

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

AVIS DE LA CNEDiMts

30 mai 2017

Faisant suite à l'examen du 16/05/2017, la CNEDiMts a adopté le projet d'avis le 30/05/2017

CONCLUSIONS

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

Demandeur : ST. JUDE MEDICAL France SAS (France)

Fabricant : THORATEC CORPORATION (États-Unis)

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

**Indications
retenues :**

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 ;

	<ul style="list-style-type: none"> - désordres psychiatriques mettant en péril l'observance du traitement, manque de coopération ; - affection de mauvais pronostic lorsque l'espérance de vie est inférieure à 2 ans ; - rupture septale non traitée ; - surface corporelle < 1,2m² <p>Pour les patients d'âge supérieur ou égal à 70 ans, une évaluation approfondie à la recherche des co-morbidités et autres facteurs de risque incluant une évaluation gériatrique doit être effectuée. La décision d'implantation doit être réalisée au terme d'une concertation pluridisciplinaire afin de sélectionner les seuls patients pouvant en attendre un bénéfice suffisant. La participation d'un gériatre est plus particulièrement recommandée pour les patients de plus de 70 ans.</p>
Service Attendu (SA) :	<p>Suffisant, en raison de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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.
Comparateur retenu :	HEARTMATE II
Amélioration du SA :	ASA de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	<p><i>Données spécifiques fournies lors de la précédente demande d'inscription</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p><i>Nouvelles données spécifiques fournies</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • La publication de Mehra <i>et al.</i> sur MOMENTUM 3, une étude américaine contrôlée randomisée de non-infériorité, comparant le dispositif HEARTMATE 3 implanté chez 151 patients au dispositif HEARTMATE II implanté chez 138 patients suivis à 6 mois. • L'analyse intermédiaire de l'étude observationnelle européenne ELEVATE sur les 50 premiers patients inclus et implantés avec le dispositif HEARTMATE 3.
---------------------	---

Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	<p>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).</p>

<p>Modalités de prescription et d'utilisation :</p>	<p>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.</p> <p>Chaque centre doit disposer :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>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.</p> <p><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></p>
<p>Conditions du renouvellement :</p>	<p>La Commission insiste sur la nécessité de disposer de données en population française à l'occasion du renouvellement.</p> <p>L'entreprise devra fournir les résultats de l'étude post-inscription demandée pour HEARTMATE II. La commission rappelle que cette étude doit permettre le suivi de toutes les implantations réalisées dans les établissements de santé autorisés.</p> <ul style="list-style-type: none"> - le nombre d'implantations ; - les caractéristiques de l'ensemble des patients implantés ; - les résultats obtenus : <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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) <p>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.</p>
<p>Population cible :</p>	<p>Entre 800 et 2 000 patients par an</p>

Avis 1 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. MODÈLES ET RÉFÉRENCES

Kit d'implantation	Référence
Kit d'implantation HEARTMATE 3 comprenant les éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> • <u>Fournis stériles</u> : 1 pompe à sang HEARTMATE 3 1 canule de sortie avec système anti-plicature 1 contrôleur de système HEARTMATE 3 1 câble modulaire 1 couteau de forage apical 1 collerette apicale 1 emporte-pièce de forage cutané 1 set de protecteurs de filetage • <u>Fournis non-stériles</u> Kit d'accessoires pour contrôleur (1 courroie de cou, 1 clip de ceinture, 1 sac de protection) <ul style="list-style-type: none"> 1 batterie de secours ion-lithium 11 V 1 notice d'utilisation HEARTMATE 3 	(106524INT) (155581INT) (106531INT) (106525INT) (1050) (106522INT) (106528INT) (106532INT) (106129) (106128)

Instruments d'implantation (fournis non stériles) : éléments à commander individuellement	Référence
1 tunnélisateur HEARTMATE 3	106533INT
Outils chirurgicaux HEARTMATE 3™ (outil de déverrouillage et pinces du greffon)	10002222INT

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

Consoles : éléments à commander individuellement; identiques à ceux de HEARTMATE II	Référence
1 moniteur du système	1286INT
1 Mobile Power Unit	107758
1 cordon d'alimentation secteur de la Mobile Power Unit	107757
1 module d'alimentation	103868
1 câble patient du module d'alimentation (14 volts)	103426
1 chargeur de batterie universel	103869
1 câble moniteur du système-module d'alimentation*	103859
1 cordon module d'alimentation/chargeur de batterie-alimentation secteur	103861

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

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

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 REVENDIQUÉES

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. COMPAREUR REVENDIQUÉ

Dispositif d'assistance circulatoire mécanique HEARTMATE II.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Le dispositif d'assistance circulatoire mécanique HEARTMATE 3 a été évalué pour la première fois par la Commission en date du 22 mars 2016¹. La Commission avait émis un avis défavorable quant à son inscription dans les indications :

- « 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) ;

¹ Avis de la Commission du 22/03/2016 relatif à HEARTMATE 3, dispositif d'assistance circulatoire mécanique (DACM) à débit continu (non pulsatile) électrique intracorporel monoventriculaire gauche. HAS ; 2016. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_657485/avis-rapports?cid=c_657485

- 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. »

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

03 CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

03.2. DESCRIPTION

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

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

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

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

Les sources d'alimentation sont de 2 types :

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

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 ASSURÉES

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

03.4. ACTES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 46.5, 03/05/2017), 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

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. INTÉRÊT DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNÉES : ÉVALUATION DE L'EFFET THÉRAPEUTIQUE / EFFETS INDÉSIRABLES, RISQUES LIÉS À L'UTILISATION

04.1.1.1. RAPPEL DE L'AVIS PRÉCÉDEMMENT ÉMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 22 mars 2016¹, la Commission s'était prononcée pour un service attendu insuffisant compte tenu du manque de données transposables à la situation française.

