec lévitation magnétique du rotor, produit un courant cardiaque rotatif et est raccordée en parallèle via une canule d'admission à la circulation native. Le dispositif, en titane, est placé dans la pointe du ventricule gauche et un greffon d'éjection est anastomosé à l'aorte ascendante. Le rotor est maintenu en état de lévitation magnétique au sein du flux sanguin. La pompe est raccordée aux composants externes du système par une ligne percutanée. Son débit maximal peut atteindre 10 L/min.

Le contrôleur de système (unité de contrôle) est porté par le patient à la ceinture. Il transmet les signaux de commande à la pompe ainsi que l'alimentation électrique via la ligne percutanée. Il enregistre les données de la pompe et déclenche les alarmes. Le contrôleur dispose d'une batterie de secours (Lithium-ion 11 volt) qui fournit 15 minutes d'alimentation de secours au DACM en cas de déconnexion ou de défaillance de la source d'alimentation en cours d'utilisation.

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

Les sources d'alimentation sont de 2 types :

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

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

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 ASSOCIES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 41, 12/11/2015), les actes associés à la pose d'une assistance circulatoire mécanique monoventriculaire interne sont référencés sous les chapitres « Assistance circulatoire mécanique ventriculaire ».

EQLA007	Pose d'une assistance circulatoire mécanique monoventriculaire interne, par thoracotomie sans CEC
EQLA008	Pose d'une assistance circulatoire mécanique monoventriculaire interne, par thoracotomie avec CEC

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 ATTENDU

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. DONNEES NON SPECIFIQUES

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 7^{ème} rapport annuel INTERMACS¹ décrit les données d'efficacité collectées entre juin 2006 et décembre 2014, dans 158 centres sur 15 745 patients adultes implantés analysés dans le registre. Le taux de primo-implantation continue d'augmenter et a atteint les 2 500 patients implantés en 2014.

La prédominance des assistances intracorporelles à flux continu reste manifeste depuis 2008 avec 2 423 implantations en 2014 (1695 implantations de pompes axiales et 728 implantations de pompes centrifuges).

La progression des implantations en thérapie définitive atteint un plateau en 2014, après avoir continuellement augmenté entre 2008 et 2013, autour de 46%. On note que 30% des patients étaient inscrits sur la liste de transplantation cardiaque au moment de l'implantation du dispositif.

Sur la période de 2012 à 2014, la majorité des patients implantés avec une assistance circulatoire à flux continu avait un profil INTERMACS 2 et 3 (respectivement 36% et 29,6%). Le profil INTERMACS 1 de choc cardiogénique représentait 14,3% des patients et le profil INTERMACS 4, 14,5%.

¹ Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, et al. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. J Heart Lung Transplant. 2015 Dec.

Le taux de survie actuariel avec les assistances intracorporelles à flux continu atteint 80%, 70% et 59% à respectivement 1, 2 et 3 ans. La survie avec une assistance biventriculaire reste inférieure à celle sous assistance monoventriculaire gauche avec seulement 50% de survie à 1 an.

Une comparaison des événements indésirables sous assistances intracorporelles à flux continu entre la période 2008-2011 et 2012-2014 a été réalisée.

Le taux global d'événements indésirable a diminué sur la deuxième période passant de 33% sur 2008-2011 à 29% sur 2012-2014, avec toutefois une augmentation significative des accidents vasculaires cérébraux passant de 487 *versus* 916 événements pour 100 patients-année ; $p < 0,0001$.

Sur la période de 2012 à 2014, les saignements ont représenté 7,8% des événements indésirables, les infections 7,28%, les arythmies cardiaques 4,06%, les insuffisances respiratoires 2,73% et les accidents vasculaires cérébraux 1,61%.

Le registre INTERMACS est de bonne qualité méthodologique en raison de son caractère prospectif et exhaustif. Il n'apporte pas de résultats spécifiques à HEARTMATE 3, le dispositif n'ayant pas encore reçu l'agrément FDA, et n'est pas transposable à la pratique française.

