

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

AVIS DE LA CNEDiMTS
10 mars 2020

Faisant suite à l'examen du 28/01/2020, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 11/02/2020.

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 10/03/2020. La CNEDiMTS a adopté l'avis 10/03/2020.

CONCLUSIONS

IMPELLA CP, dispositif d'assistance mécanique électrique percutanée, à flux axial, monoventriculaire gauche, de courte durée.

Demandeur : ABIOMED SARL. (France)

Fabricant : ABIOMED EUROPE GMBH (Allemagne)

Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 3)

<p>Indication revendiquée :</p>	<p>Traitement en première intention de l'adulte de moins de 75 ans, en état de choc cardiogénique réfractaire au traitement médicamenteux optimal survenant à la suite d'un infarctus du myocarde (IDM) et ne présentant pas de défaillance respiratoire réfractaire nécessitant une assistance respiratoire extracorporelle et/ou une défaillance multiviscérale sévère.</p>
<p>Service Attendu (SA) :</p>	<p>Insuffisant Les données disponibles ne permettent pas d'établir l'intérêt clinique de IMPELLA CP et sa place dans la stratégie de prise en charge du choc cardiogénique post-infarctus du myocarde.</p>

<p>Données analysées :</p>	<p>Les données cliniques suivantes ont été analysées :</p> <p><u>Données non spécifiques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Seyfarth et al. 2008 : étude contrôlée randomisée multicentrique en ouvert ayant comparé sur 26 patients l'efficacité de l'IMPELLA 2.5 par rapport au ballon de contre pulsion intra-aortique (BCPIA), dans la prise en charge du choc cardiogénique (CC) post-IDM,
-----------------------------------	--

- Lauten et al. 2013, Casassus et al. 2015, Schroeter et al. 2016, Wilkins et al. 2018 : 4 études rétrospectives ayant évalué, respectivement 120, 22, 60 et 90 patients assistés par IMPELLA CP ou IMPELLA 2.5, dans le CC post-IDM ;
- Basir et al. 2016, Joseph et al. 2016, Meraj et al. 2017, O'Neil et al. 2018 : 4 études, toutes issues du registre rétrospectif multicentrique VAD ayant évalué des respectivement 287, 180, 36 et 474 patients assistés avec IMPELLA CP ou IMPELLA 2.5 dans le CC post-IDM

Données spécifiques :

- Ouweneel *et al.* 2017 : étude contrôlée randomisée multicentrique en ouvert ayant comparé chez 48 patients l'efficacité de l'IMPELLA CP, par rapport au ballon de contre pulsion intra-aortique (BCPIA), dans la prise en charge du choc cardiogénique (CC) sévère post-IDM, avec ventilation mécanique ;
- Registre prospectif multicentrique cVAD ayant inclus 136 patients avec un CC post-IDM aigu présent en début d'angioplastie, assistés par IMPELLA CP ;
- Sieweke *et al.* 2018 : étude prospective monocentrique ayant analysé 61 patients avec CC, assistés par IMPELLA CP pour défaillance du VG isolée ;

Avis 2 définitif

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

Les modèles et références proposés par le demandeur correspondent au kit d'implantation de IMPELLA CP. Les références incluses dans le kit pour chaque modèle sont les suivantes :

Références	IMPELLA CP	
	Nombre d'unité par kit	Référence
Kit IMPELLA comprenant :	1	0048-0002
- Cathéter IMPELLA	1	0048-3075
- Cassette de purge	1	0043-0002
- Guide de mise en place	1	0052-3005
- Câble de connexion	1	0042-0012
- Kit d'introduction incluant : <ul style="list-style-type: none"> o 1 Introducteur pelable de 14 Fr o 1 Dilatateur de 8 Fr ; 1 dilatateur de 10 Fr et 1 dilatateur de 12 Fr o 1 Guide d'accès rigide de 0,035 po 	1	0052-3000

01.2. CONDITIONNEMENT

Le modèle IMPELLA CP est proposé dans un kit d'implantation.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE ET CONTRE-INDICATIONS

La demande d'inscription concerne l'indication suivante : « traitement en première intention de l'adulte de moins de 75 ans, en état de choc cardiogénique réfractaire au traitement médicamenteux optimal survenant à la suite d'un IDM et ne présentant pas de défaillance respiratoire réfractaire nécessitant une assistance respiratoire extracorporelle et/ou une défaillance multiviscérale sévère.