Les données spécifiques fournies n'avaient pas permis à la Commission d'établir l'intérêt de dispositif HEARTMATE 3 dans les indications revendiquées. Il s'agissait d'une étude prospective menée dans 6 pays (Allemagne, République Tchèque, Kazakhstan, Autriche, Canada et Australie) portant sur 50 patients implantés avec le dispositif HEARTMATE 3 et bénéficiant d'un suivi à 180 jours.

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

04.1.1.2. NOUVELLES DONNÉES SPÉCIFIQUES

L'argumentaire de la demande repose sur :

- une étude contrôlée randomisée de non-infériorité publiée (étude MOMENTUM 3),

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

- une étude observationnelle pour laquelle le protocole et le rapport d'étude (analyse intermédiaire) ont été fournis (étude ELEVATE).

Etude contrôlée randomisée de non-infériorité MOMENTUM 3

MOMENTUM 3 est une étude contrôlée randomisée de non-infériorité, réalisée dans 69 centres aux Etats-Unis. L'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité du dispositif HEARTMATE 3 en démontrant sa non-infériorité par rapport à HEARTMATE II chez des patients avec insuffisance cardiaque gauche avancée réfractaire.

Le critère de jugement principal était un critère composite défini par la survie à 6 mois sans accident vasculaire cérébral invalidant (score modifié de Rankin >3) ou sans réintervention pour cause de remplacement ou d'explantation du dispositif (pour motif autre que la récupération). La marge de non-infériorité (perte d'efficacité consentie) était fixée à -10%.

Au total, 294 patients ont été inclus avec 152 patients dans le groupe HEARTMATE 3 et 142 dans le groupe HEARTMATE II. Un patient du groupe HEARTMATE 3 et 4 patients du groupe contrôle HEARTMATE II n'ont pas été implantés, conformément aux conditions imposées par le protocole.

A 6 mois, aucun patient n'a été perdu de vue. L'analyse en intention de traiter rend compte d'un taux de survie sans AVC ou réintervention de 86,2% dans le groupe HEARTMATE 3 et de 76,8% dans le groupe HEARTMATE II (différence = 9,4 et borne inférieure IC_{95%} [-2,1, p<0,001]).

Les critères de jugements secondaires sont décrits dans le résumé tabulé en annexe.

Cette étude apporte des informations sur l'efficacité à court terme (6 mois) du dispositif HEARTMATE 3 en comparaison au dispositif HEARTMATE II. La perte d'efficacité consentie de 10% (marge de non-infériorité) n'a pas été argumentée dans la publication du protocole. L'analyse de non-infériorité a été effectuée sur la population en intention de traiter. L'analyse de confirmation en per protocole n'est pas rapportée dans la publication.

Etude observationnelle ELEVATE – registre post-commercialisation

Cette étude observationnelle, prospective, multicentrique est réalisée chez des patients implantés avec le dispositif HEARTMATE 3. Il s'agit d'un registre post-commercialisation dans lequel il est prévu d'inclure 500 patients dans 50 centres dont 2 en France.

L'objectif de l'étude est de recueillir des données en vie réelle des patients implantés avec le dispositif HEARTMATE 3. Les patients sont suivis jusqu'à 24 mois post-implantation ou jusqu'à transplantation, explantation pour récupération myocardique ou décès.

Les critères de jugement sont les résultats cliniques, le statut fonctionnel évalué par le test de marche de 6 minutes et la classification NYHA, le taux d'événements indésirables anticipés, le taux de défaillance du dispositif, le taux de ré-opération et le taux de ré-hospitalisation.

Les données disponibles proviennent d'une analyse intermédiaire prévue au protocole portant sur les 50 premiers patients avec profil INTERMACS 1 à 3.

Ces patients ont été implantés avec le système HEARTMATE 3 entre octobre 2015 et mars 2016 dans 5 pays (Allemagne, Danemark, Israël, Autriche et Royaume-Uni).



Les résultats de l'analyse intermédiaire rendent compte d'une implantation en pont à la transplantation [REDACTED], en assistance définitive et permanente [REDACTED] en pont à la récupération [REDACTED] en pont à la candidature à la transplantation pour [REDACTED] et en pont à la décision pour [REDACTED]

La durée médiane du séjour entre l'implantation et la sortie a été [REDACTED]. Après l'implantation, [REDACTED] sont sortis de l'hôpital avec le dispositif HEARTMATE 3 en place :

- [REDACTED] sont rentrés chez eux en sortant de l'hôpital,
- [REDACTED] ont été transférés dans une unité de soins de suite.