Le **registre Européen EUROMACS²**, a fait l'objet d'une première publication de rapport annuel en mai 2015. Cette base de données a collecté les informations sur l'assistance circulatoire dans 31 institutions/pays (Biélorussie, Belgique, République Tchèque, Danemark, Allemagne, Grèce, Hongrie, Italie, Kazakhstan, Pays-bas, Suisse, Turquie). Le registre a été accessible en 2012 et il a été demandé aux centres de soumettre leurs données rétrospectivement au 1^{er} janvier 2011.

Au total, entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 décembre 2013, les données de 741 patients ont été colligées dans la base.

Une assistance monoventriculaire gauche a été implantée chez 636 patients (85,8%). L'implantation biventriculaire a concerné 45 patients (6,1%), l'assistance monoventriculaire droite 53 patients (7,1%) et la pose d'un cœur artificiel total 9 patients (1,2%).

La majorité des patients a été implantée en pont à la transplantation ($n=514$, 37,8%). Près de 60% des patients avaient un statut INTERMACS de niveau 2 ou 3 lors de l'implantation.

Le taux de survie actuariel avec les assistances intracorporelles à flux continu a atteint 72,5%, 62,8% et 60,9% à respectivement 1, 2 et 3 ans.

Les événements indésirables majeurs rapportés ont été les infections (35,3%), les hémorragies (26,1%), les dysfonctionnements de dispositif (20,1%) et les événements neurologiques (16,4%). Dans les 2,1% des cas restant, il s'agissait d'une combinaison de plusieurs événements.

Les causes principales de décès retrouvées ont été la défaillance multiviscérale (30,4%) et le sepsis/infection (23,5%).

Le registre EUROMACS apporte des données descriptives sur l'assistance circulatoire utilisée au travers de 31 pays/institutions. Le caractère rétrospectif et non exhaustif de ce registre constitue une limite à l'exploitation de ces données qui ne peuvent être qu'exploratoires. Il n'apporte pas de résultats spécifiques à HEARTMATE 3, aucun patient dans ce registre n'est implanté avec ce dispositif.

² de By TM, Mohacsi P, Gummert J, Bushnaq H, Krabatsch T, Gustafsson F et al. EUROMACS members. The European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support (EUROMACS): first annual report. Eur J Cardiothorac Surg. 2015 may;47:770-6

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

L'argumentaire de la demande repose principalement sur les données d'une étude observationnelle pour laquelle le rapport d'étude clinique a été fourni (NCT02170363).

Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective, multicentrique, réalisée chez des patients implantés avec le dispositif HEARTMATE 3 et suivis pendant 6 mois. Aucune limite d'âge n'a été fixée au protocole.

Cette étude a été réalisée pour l'obtention du marquage CE.

L'objectif de l'étude était d'évaluer la performance et la tolérance du dispositif HEARTMATE 3 chez des patients avec une insuffisance cardiaque gauche réfractaire avancée ayant besoin d'une assistance cardiaque temporaire (en attente de transplantation ou jusqu'à récupération myocardique) ou d'une assistance définitive et permanente.

Le critère de jugement principal était le taux de survie à 6 mois suivant l'implantation. Le protocole avait prévu la comparaison de ce taux de survie à 6 mois à un taux de survie de référence fixé initialement à 86% puis revu à 88% à partir des données appariées de patients implantés avec le dispositif HEARTMATE II provenant du registre INTERMACS.

Les critères de jugement secondaires portaient sur le taux d'événements indésirables, le taux de dysfonctionnement du dispositif, le statut fonctionnel du patient et la qualité de vie.

Au total, 50 patients ont été implantés avec le système HEARTMATE 3 entre juin 2014 et novembre 2014 dans 6 pays (Australie, Autriche, Canada, République Tchèque, Allemagne et Kazakhstan).

Les patients étaient âgés en moyenne de 58,9±13,5 ans [19-75] et 90% étaient des hommes (n=45). La surface corporelle moyenne était de 2,0 m² [1,6-2,4].

Les résultats rendent compte d'une implantation en pont à la transplantation dans 54% des cas et en assistance définitive et permanente pour les 46% restant. A l'inclusion, les patients implantés par HEARTMATE 3 avaient principalement un profil INTERMACS 3 (42%)³ et 4 (40%).