Ceci indépendamment de l'ordre d'utilisation de IMPELLA CP par rapport à l'angioplastie ou si aucune angioplastie n'est effectuée. Toutefois, le demandeur recommande l'utilisation d'IMPELLA CP avant l'angioplastie, en effet les études cliniques disponibles dans la littérature et notamment les études en vie réelle jointes au dossier montrent de meilleurs bénéfices en termes de survie lorsque IMPELLA est utilisé avant l'angioplastie.

01.4. COMPARATEUR REVENDIQUE

Les systèmes d'oxygénation par membrane extracorporelle (ECLS/ECMO) sont le comparateur revendiqué.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la deuxième demande d'inscription sur la LPPR de IMPELLA CP. Dans son avis du 06 mars 2018, la Commission a attribué un service attendu insuffisant pour l'inscription du dispositif IMPELLA CP sur la LPPR, compte tenu de l'absence de données comparatives probantes, des limites des études disponibles et du profil de sécurité du dispositif, pour les patients adultes avec une insuffisance ventriculaire gauche aiguë réfractaire au traitement médical optimal. ¹

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Le système d'assistance circulatoire IMPELLA CP est un dispositif de classe III. Le certificat de marquage CE a été délivré par l'organisme notifié MEDCERT (N°0482), basé en Allemagne.

03.2. DESCRIPTION

Le dispositif IMPELLA CP est une micro-pompe axiale électrique intravasculaire, correspondant à une vis d'Archimède montée dans un cathéter. Une hélice (turbine) entraînée par un moteur électrique embarqué, assure l'écoulement du sang via la canule, de l'orifice d'aspiration dans le ventricule gauche vers l'orifice d'éjection dans l'aorte ascendante. IMPELLA CP fournit une assistance circulatoire mécanique temporaire continue non pulsatile.

Le dispositif IMPELLA CP fournit un débit (théorique) de 4,1L/min, pour une vitesse de rotation de 46 000 tours par minute et une durée d'assistance maximale de 5 jours (selon le marquage CE). Le diamètre du cathéter est de 9Fr et celui du corps de pompe de 14Fr. La voie d'abord fémorale transcutanée est celle recommandée pour son implantation.

La pompe est rincée en permanence par une perfusion d'une solution de glucose additionnée d'héparine, afin d'empêcher toute pénétration de sang dans le moteur. Le cathéter IMPELLA CP est connectée à la console automatisée IMPELLA, qui fournit l'énergie électrique nécessaire au fonctionnement de la pompe, permet de choisir la vitesse de rotation de la pompe, surveille la mise en place et le fonctionnement correct du système et gère les alarmes. Un capteur de pression différentielle au niveau du corps de pompe permet de générer un signal de positionnement, visible sur la console pour surveiller la position du cathéter par rapport à la valve aortique. L'écran d'affichage de la console IMPELLA permet d'accéder à l'interface utilisateur.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Le dispositif IMPELLA CP est une pompe sanguine micro-axiale intravasculaire offrant une assistance monoventriculaire gauche. Ce type d'assistance circulatoire mécanique temporaire vise à assurer la survie du patient jusqu'à la récupération d'une fonction cardiaque autonome ou en pont à la décision avant d'envisager une solution chirurgicale (dispositif d'assistance circulatoire de longue durée ou transplantation cardiaque).

Les objectifs revendiqués sont de :

- réduire le travail du cœur par une décharge du ventricule gauche et par conséquent de diminuer la demande en oxygène du myocarde,
- de fournir une assistance hémodynamique systémique par un débit cardiaque additionnel, et améliorer la perfusion tissulaire.