[REDACTED] post-opératoires, respectivement des suites d'un sepsis du cathéter et d'une défaillance multi-viscérale et d'une défaillance multiviscérale. [REDACTED]

Les données de sécurité sont rapportées dans le tableau ci-dessous :

Etude HEARTMATE 3	
Nombre de sujets	[REDACTED]
Sécurité	
Tout type d'infections	[REDACTED]
Sepsis	[REDACTED]
Infection ligne percutanée	[REDACTED]
Infection de la pompe	[REDACTED]
Hémorragies	[REDACTED]
Arythmies ventriculaires	[REDACTED]
Evénements neurologiques	[REDACTED]
Défaillances mécaniques internes	[REDACTED]
Défaillances mécaniques externes*	[REDACTED]
Thrombose de la pompe	[REDACTED]

* défaut d'alarme/plicature ligne percutanée

Au total, [REDACTED] ont été réopérés au moins une fois. Les raisons de réopération sont détaillées dans le tableau ci-dessous :

	Réopération <30 jours	Réopération 31-180 jours
Saignement majeur	[REDACTED]	[REDACTED]
Ponction liquide péricardique	[REDACTED]	[REDACTED]
Injection majeure	[REDACTED]	[REDACTED]
RVAD (implantation ou retrait)	[REDACTED]	[REDACTED]
Autre		
Fermeture tardive	[REDACTED]	[REDACTED]
Laparotomie	[REDACTED]	[REDACTED]
Epanchement pleural	[REDACTED]	[REDACTED]
Total	[REDACTED]	[REDACTED]

Une réadmission dans les 6 mois post-implantation a concerné [REDACTED]. Les raisons sont détaillées dans le tableau ci-dessous :

Réadmissions	
Transplantation ou évaluation pour transplantation	[REDACTED]
Suspicion de dysfonctionnement du dispositif	[REDACTED]
Gestion de l'anti-coagulation	[REDACTED]
Evénements indésirables	[REDACTED]
Autre*	[REDACTED]
Total	[REDACTED]

* pneumonie, remplacement de défibrillateur cardiaque implantable, alarme de débit faible

L'évolution du score NYHA a pu être évaluée pour 38 patients. A l'inclusion leur score se trouvait en classe III A/B ou IV. A 6 mois, [REDACTED] étaient en classe II ou I et 6 étaient en classe IIIA.

Les données du test de marche ont été disponibles pour 20 patients (appariement entre valeur à l'inclusion et à 6 mois). La variation moyenne de distance parcourue a été évaluée à [REDACTED]

Les données de qualité de vie *via* l'EQ-5D-5L ont été disponibles pour 18 patients (appariement entre valeur à l'inclusion et à 6 mois). La variation moyenne du score EVA a été évaluée [REDACTED]

Cette étude apporte des informations descriptives sur le taux de survie à court terme et la sécurité des patients implantés avec le dispositif HEARTMATE 3. [REDACTED]

04.1.1.3. EFFETS INDÉSIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Les événements indésirables rapportés, portant sur le plus grand nombre de patients proviennent de l'étude MOMENTUM 3.

	HEARTMATE 3 N=151	
	Nombre de patients (%)	Nombre d'événements
Thrombose de la pompe (avérée ou suspectée)	0	0
Septicémie	14 (9,3)	19
Saignements nécessitant une chirurgie	15 (9,9)	15
Saignements gastro-intestinaux	24 (15,9)	47
Infections ligne percutanée	18 (11,9)	21
Arythmie cardiaque	47 (31,1)	61
Insuffisance rénale	17 (11,3)	18
Insuffisance cardiaque droite	45 (29,8)	49
DACM ventriculaire droit	4 (2,6)	4
Accident vasculaire cérébral	12 (7,9)	12
Accident vasculaire cérébral ischémique	8 (5,3)	8
Accident vasculaire cérébral hémorragique	4 (2,6)	4
Insuffisance respiratoire	33 (21,9)	44

4.1.1.3.2. MATÉRIOVIGILANCE

D'octobre 2015 à novembre 2016, [REDACTED] dispositifs HEARTMATE 3 ont été vendus en Europe. Le demandeur rapporte que 77 incidents sont survenus sur cette même période. La nature de ces événements est détaillée dans le tableau ci-dessous :

Evènements rapportables	Nombre d'événements
Accident vasculaire cérébral (AVC)	19
<i>Dont AVC ischémiques</i>	7
<i>Dont AVC hémorragiques</i>	10
Troubles neurologiques	1
Hémorragie	9
<i>Dont hémorragie gastro-intestinale</i>	5
Infection	25
<i>Dont infection de la ligne percutanée</i>	22
<i>Dont sepsis</i>	1
Insuffisance cardiaque droite	1

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Interférence avec un DAI* ou un CRT-D** implanté, nécessitant son remplacement	4
Thrombo-embolie	6
<i>Dont thrombo-embolie au niveau de la canule d'admission</i>	4
Décès de cause inconnue	1
Autres (problèmes per-opérateurs avec les canules ou les collerettes, inconfort dû à la rigidité de la ligne percutanée)	11
Total tous évènements	77

*DAI : défibrillateur automatique implantable

**CRT-D : défibrillateur automatique implantable avec resynchronisation

04.1.1.4. DONNÉES 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, 1 étude contrôlée randomisée sur 152 patients implantés avec HEARTMATE 3 a été fournie. Elle conclut à la non-infériorité du dispositif par rapport à HEARTMATE II. Une analyse intermédiaire sur les 50 premiers patients inclus dans une étude observationnelle Européenne a également été fournie.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

La prise en charge de l'insuffisance cardiaque fait appel à des mesures thérapeutiques (traitement pharmacologique, chirurgie, traitements électriques, greffe d'organe et DACM) qui doivent être adaptées en fonction de la gravité de l'insuffisance cardiaque, de son étiologie, du patient et du contexte².