Après l'implantation, 43 patients (86%) sont sortis de l'hôpital en bénéficiant toujours de l'assistance circulatoire mécanique. Parmi ces patients 21 sont retournés à domicile et 22 ont été orientés vers un autre centre médical. La durée moyenne entre l'implantation et la sortie d'hôpital a été de 28 jours [14-232].

Sept patients ne sont pas sortis de l'hôpital pour les raisons suivantes : 3 patients sont décédés au cours de l'hospitalisation, 3 patients sont restés hospitalisés au cours des 6 mois de suivi en raison de complications post-opératoires et un patient a bénéficié d'une transplantation cardiaque à J50.

A 6 mois de suivi, 46 patients parmi les 50 patients implantés avec le dispositif étaient toujours en vie, soit un taux de survie à 6 mois de 92% (borne inf IC_{97,5%} = 83%).

³ Profils INTERMACS :

- 1 : choc cardiogénique critique
- 2 : péjoration progressive malgré inotropes
- 3 : stable mais non sevrable des inotropes
- 4 : Symptômes de repos à domicile sous thérapie orale maximale
- 5 : Intolérance complète à tout exercice
- 6 : Limitation lors de tout exercice
- 7 : Classe NYHA III avancée

Tableau : Données d'efficacité et de sécurité de HEARTMATE 3

	Etude HEARTMATE 3
Nombre de sujets	50
Efficacité	6 mois
Taux de survie globale	92%
Transplantations	2
Explantations	0
Maintient sous DACM	44
Décès	4
Sécurité	
Infections	36% (1,21 ^{PA})
Dont sepsis	16% (0,35 ^{PA})
Hémorragies	38 % (1,52 ^{PA})
Arythmies ventriculaires	14% (0,30 ^{PA})
Evénements neurologiques	8% (0,17 ^{PA})
Défaillances mécaniques internes	6% (0,13 ^{PA})
Défaillances mécaniques externes	24% (0,61 ^{PA})
Thrombose de la pompe	0

Au total, 42% des patients ont été réopérés au moins une fois : 20 réopérations ont été réalisées dans les 30 jours post-implantation et 41 entre 31 et 180 jours post-implantation.

Une réadmission post-implantation a concerné 53% des patients, parmi lesquels 35% plus d'une fois.

Cette étude apporte des informations descriptives sur le taux de survie à court terme et la sécurité de patients, majoritairement en profil INTERMACS 3 et 4, implantés avec le dispositif HEARTMATE 3. Aucune thrombose n'est rapportée à 6 mois.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

La notice d'utilisation mentionne les événements indésirables suivants comme pouvant être associés à l'utilisation du DACM HEARTMATE 3 :

- Décès
- Hémorragie (peropératoire ou tardive)
- Infection locale
- Arythmie cardiaque
- Insuffisance respiratoire
- Septicémie
- Infection de la ligne percutanée ou de la poche de la pompe
- Insuffisance cardiaque droite
- Insuffisance rénale
- Épisode psychiatrique
- Accident vasculaire cérébral
- Événement thrombo-embolique périphérique
- Dysfonctionnement hépatique
- Dysfonctionnement neurologique
- Hémolyse

Les principales données sur les événements indésirables observés avec le dispositif HEARTMATE 3 proviennent de l'étude observationnelle menée en vue d'obtenir le marquage CE, elles sont rapportées ci-après :

	HEARTMATE 3 N=50		
	Entre 0 et 30 jours	Entre 0 et 180 jours	
	Patients	Patients	Evénements/ patient année
Saignements nécessitant une chirurgie	12%	14%	0,35
Infections ligne percutanée	2%	10%	0,22
Septicémie	8%	16%	0,35
Evénement indésirable lié au dispositif			
Interne	6%	6%	0,13
Externe	12%	24%	0,61
Thrombose de la pompe	0%	0%	0
Arythmie cardiaque	28%	34%	0,74
Insuffisance rénale	10%	10%	0,22
Insuffisance cardiaque droite	8%	10%	0,22
DACM ventriculaire droit	4%	4%	0,09
Accident vasculaire cérébral	4%	12%	0,26
Accident vasculaire cérébral ischémique	4%	8%	0,17
Accident vasculaire cérébral hémorragique	0%	4%	0,09
Insuffisance respiratoire	14%	16%	0,35

4.1.1.3.1. MATERIOVIGILANCE

Le demandeur stipule qu'il n'y a pas de donnée de matériovigilance disponible à ce jour sur le DACM THORATEC HEARTMATE 3.