¹ Avis de la Commission du 06/03/2018 relatif à IMPELLA CP, dispositifs d'assistance mécanique électrique percutanée, à flux axial, monoventriculaire gauche, de courte durée. HAS ; 2018. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2832104/fr/impella-cp

03.4. ACTE ASSOCIE

Aucun acte concernant la pose et l'ablation d'un dispositif d'assistance circulatoire mécanique monoventriculaire interne, par abord vasculaire transcutané n'est décrit à la CCAM.

La fluoroscopie doit être à disposition des opérateurs pour guider et/ou vérifier le positionnement du dispositif IMPELLA CP. Une anesthésie générale avec intubation est recommandée chez les patients en état de choc cardiogénique profond. Chez des patients plus stables, l'implantation peut être réalisée sous anesthésie locale.

L'implantation de l'IMPELLA CP inclut les étapes suivantes :

- L'insertion de la cassette de purge et le branchement du cathéter IMPELLA CP à la console IMPELLA,
- L'insertion du cathéter IMPELLA CP par abord vasculaire transcutané (recommandée au niveau de l'artère fémorale) et son guidage pour positionner la zone d'entrée du cathéter au niveau du ventricule gauche,
- Le démarrage du cathéter IMPELLA CP.

Le sevrage et l'ablation du dispositif IMPELLA CP nécessite les étapes suivantes :

- La réduction progressive de la vitesse par paliers,
- Si l'hémodynamique est stable, la diminution de la vitesse au plus bas niveau,
- Le retrait du cathéter,
- Une compression manuelle pendant 40 minutes ou selon une durée établie par le protocole de l'établissement,
- Le débranchement du câble et l'arrêt de la console IMPELLA.

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. RAPPEL DE L'AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 06 mars 2018, la Commission avait attribué un service attendu insuffisant pour l'inscription de IMPELLA CP sur la LPPR, sur la base des éléments suivants :

- 1 rapport d'étude du registre rétrospectif, multicentrique américain cVAD (daté de 2016 et non publiée) ayant inclus 111 patients assistés avec IMPELLA CP, dans la prise en charge du choc cardiogénique sévère post-infarctus infarctus du myocarde (IDM).²
- 1 étude contrôlée randomisée multicentrique en ouvert (Ouweneel et al. 2017).³ Elle avait comparé chez 48 patients l'efficacité de l'IMPELLA CP par rapport au ballon de contre pulsion intra-aortique (BCPIA), dans la prise en charge du choc cardiogénique sévère post-IDM.

² ABIOMED, rapport d'étude PMA supplement P140003/S004

³ Ouweneel DM, Eriksen E, Sjaauw KD, van Dongen IM, Hirsch A1, Packer EJ et al. Percutaneous Mechanical Circulatory Support Versus Intra-Aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 2017 Jan 24;69(3):278-287.

04.1.1.2. DONNEES NON SPECIFIQUES

Au total, 9 études ayant évalué les dispositifs IMPELLA CP et IMPELLA 2.5 ou IMPELLA 2.5 seul dans la prise en charge du CC post-IDM aigu ont été retenues. Parmi celles-ci, 4 études étaient issues du registre rétrospectif CVAD (recueil rétrospectif des données avant 2017). Les périodes d'inclusion se chevauchant, il est important de souligner que des données portant sur les mêmes patients ont dû être analysées dans plusieurs de ces études sans possibilité de les discerner. Néanmoins, ces 4 études ont été retenues dans la mesure où elles fournissent des informations complémentaires sur des sous-groupes sélectionnés de patients. Seule une de ces 9 études était prospective. Cette étude publiée par Seyfarth et al. en 2008 avait randomisé 26 patients afin de comparer IMPELLA 2.5 au BCPIA. Le descriptif des études retenues est synthétisé dans le tableau suivant :

Tableau 1. Etudes retenues portant sur IMPELLA CP et IMPELLA 2.5 ou IMPELLA 2.5 seul