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.

² 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

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'INTÉRÊT DU PRODUIT

La Commission estime que le rapport effet thérapeutique/effets indésirables du DACM HEARTMATE 3 est favorable à son utilisation dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, pour des patients dont le pronostic vital est menacé.

04.2. INTÉRÊT DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITÉ DE LA PATHOLOGIE

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

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 précises³.

Une étude réalisée en 2002 par les médecins généralistes du réseau Sentinelles a estimé la prévalence de l'insuffisance cardiaque à 2,2% dans la population française⁴. 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 population⁵.

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 femmes⁶.

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 patients⁷.

04.2.3. IMPACT

En 2015, 980 candidats étaient inscrits sur liste d'attente pour greffe cardiaque. Près de 50 % des besoins en greffons ont été couverts.

L'évolution du devenir des malades inscrits pour la première fois en liste d'attente cardiaque en 2012 rend compte à 18 mois de 68,9% des malades ayant été greffés et 14,3% patients étant décédés ou sortis de liste pour aggravation.

Après 1 an d'attente, les malades inscrits entre 2011 et 2015 ont 68% de chance d'être greffés et 13% de risque de décéder en attente.

³ 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)

⁴ Saudubray T, Saudubray C, Viboud C, Jondeau G, Valleron AJ, Flahault A, et al. Prévalence et prise en charge de l'insuffisance cardiaque en France : enquête nationale auprès des médecins généralistes du réseau Sentinelles. Rev Med Interne. 2005;26(11):845-50

⁵ CEDIT. Dispositifs d'assistance cardiaque mécanique. Paris: AP-HP; 2007

⁶ Mebazaa A, Payen D. L'insuffisance cardiaque aiguë. Paris: Springer; 2006

⁷ Zannad F, Briançon S, Juillière 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

Au total, 9% des nouveaux candidats inscrits sur la liste d'attente pour greffe cardiaque en 2015 avaient une assistance circulatoire mécanique de longue durée ou un cœur artificiel total.

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 2015, sur les patients candidats à la greffe cardiaque, 78 (8%) sont décédés en liste d'attente⁸.

Le dispositif HEARTMATE 3 répond à un besoin thérapeutique couvert, d'autres dispositifs d'assistance circulatoire mécanique mono-ventriculaire gauche sont inscrits sur la LPPR.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DE SANTÉ PUBLIQUE

En l'absence d'alternative disponible pour ces malades et compte tenu de la gravité de la pathologie la Commission considère que l'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 Attendu est suffisant pour le renouvellement d'inscription de HEARTMATE 3 sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes : lorsque la surface corporelle du patient est $\geq 1,2$ 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 électorale : 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 HEARTMATE 3 sont :

- dysfonction pulmonaire sévère, hypertension artérielle pulmonaire fixée ;
- insuffisance hépatique sévère (cirrhose, hypertension portale, ...) ;
- troubles majeurs de la crase sanguine ;
- hémorragie incontrôlée ;
- syndrome septique et inflammatoire systémique non contrôlé ;
- lésions irréversibles documentées du système nerveux central, accident vasculaire cérébral récent ;
- cachexie ;
- maladie systémique avec atteinte de plusieurs organes ;
- désordres psychiatriques mettant en péril l'observance du traitement, manque de coopération ;
- affection de mauvais pronostic lorsque l'espérance de vie est inférieure à 2 ans ;
- rupture septale non traitée ;
- surface corporelle < 1,2 m².

Pour les patients d'âge supérieur ou égal à 70 ans, une évaluation approfondie à la recherche des co-morbidités et autres facteurs de risque incluant une évaluation gériatrique doit être effectuée. La décision d'implantation doit être réalisée au terme d'une concertation pluridisciplinaire afin de sélectionner les seuls patients pouvant en

⁸ Agence de la biomédecine. Rapport annuel bilan des activités de l'agence de la biomédecine 2015. Saint-Denis-La-Plaine

attendre un bénéfice suffisant. La participation d'un gériatre est plus particulièrement recommandée pour les patients de plus de 70 ans.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPÉCIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Le fabricant s'engage à satisfaire aux spécifications techniques minimales concernant la compatibilité, les prestations et la maintenance associées au dispositif (hotline, service de dépannage, double des pièces indispensables, formation du personnel...). 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. MODALITÉS D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Aucune n'est particulière au dispositif HEARTMATE 3.

Moyens nécessaires :

En plus de tous les moyens requis pour la pratique d'une activité de chirurgie cardiaque, l'activité d'ACM nécessite :

- une unité de traitement de l'insuffisance cardiaque avec au moins 2 cardiologues formés à l'ACM ;
- une équipe chirurgicale formée à cette activité : 2 chirurgiens cardiaques, 2 anesthésistes réanimateurs, 2 perfusionnistes et 1 équipe paramédicale ;
- un comité pluridisciplinaire (cardiologues, chirurgiens cardiaques, anesthésistes réanimateurs, perfusionnistes, psychologue) dédié à l'ACM et à la greffe cardiaque doit être mis en place afin de discuter l'indication ;
- que plusieurs DACM soient disponibles dans le centre, dont 1 au moins adapté aux petites surfaces corporelles ;
- que le centre assure la continuité des soins (7j/7 et 24h/24) à toutes les phases de traitement : chirurgie, réanimation, hospitalisation, suivi.