Au total, l'étude fournie apporte des informations sur la survie à court terme de 50 patients implantés avec le dispositif HEARTMATE 3. Ces patients sont majoritairement de profil INTERMACS 3 et 4. Le taux de défaillances mécaniques externes apparaît élevé.

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 adaptées en fonction de la gravité de l'insuffisance cardiaque, de son étiologie, du patient et du contexte⁴.

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 ces patients les dispositifs intra-corporels sont à privilégier),

⁴ 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

- 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. Les patients non transplantés ou non éligibles à la transplantation, 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.

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.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Les données fournies (étude réalisée pour l'obtention du marquage CE) ne satisfont pas les exigences de la Commission pour une prise en charge d'un dispositif implantable. Elles ne lui suffisent pas pour se prononcer favorablement sur l'intérêt thérapeutique du dispositif HEARTMATE 3.

Le degré de défaillance cardiaque de la population incluse dans l'étude fournie, en majorité INTERMACS 3 et 4, ne correspond pas au profil des malades justifiant une assistance ventriculaire en France. Comme dans les deux registres internationaux (INTERMACS et EUROMACS), cette procédure est majoritairement proposée en France aux patients en attente d'une transplantation. Cette perspective, non dominante dans l'étude fournie, est probablement due à l'inclusion d'un nombre important de malades dans des pays n'ayant pas ou peu d'accès à la transplantation cardiaque. La Commission note qu'aucune équipe française n'a été incluse dans cette étude.

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. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Les multiples appellations de l'insuffisance cardiaque (aiguë ou chronique, gauche ou droite, congestive ou non congestive, systolique ou diastolique), associées à l'absence de critères diagnostiques clairs rendent difficile l'obtention de données épidémiologiques précises⁵.

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 population⁶.

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 4,4/1 000 chez les hommes et entre 1,7 et 4,2/1 000 chez les femmes⁷.

⁵ 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)

⁶ CEDIT. Dispositifs d'assistance cardiaque mécanique. Paris: AP-HP; 2007

⁷ Mebazza A, Payen D. L'insuffisance cardiaque aiguë. Paris: Springer; 2006

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 patients⁸.

04.2.3. IMPACT

En 2014, 906 candidats étaient inscrits sur liste d'attente pour greffe cardiaque. Près de 50 % des besoins en greffons ont été couverts.

En pourcentage, un an après l'inscription en liste d'attente réalisée en 2011, 69% des malades sont greffés et 11,5 % sont décédés ou sortis de liste pour aggravation. Sur la cohorte 2009-2014, 50% des malades inscrits sont greffés au bout de 4 mois.

L'insuffisance d'organes, à l'origine d'une durée d'attente croissante, est susceptible d'entraîner une dégradation de l'état clinique des patients et donc une transplantation en urgence, voire leur décès. En 2014, 74 candidats à la greffe cardiaque, soit 8% des inscrits sont décédés en liste d'attente⁹.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

L'assistance circulatoire mécanique a un intérêt pour la santé publique.

La Commission estime que les informations qui lui ont été communiquées ne lui permettent pas d'établir l'intérêt de HEARTMATE 3 pour la santé publique.

Bien que le nombre de malades et les informations cliniques rapportées dans cette étude répondent aux demandes émises par la HAS en 2008, le profil des malades inclus et les conditions de leur prise en charge ne sont pas transposables en France.

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

La Commission prendra en compte le niveau des publications scientifiques.

La Commission a pris acte de la demande d'une étude comparative par la FDA (NCT02224755) pour agréer ce dispositif.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est insuffisant pour l'inscription du dispositif HEARTMATE 3 sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

⁸ 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

⁹ Agence de la biomédecine. Rapport annuel bilan des activités de l'agence de la biomédecine 2014. Saint-Denis-La-Plaine