Ref.	Etude	Type d'étude (Pays)	Période	Nb de patients Type d'assistance	Indications d'implantation
(4)	ISAR-SHOCK Seyfarth et al. (2008)	Prospectif contrôlé randomisé bicentrique (Allemagne)	09/2004-01/2007	13 IMPELLA 2.5 vs 13 BCPIA	CC et IDM aigu <48h
(5)	EUROSHOCK Lauten et al. (2013)	Rétrospectif multicentrique (Europe)	2005-2010	120 IMPELLA 2.5	CC réfractaire post-IDM aigu
(6)	Casassus et al. (2015)	Rétrospectif monocentrique (France)	07/2008-12/2012	22 IMPELLA 2.5	CC post-IDM aigu
(7)	Schroeter et al. (2016)	Rétrospectif monocentrique (Allemagne)	2006-2014	58 IMPELLA 2.5 2 IMPELLA CP 8 autres	CC post-IDM aigu
(8)	Wilkins et al. (2018)	Rétrospective monocentrique (USA)	11/2011-10/2017	74 IMPELLA 2.5 16 IMPELLA CP	CC post-IDM avec angioplastie
(9)	Basir et al. (2016)	Registre cVAD rétrospectif (USA + Canada)	01/2009-06/2014	287 IMPELLA CP ou 2,5	CC post-IDM aigu+ IMPELLA dans les 24h post-angioplastie
(10)	Joseph et al. (2016)		12/2007-11/2013	180 IMPELLA 2.5	CC post-IDM aigu
(11)	Meraj et al. (2017)		06/2009-12/2014	36 IMPELLA 2.5	CC post-IDM aigu avec angioplastie du tronc coronaire gauche non protégée
(12)	O'Neil et al. (2018)		01/2009-12/2016	201 IMPELLA CP 273 IMPELLA 2.5 5 IMPELLA 5.0	CC post-IDM aigu

⁴ Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I, Fröhlich G, Bott-Flügel L, Byrne R, et al. A Randomized Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of a Percutaneous Left Ventricular Assist Device Versus Intra-Aortic Balloon Pumping for Treatment of Cardiogenic Shock Caused by Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* nov 2008;52(19):1584-8.

⁵ Lauten A, Engstrom AE, Jung C, Empen K, Erne P, Cook S, et al. Percutaneous Left-Ventricular Support With the Impella-2.5-Assist Device in Acute Cardiogenic Shock: Results of the Impella-EUROSHOCK-Registry. *Circ Heart Fail.* 1 janv 2013;6(1):23-30.

⁶ Casassus F, Corre J, Leroux L, Chevalereau P, Fresselinat A, Seguy B, et al. The Use of Impella 2.5 in Severe Refractory Cardiogenic Shock Complicating an Acute Myocardial Infarction: the use of impella 2.5 in severe refractory cardiogenic shock. *J Intervent Cardiol.* févr 2015;28(1):41-50.

⁷ Schroeter MR, Köhler H, Wachter A, Bleckmann A, Hasenfuß G, Schillinger W. Use of the Impella Device for Acute Coronary Syndrome Complicated by Cardiogenic Shock – Experience From a Single Heart Center With Analysis of Long-term Mortality. *J Invasive Cardiol.* 2016;28(12):8.

⁸ Wilkins CE, Herrera TL, Nagahiro MK, Weathers LB, Girotra SV, Sandhu F. Outcomes of Hemodynamic Support With Impella for Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock at a Rural Community Hospital Without On-Site Surgical Backup. :25.

⁹ Basir MB, Schreiber TL, Grines CL, Dixon SR, Moses JW, Maini BS, et al. Effect of Early Initiation of Mechanical Circulatory Support on Survival in Cardiogenic Shock. *Am J Cardiol.* mars 2017;119(6):845-51.

¹⁰ Joseph SM, Brisco MA, Colvin M, Grady KL, Walsh MN, Cook JL, et al. Women With Cardiogenic Shock Derive Greater Benefit From Early Mechanical Circulatory Support: An Update From the cVAD Registry: EARLY MECHANICAL CIRCULATORY SUPPORT IN WOMEN. *J Intervent Cardiol.* juin 2016;29(3):248-56.