Formation :

L'équipe médico-chirurgicale (cardiologues, chirurgiens cardiaques, anesthésistes, réanimateurs, perfusionnistes, équipe paramédicale) doit acquérir (ou avoir acquis) et maintenir la connaissance nécessaire à cette activité.

Pour cela, une formation spécifique est indispensable.

La formation initiale comportera le diplôme universitaire ou le diplôme inter-universitaire d'assistance circulatoire ou une autre formation universitaire donnant une connaissance théorique sur : les indications de l'ACM, ses contre-indications, le choix du dispositif, les complications, les réglages, le suivi, les traitements associés... Des équivalences pourront être délivrées par la société savante ou l'université.

Une formation en laboratoire par les fabricants sur les dispositifs de la firme implantés par le centre est aussi nécessaire. Elle doit être effectuée à l'hôpital ou à l'université.

De plus, une formation pratique à la technique doit être effectuée pour les nouvelles équipes par compagnonnage dans un centre agréé pour tous les acteurs : anesthésistes, réanimateurs, chirurgiens, perfusionnistes et équipe paramédicale.

Suivi de la technique :

Un suivi national prospectif et exhaustif de toutes les implantations de DACM est nécessaire et la participation des centres à ce protocole doit être obligatoire.

Retour à domicile des patients :

Le retour à domicile doit être accompagné par l'équipe hospitalière. Celle-ci doit prendre contact et informer l'entourage du patient (social et médical). La Commission recommande la mise en œuvre d'un travail spécifique sur le retour à domicile des patients.

La Commission recommande que l'ACM soit pratiquée uniquement dans des centres satisfaisant les critères ci-dessus de moyens, de compétences et d'organisation. Afin de couvrir le besoin en ACM, elle recommande que les équipes autorisées pour la transplantation cardiaque puissent pratiquer l'ACM, sous réserve qu'elles en fassent la demande et qu'elles satisfassent à l'ensemble des conditions sus décrites.

Cette organisation permet dans un contexte de pénurie de greffons, de disposer dans un même centre de l'ensemble des alternatives dans les situations aiguës actuellement majoritaires.

Les autorisations de centres et les besoins à couvrir seront réévalués dans 3 ans.

En fonction de l'évolution des besoins et de leur couverture, il pourra être nécessaire d'autoriser des équipes volontaires n'effectuant pas de transplantation cardiaque. Elles devront mettre en place une convention écrite avec un établissement la pratiquant afin de discuter ensemble l'indication.

Conditionnement

Le fabricant doit fournir :

- un kit d'implantation comprenant tout le matériel nécessaire à la mise en place du dispositif incluant les pièces de secours ;
- un kit d'équipement permettant l'autonomisation du patient pendant 1 an à dater de l'implantation (batteries, chargeur, câbles...) ;
- toutes les pièces détachées, notamment les batteries qui devront pouvoir être remboursées séparément.

06 AMÉLIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

L'étude contrôlée randomisée étayant la demande d'inscription compare HEARTMATE 3 à HEARTMATE II. La Commission retient donc HEARTMATE II comme comparateur.

06.2. NIVEAU D'ASA

Les données cliniques fournies montrent une efficacité non-inférieure du DACM HEARTMATE 3 par rapport au DACM HEARTMATE II.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) du DACM HEARTMATE 3 par rapport au DACM HEARTMATE II.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DURÉE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

La Commission insiste sur la nécessité de disposer de données en population française à l'occasion du renouvellement.

L'entreprise devra fournir les résultats de l'étude post-inscription demandée pour HEARTMATE II. La commission rappelle que cette étude doit 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.

07.2. DURÉE D'INSCRIPTION PROPOSÉE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

Population rejointe :

En 2015, le nombre d'actes EQLA007, EQLA008 recensés dans le secteur public et privé est de 209 (données PMSI). Ces actes concernent toutes les ACM intracorporelles mono-ventriculaires dont le HEARTMATE 3 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 1 000 habitants¹⁴.

En appliquant ces taux à la population française au 1^{er} janvier 2017⁹, le nombre de nouveaux cas serait compris entre 114 000 et 295 000. Il est difficile d'identifier la proportion de sujets susceptibles d'être implantés avec 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 ans¹⁰, l'estimation du nombre de nouveaux cas par an de moins de 70 ans serait comprise entre 38 000 et 98 000.

⁹ Insee – Population totale au 1^{er} janvier 2017. [consulté le 18.05.2017]

¹⁰ DGS, INSERM, Abenhaim L, Le Gales C. Analyse des connaissances disponibles sur des problèmes de santé sélectionnés, leurs déterminants, et les stratégies de santé publique. Définition d'objectifs. Rapport du GTNDO. Paris : DGS;2003

Les données épidémiologiques françaises révèlent que l'insuffisance cardiaque est souvent enregistrée à un stade avancé de l'évolution de la maladie sans plus de précision¹⁹. Aux Etats-Unis, les données permettant d'identifier la proportion de sujets susceptibles d'être implantés sont plus précises. Les dernières recommandations Américaine (ACCF/AHA) rapportent que 5,1 millions d'américains ont une insuffisance cardiaque¹¹. Environ 100 000 auraient une insuffisance cardiaque en phase terminale réfractaire aux thérapies standards sans précision de l'âge¹².