¹¹ Meraj PM, Doshi R, Schreiber T, Maini B, O'Neill WW. Impella 2.5 initiated prior to unprotected left main PCI in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock improves early survival. *J Intervent Cardiol.* juin 2017;30(3):256-63.

¹² O'Neill WW, Grines C, Schreiber T, Moses J, Maini B, Dixon SR, et al. Analysis of outcomes for 15,259 US patients with acute myocardial infarction cardiogenic shock (AMICS) supported with the Impella device. *Am Heart J.* août 2018;202:33-8.

Au total, 5 études avaient évalué uniquement IMPELLA 2.5. Les 4 autres avaient inclus des patients assistés par IMPELLA CP ou IMPELLA 2.5 et analysé les résultats de manière globale. Parmi ces études, 3 étaient monocentriques et une seule avait été menée en France.

Les données de l'étude Wilkins et al. ont été recueillies dans un centre ne disposant pas de chirurgie cardiaque. Le délai de mise en œuvre de l'assistance par rapport à la réalisation de la revascularisation différait selon les études. L'implantation d'IMPELLA 2.5 ou CP devait avoir eu lieu après revascularisation dans l'étude de Seyfarth et al., dans les 24h suivant l'angioplastie dans l'étude de Basir et al. L'assistance avait été implantée avant revascularisation pour 45% et 48% des patients respectivement dans les études de Meraj et al et O'Neil et al.

Les caractéristiques principales de patients à l'inclusion sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau 2. Caractéristiques des patients dans les études portant sur IMPELLA CP/2.5 ou IMPELLA 2.5

Etude Auteur (date)	Nb de patients Type d'assistance	Age (ans)	Hom - mes	Inotro pes vasop.	BCPIA	Ventilation méca.	Arrêt cardiaque	Lésion cérébrale anoxique	FEVG (%)	STS mortalité score
ISAR-SHOCK Seyfarth et al. (2008)	13 IMPELLA 2.5 vs 13 BCPIA	65 vs 67	62% vs 85%	92% vs 84%	NA	92% vs 92%	RCP, VT ou VF : 85% vs 69%		27% vs 28%	
EUROSHOCK Lauten et al. (2013)	120 IMPELLA 2.5	64±12	82%	85%	29%	69%	RCP : 41%		27±12	
Casassus et al. (2015)	22 IMPELLA 2.5	58±12	59%	100%	55%	82%	55%	50%	27±8	
Schroeter et al. (2016)	58 IMPELLA 2.5 2 IMPELLA CP 8 autres	63±13	72%		40%	94%	RCP : 49%		27±14	
Wilkins et al. (2018)	74 IMPELLA 2.5 16 IMPELLA CP	64±12	71%				32%		37±15	
Basir et al. (2016)	287 IMPELLA CP ou 2,5	66±13	76%	80%	40%	76%	RCP : 52%	19%	25±12	22±17
Joseph et al. (2016)	180 IMPELLA 2.5	66±13	73%		45%	77%	55%	20%	26±12	23±17
Meraj et al. (2017)	36 IMPELLA 2.5	70±14	78%	78%	47%	72%	44%	31%	25±12	23±18
O'Neil et al. (2018)	201 IMPELLA CP 273 IMPELLA 2.5 5 IMPELLA 5.0	65±12	76%		35%					

RCP : réanimation cardio-pulmonaire

Avant la mise en place de l'IMPELLA CP ou 2.5, les traitements mis en place variaient selon les études notamment pour le recours aux inotropes (de 78% à 100%), au ballon de contre-pulsion intra-aortique (de 29% à 55%) et pour la mise en place d'une ventilation mécanique (de 76 % à 92%). Une réanimation cardio-pulmonaire avait été mise en œuvre pour des patients avant l'implantation d'IMPELLA dans les études de Seyfarth et al, de Schroeter et al. et de Basir et al. pour respectivement 41%, 49% et 52% des patients.

Le taux de mortalité à 30 jours était compris entre 40% et 64 % selon les études. Dans l'étude de Seyfarth et al., l'analyse de la mortalité à 30 jours en tant que critère secondaire (de

nature exploratoire) n'avait pas montré de différence entre IMPELLA 2.5 et BCPIA (46% vs 46%). Dans les études de Wilkins et al., Casassus et al. et Schroeter et al., le taux de mortalité à 1 an était de respectivement 43%, 45% et 63%.

Le taux de patients sevrés de l'assistance par IMPELLA était de 44% dans l'étude de Lauten et al., de 69% dans l'étude de Wilkins et al. et de 59% dans l'étude de Casassus et al.

Les données cliniques sur l'efficacité ont été synthétisées dans le tableau suivant.

Tableau 3. Synthèse des données d'efficacité disponibles avec IMPELLA CP/2.5 ou IMPELLA 2.5

Auteur (année)	Nb de patients Type d'assistance	Durée de support (heures)	Intra-hosp (%)	Mortalité		
				A 30 jours (%)	A 6 mois (%)	A 1 an (%)
ISAR-SHOCK Seyfarth et al. (2008)	13 IMPELLA 2.5 vs 13 BCPIA	Mediane : 25 vs 23		46% vs 46%		
EUROSHOCK Lauten et al. (2013)	120 IMPELLA 2.5	Moy : 43±50		64%		72% après 317±526 jours de suivi
Casassus et al. (2015)	22 IMPELLA 2.5	Moy : 35			41%	45%
Schroeter et al. (2016)	68 IMPELLA 2,5 CP ou 5.0	Moy : 110±96		54%		63%
Wilkins et al. (2018)	74 IMPELLA 2.5 16 IMPELLA CP	Médiane : 24	39%	40%	42%	43%
Basir et al. (2016)	287 IMPELLA CP ou 2,5		56%			
Joseph et al. (2016)	180 IMPELLA 2.5	Moy : 25		56%		
Meraj et al. (2017)	36 IMPELLA 2.5	Moy : 23±27		61%		
O'Neil et al. (2018)	479 dont 201 IMPELLA CP	Moy : 36±43	51%	60%		

Les résultats les plus défavorables, avec des taux de mortalité à 30 jours supérieurs ou égaux à 60% avaient été obtenus dans les registres européens et américains correspondant aux études multicentriques en vie réelle, avec les effectifs les plus importants (avec 120 et 479 patients respectivement dans les études de Lauten et al. et O'Neil et al.). Le taux de survie le plus élevé avec 60% à 30 jours a été obtenu dans l'étude monocentrique de Wilkins et al. avec des patients présentant à l'inclusion, une FEVG moyenne de 37% et un taux de d'arrêt cardiaque de 32%. Les taux de recours au BCPIA, aux inotropes et à la ventilation mécanique n'étaient pas précisés dans cette étude.

Des analyses exploratoires avaient été réalisées selon le délai de mise en œuvre de l'assistance par IMPELLA. Les études de Basir et al. et Meraj et al. rapportaient une mortalité à 30 jours de respectivement 54% versus 65% et 52% versus 87% avec une implantation de l'IMPELLA en pré-angioplastie et en post-angioplastie.

Une conversion vers une autre assistance avait été nécessaire pour 10 (8%) patients dans l'étude de Lauten et al. (6 IMPELLA 5.0, 2 ECMO et 2 LVAD) et pour 3 (14%) patients dans l'étude de Casassus et al. (2 IMPELLA 5.0 ou ECMO et 1 LVAD).

Limites des études portant IMPELLA 2.5/CP ou IMPELLA 2.5

Le niveau de preuve des études portant sur IMPELLA CP/2.5 ou IMPELLA 2.5 reste faible avec 8 études rétrospectives sur 9 et une seule étude comparative mais de puissance insuffisante pour évaluer une différence sur la mortalité (critère secondaire) par rapport au BCPIA.