Ainsi d'après les données américaines, on peut estimer que 2% des patients en insuffisance cardiaque seraient potentiellement candidats à l'implantation puisqu'en situation d'insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement optimal.

En appliquant ce taux à la population française d'insuffisants cardiaques, l'estimation du nombre de nouveaux patients susceptibles d'être implantés d'un DACM est comprise entre 760 et 1 960 cas par an.

A titre indicatif, les experts estiment à une dizaine par an, le nombre de patient de plus de 70 ans susceptible de bénéficier de l'implantation d'un DACM tel que HEARTMATE 3 en assistance définitive.

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

La part du HEARTMATE 3 ne peut être spécifiée.

¹¹ 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

¹² 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

ANNEXE I

RÉSUMÉ TABULÉ - ETUDE CONTRÔLÉE RANDOMISÉE

Référence	<p>Etude MOMENTUM 3 Mehra MR, Naka Y, Uriel N, Goldstein DJ, Cleveland JC Jr, Colombo PC, Walsh MN et al. ; MOMENTUM 3 Investigators. A Fully Magnetically Levitated Circulatory Pump for Advanced Heart Failure. N Engl J Med. 2017;376:440-450</p> <p><u>Protocole publié</u> Heatley G, Sood P, Goldstein D, Uriel N, Cleveland J, Middlebrook D, Mehra MR; MOMENTUM 3 Investigators. Clinical trial design and rationale of the Multicenter Study of MagLev Technology in Patients Undergoing Mechanical Circulatory Support Therapy With HEARTMATE 3 (MOMENTUM 3) investigational device exemption clinical study protocol. J Heart Lung Transplant. 2016;35:528-36.</p>
Type de l'étude	Etude contrôlée randomisée de non-infériorité en ouvert
Date et durée de l'étude	Recrutement entre le septembre 2014 et octobre 2015
Objectif de l'étude	Evaluer la sécurité et l'efficacité du dispositif HEARTMATE 3 en démontrant sa non-infériorité par rapport à HEARTMATE II chez des patients avec une insuffisance cardiaque gauche avancée réfractaire
METHODE	
Critères d'inclusion	<p>Patients :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ayant signé eux-mêmes ou par l'intermédiaire de leur représentant légal le formulaire de consentement éclairé 2. d'âge ≥ 18 ans ; 3. avec une surface corporelle $\geq 1,2$ m² ; 4. en classe NYHA III avec dyspnée pendant une activité physique modérée, ou classe NYHA IV 5. avec une FEVG $\leq 25\%$ 6. dépendants aux inotropes OU présentant un index cardiaque $\leq 2,2$ l/min/m² lorsque le patient n'est pas sous inotropes et répond à l'un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - prise en charge médicale optimale, selon les recommandations de bonne pratique en vigueur, pendant au moins 45 jours au cours des 60 derniers jours, et non-répondeur à une telle prise en charge ; OU - en insuffisance cardiaque avancée depuis au moins 14 jours ET placé sous assistance circulatoire avec une contre-pulsion intra aortique (CPIA) depuis au moins 7 jours <p>Les femmes en âge de procréer doivent suivre un traitement contraceptif adéquat</p>
Cadre et lieu de l'étude	États-Unis (ClinicalTrial NCT02224755)
Produits étudiés	HEARTMATE 3 (pompe centrifuge) HEARTMATE II (pompe axiale)
Critère de jugement principal	Critère composite de survie à 6 mois sans accident vasculaire cérébral invalidant (Score modifié de Rankin > 3) ou sans ré-intervention pour cause de remplacement ou d'explantation (pour motif autre que la récupération)
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Survie actuarielle - Statut fonctionnel mesuré par le test de marche de 6 minutes pratiqué par un technicien entraîné et par la classification NYHA - Qualité de vie, mesurée par le questionnaire européen de qualité de vie à 5 dimensions (EQ-5D-5L), l'échelle visuelle analogique EQ-5D VAS, et le Questionnaire Kansas City Cardiomyopathy - Fréquence des événements indésirables
Taille de l'échantillon	<p>En considérant l'analyse la plus récente du registre INTERMACS, la population de patients implantée avec un dispositif HEARTMATE II a un critère composite à 6 mois de 85%.</p> <p>Hypothèse posée : ce taux atteint 87% dans la population porteuse d'HEARTMATE 3 du fait d'un nombre inférieur de remplacements de pompes pour cause de thrombus ou de problèmes concernant la ligne percutanée.</p> <p>Ainsi il a été estimé qu'il fallait inclure 138 patients dans chaque groupe pour montrer la non-</p>