Malgré une conception de pompe similaire, des différences techniques significatives en termes de capacité d'assistance hémodynamique existent entre IMPELLA 2.5 et CP (avec des débits max respectivement de 2,5 L/min versus 4,1L/min). Sachant que 5 des études n'avaient évalué que IMPELLA 2,5 et que dans les 4 autres, le taux de IMPELLA CP implanté était compris entre 3% et 42%, **l'extrapolabilité possible des résultats de ces études au dispositif IMPELLA CP reste limité.**

04.1.1.3. DONNEES SPECIFIQUES

Parmi les 19 études fournies par le demandeur portant sur IMPELLA CP, IMPELLA CP et IMPELLA 2.5 ou IMPELLA 2.5 seul, les 7 études suivantes n'ont pas été retenues : O'Neil et al. (2012)¹³, O'Neil et al. (2014)¹⁴, Jensen et al. (2017)¹⁵, Doshi et al. (2018)¹⁶, Schiller et al. (2018)¹⁷, Kapur et al. (2018)¹⁸ et O'Neil (2018)¹⁹ pour les données du registre IQ.

Des analyses statistiques complémentaires ont également été fournies par le demandeur pour comparer les résultats de 2 études cliniques sur IMPELLA CP (registre prospectif cVAD et bras IMPELLA de l'étude IMPRESS) avec :

- 2 études cliniques non comparatives avec ECLS/ECMO : Overtchouck et al (2018)²⁰ et Muller et al. (2016)²¹,
- les données du PMSI sur les patients assistés par ECLS/ECMO au cours de la période 2015-2016.

Ces analyses n'ont pas été retenues en raison de leur faible qualité méthodologique ne permettant pas leur extrapolation à la pratique.

Les motifs de non-sélection de l'ensemble de ces études sont détaillés en Annexe II.

Données spécifiques de IMPELLA CP

Au total, 3 études spécifiques de IMPELLA CP ont été retenues.

- Etude d'Ouweneel et al. (2017)

Pour rappel, cette étude comparative a déjà été analysée dans l'avis sur IMPELLA CP du 6 mars 2018.

Cette étude randomisée contrôlée bicentrique en ouvert avait comparé l'efficacité de l'assistance par IMPELLA CP par rapport au ballon de contre pulsion intra-aortique (BCPIA),

¹³ O'Neill WW, Kleiman NS, Moses J, Henriques JPS, Dixon S, Massaro J, et al. A Prospective, Randomized Clinical Trial of Hemodynamic Support With Impella 2.5 Versus Intra-Aortic Balloon Pump in Patients Undergoing High-Risk Percutaneous Coronary Intervention: The PROTECT II Study. *Circulation*. 2 oct 2012;126(14):1717-27.

¹⁴ O'Neill WW, Schreiber T, Wohns DHW, Rihal C, Naidu SS, Civitello AB, et al. The Current Use of Impella 2.5 in Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock: Results from the USpella Registry: THE CURRENT USE OF IMPELLA 2.5 IN AMI. *J Intervent Cardiol*. févr 2014;27(1):1-11.

¹⁵ Jensen PB, Kann SH, Veien KT, Møller-Helgestad OK, Dahl JS, Rud CS, et al. Single-centre experience with the Impella CP, 5.0 and RP in 109 consecutive patients with profound cardiogenic shock. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. févr 2018;7(1):53-61.

¹⁶ Doshi R, Patel K, Decter D, Jauhar R, Meraj P. Gender disparities with the use of percutaneous left ventricular assist device in patients undergoing percutaneous coronary intervention complicated by cardiogenic shock: From pVAD Working Group. *Indian Heart J*. juill 2018;70:S90-5.

¹⁷ Schiller P. Survival after refractory cardiogenic shock is comparable in patients with Impella and veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation when adjusted for SAVE score. *Eur Heart J*. :9.

¹⁸ Kapur NK. Unloading the Left Ventricle Before Reperfusion in Patients with Anterior ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Pilot Study Using the Impella CP®. 2018;28.

¹⁹ O'Neill WW, Grines C, Schreiber T, Moses J, Maini B, Dixon SR, et al. Analysis of outcomes for 15,259 US patients with acute myocardial infarction cardiogenic shock (AMICS) supported with the Impella device. *Am Heart J*. août 2018;202:33-8.