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

	infériorité de HEARTMATE 3 par rapport à HEARTMATE II, avec une puissance de 80% et une marge de non-infériorité de -10%, en utilisant l'approche basée sur la différence de risque de Farrington-Maning pour la non-infériorité avec un α unilatéral = 0,025. 9 patients supplémentaires ont été inclus dans chaque groupe pour tenir compte des transplantations ou des explantations chez les patients ayant récupéré.																																																			
Méthode de randomisation	Randomisation 1 :1 par blocs de permutation et stratification par centre Implémentation via un système de capture des données électroniques (eClinicalOS, Merge Healthcare)																																																			
Méthode d'analyse des résultats	Les données continues sont présentées en fonction du nombre de patients, des valeurs moyennes avec l'écart-type, des valeurs médianes et des valeurs minimales et maximales. Les données catégorielles sont présentées en fonction des fréquences et des pourcentages. Les données de survie sont présentées à partir d'une analyse Kaplan-Meier. Les résultats sont comparés entre les deux groupes avec un test logarithmique par rangs. Toutes les probabilités p sont bilatérales ; les valeurs inférieures à 0,05 sont considérées comme indiquant une significativité statistique. Pour les patients ayant présenté plus d'un événement résultant en l'impossibilité d'atteindre le critère primaire, c'est le premier événement survenu qui a été pris en compte dans l'analyse. Les patients ayant été randomisés mais non implantés ont été considérés comme étant en échec de traitement au moment de la randomisation. En cas d'atteinte de la non-infériorité, le critère primaire a été analysé sur la supériorité en utilisant un test de proportions reposant sur une approximation normale de la distribution binomiale.																																																			
RESULTATS																																																				
Nombre de sujets analysés	294 patients répondant aux critères d'inclusion de l'étude ont été randomisés entre septembre 2014 et octobre 2015 : 152 patients dans le groupe HEARTMATE 3 et 142 dans le groupe HEARTMATE II. 1 patient du groupe HEARTMATE 3 et 4 patients du groupe contrôle HEARTMATE II n'ont pas été implantés, conformément aux conditions imposées par le protocole. 151 patients du groupe HEARTMATE 3 et 138 patients du groupe contrôle HEARTMATE II ont été inclus dans la population per-protocole.																																																			
Durée du suivi	Résultats à 6 mois																																																			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>HEARTMATE 3 N=152</th> <th>HEARTMATE II N=142</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age (moy±sd, ans)</td> <td>60,3±12,3</td> <td>58,9±12,0</td> </tr> <tr> <td>Genre</td> <td>121 (79,6%)</td> <td>114 (80,3%)</td> </tr> <tr> <td>Index surface corporelle m²</td> <td>2,1±0,3</td> <td>2,1±0,3</td> </tr> <tr> <td>Profils INTERMACS</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>1 (0,7%)</td> <td>4 (2,8%)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>50 (32,9%)</td> <td>44 (31,0%)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>76 (50,0%)</td> <td>69 (48,6%)</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>22 (14,5%)</td> <td>23 (16,2%)</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>2 (1,3%)</td> <td>2 (1,4%)</td> </tr> <tr> <td>6 ou 7</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Non renseigné</td> <td>1 (0,7%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Agents inotropes intraveineux</td> <td>132 (86,8%)</td> <td>121 (85,2%)</td> </tr> <tr> <td>Objectif thérapeutique initial de l'assistance circulatoire</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Assistance dans l'attente d'une transplantation</td> <td>41 (27,0%)</td> <td>37 (26,1%)</td> </tr> <tr> <td>Assistance dans l'attente d'éligibilité à la transplantation</td> <td>27 (17,8%)</td> <td>27 (19,0%)</td> </tr> <tr> <td>Thérapie définitive</td> <td>84 (55,3%)</td> <td>78 (54,9%)</td> </tr> </tbody> </table>		HEARTMATE 3 N=152	HEARTMATE II N=142	Age (moy±sd, ans)	60,3±12,3	58,9±12,0	Genre	121 (79,6%)	114 (80,3%)	Index surface corporelle m ²	2,1±0,3	2,1±0,3	Profils INTERMACS			1	1 (0,7%)	4 (2,8%)	2	50 (32,9%)	44 (31,0%)	3	76 (50,0%)	69 (48,6%)	4	22 (14,5%)	23 (16,2%)	5	2 (1,3%)	2 (1,4%)	6 ou 7	0	0	Non renseigné	1 (0,7%)	0	Agents inotropes intraveineux	132 (86,8%)	121 (85,2%)	Objectif thérapeutique initial de l'assistance circulatoire			Assistance dans l'attente d'une transplantation	41 (27,0%)	37 (26,1%)	Assistance dans l'attente d'éligibilité à la transplantation	27 (17,8%)	27 (19,0%)	Thérapie définitive	84 (55,3%)	78 (54,9%)
	HEARTMATE 3 N=152	HEARTMATE II N=142																																																		
Age (moy±sd, ans)	60,3±12,3	58,9±12,0																																																		
Genre	121 (79,6%)	114 (80,3%)																																																		
Index surface corporelle m ²	2,1±0,3	2,1±0,3																																																		
Profils INTERMACS																																																				
1	1 (0,7%)	4 (2,8%)																																																		
2	50 (32,9%)	44 (31,0%)																																																		
3	76 (50,0%)	69 (48,6%)																																																		
4	22 (14,5%)	23 (16,2%)																																																		
5	2 (1,3%)	2 (1,4%)																																																		
6 ou 7	0	0																																																		
Non renseigné	1 (0,7%)	0																																																		
Agents inotropes intraveineux	132 (86,8%)	121 (85,2%)																																																		
Objectif thérapeutique initial de l'assistance circulatoire																																																				
Assistance dans l'attente d'une transplantation	41 (27,0%)	37 (26,1%)																																																		
Assistance dans l'attente d'éligibilité à la transplantation	27 (17,8%)	27 (19,0%)																																																		
Thérapie définitive	84 (55,3%)	78 (54,9%)																																																		
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Analyse en ITT</th> <th>HEARTMATE 3 N=152</th> <th>HEARTMATE II N=142</th> <th>Différence absolue (Borne inférieure IC_{95%})</th> <th>Test Non-inf</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Critère composite de survie à 6 mois sans AVC invalidant ou sans ré-intervention</td> <td>86,2% (131/152) [79,7-91,2]</td> <td>76,8% (109/142) [68,9-83,4]</td> <td>9,4 (-2,1)</td> <td><0,001</td> </tr> </tbody> </table>	Analyse en ITT	HEARTMATE 3 N=152	HEARTMATE II N=142	Différence absolue (Borne inférieure IC _{95%})	Test Non-inf	Critère composite de survie à 6 mois sans AVC invalidant ou sans ré-intervention	86,2% (131/152) [79,7-91,2]	76,8% (109/142) [68,9-83,4]	9,4 (-2,1)	<0,001																																									
Analyse en ITT	HEARTMATE 3 N=152	HEARTMATE II N=142	Différence absolue (Borne inférieure IC _{95%})	Test Non-inf																																																
Critère composite de survie à 6 mois sans AVC invalidant ou sans ré-intervention	86,2% (131/152) [79,7-91,2]	76,8% (109/142) [68,9-83,4]	9,4 (-2,1)	<0,001																																																
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>HEARTMATE 3 N=152</th> <th>HEARTMATE II N=142</th> <th>Test logarithmique</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Taux de survie actuarielle [IC_{95%}]</td> <td>86% [80-92]</td> <td>77% [70-84]</td> <td>P=0.03</td> </tr> </tbody> </table>		HEARTMATE 3 N=152	HEARTMATE II N=142	Test logarithmique	Taux de survie actuarielle [IC _{95%}]	86% [80-92]	77% [70-84]	P=0.03																																											
	HEARTMATE 3 N=152	HEARTMATE II N=142	Test logarithmique																																																	
Taux de survie actuarielle [IC _{95%}]	86% [80-92]	77% [70-84]	P=0.03																																																	

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Statut fonctionnel et qualité de vie

	HEARTMATE 3 N=152		HEARTMATE II N=142		Test
	Inclusion	6 mois	Inclusion	6 mois	
Test 6-min marche	164 m N=136	300 m N=114	128 m N=128	335 m N=90	NS
	P<0,001		P<0,001		
EQ5D EVA	50 N=145	75 N=124	48 N=128	77 N=100	NS
	P<0,001		P<0,001		
EQ5D score total	11,3 N=144	8,7 N=123	11,5 N=127	8,4 N=100	NS
	P<0,0001		P<0,0001		
NHYA I ou II	0% N=151	77% N=127	0% N=138	83% N=107	NS
	P<0,0001		P<0,0001		

Effets indésirables

	HEARTMATE 3 N=151		HEARTMATE II N=138		Risque relatif [IC _{95%}]
	N patients (%)	N évènements ^{ment}	N patients (%)	N évènements ^{ment}	
Thrombose de la pompe (suspectée ou confirmée)	0	0	14 (10,1)	18	NA (p<0,001)
Septicémie	14 (9,3)	19	9 (6,5)	10	1,42 [0,64-3,18]
Saignements nécessitant une chirurgie	15 (9,9)	15	19 (13,8)	21	0,72 [0,38-1,36]
Saignements gastro-intestinaux	24 (15,9)	47	21 (15,2)	36	1,04 [0,61-1,79]
Infections ligne percutanée	18 (11,9)	21	9 (6,5)	11	1,83 [0,85-3,93]
Arythmie cardiaque	47 (31,1)	61	52 (37,7)	68	0,83 [0,60-1,14]
Insuffisance rénale	17 (11,3)	18	12 (8,7)	12	1,29 [0,64-2,61]
Insuffisance cardiaque droite	45 (29,8)	49	34 (24,6)	36	1,21 [0,83-1,77]
DACM ventriculaire droit	4 (2,6)	4	8 (5,8)	8	0,46 [0,14-1,48]
Accident vasculaire cérébral	12 (7,9)	12	15 (10,9)	17	0,73 [0,35-1,51]
Accident vasculaire cérébral ischémique	8 (5,3)	8	9 (6,5)	9	0,81 [0,32-2,05]
Accident vasculaire cérébral hémorragique	4 (2,6)	4	8 (5,8)	8	0,46 [0,14-1,48]
Insuffisance respiratoire	33 (21,9)	44	24 (17,4)	27	1,26 [0,78-2,02]

Commentaires

- Essai sponsorisé par St Jude Medical
- Analyse de non-infériorité réalisée sur la population en ITT.
- Confirmation sur population per protocole non décrite dans la publication
- Analyse de supériorité réalisée sur le risque relatif et non sur la différence absolue.