²⁰ Overtchouk P, Pascal J, Lebreton G, Hulot J-S, Luyt C-E, Combes A, et al. Outcome after revascularisation of acute myocardial infarction with cardiogenic shock on extracorporeal life support. *EuroIntervention*. avr 2018;13(18):2160-8

²¹ Muller G, Flecher E, Lebreton G, Luyt C-E, Trouillet J-L, Bréchet N, et al. The ENCOURAGE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after VA-ECMO for acute myocardial infarction with cardiogenic shock. *Intensive Care Med*. mars 2016;42(3):370-8.

dans la prise en charge des patients en choc cardiogénique sévère post-IDM, avec revascularisation percutanée. Les inclusions avaient été arrêtées prématurément avec l'accord du comité exécutif suite à l'absence de différence entre les groupes dans une analyse intermédiaire et en raison des taux de mortalité constatés inférieurs à ceux formulés dans les hypothèses de l'étude.

Tableau 4. Descriptif de l'étude de Ouweeneel et al

Ref.	Etude	Type d'étude (Pays)	Période de l'étude	Type d'assistance (nb de patients)	Indications d'implantation	Remarques
(22)	IMPRESS Ouweeneel et al. (2017)	Prospectif contrôlé randomisée multicentrique (Europe)	06/2012-09/2015	24 IMPELLA CP vs 24 BCPIA	CC post-IDM ST+	Assistance mise en place avant revascularisation : IMPELLA CP : 21% BCPIA : 13%

Au total, 24 patients avaient été randomisés dans le groupe IMPELLA CP et 24 dans le groupe BCPIA, entre 2012 et 2015. La mise en place de l'assistance avait été réalisée avant la revascularisation chez respectivement 5 (21%) et 3 (13%) des patients du groupe IMPELLA CP et du groupe BCPIA.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion selon les groupes sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau 5. Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude de Ouweeneel et al.

La mortalité à 30 jours (critère de jugement principal de l'étude) ne différait pas entre les 2 types d'assistance, avec 46% et 50% respectivement dans le groupe IMPELLA et le groupe BCPIA (HR : 0,96 ; IC_{95%} [0,42-2,18] ; NS). A 6 mois, les résultats étaient similaires

Etude Auteur (date)	Type d'assistance (nb de patients)	Age (ans)	Hommes	Inotropes vasop.	Ventilation méca.	Arrêt cardiaque	FEVG (%)
IMPRESS Ouweeneel et al. (2017)	24 IMPELLA CP vs 24 BCPIA	58±9 vs 59±11	75% vs 83%	100% vs 92%	100% vs 100%	100% vs 83%	FEVG e entre 20-40% : 46 % vs 33%

avec 50% de mortalité dans les 2 groupes (HR : 1,04 ; IC_{95%} [0,47-2,32] ; NS). La cause principale de décès était liée à des lésions cérébrales, chez 5 (21%) des patients du groupe IMPELLA CP et chez 6 (25%) patients du groupe BCPIA.

Il est à noter le manque de puissance de cette étude, lié au choix d'hypothèses de calcul du nombre de sujets nécessaire à inclure non réalistes. **Des patients avec un profil très avancé** avaient également été inclus, avec notamment un très fort taux de patients ressuscités et un temps long avant retour à une circulation spontanée.

- Etudes prospectives non comparatives spécifiques de IMPELLA CP

Au total, 2 études prospectives non comparatives spécifiques de IMPELLA CP sont disponibles.

²² Ouweeneel DM, Eriksen E, Sjauw KD, van Dongen IM, Hirsch A, Packer EJS, et al. Percutaneous Mechanical Circulatory Support Versus Intra-Aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. janv 2017;69(3):278-87.

Tableau 6. Etudes prospectives non comparatives spécifiques de IMPELLA CP retenues

Ref.	Etude	Type d'étude (Pays)	Période	Type d'assistance (nb de patients)	Indications d'implantation	Remarques
(23)	Registre cVAD prospectif ABIOMED (2018)	Prospectif multicentrique (USA)	01/2017-08/2018	136 IMPELLA CP	Choc cardiogénique (CC) post-IDM aigu présent au début de l'angioplastie	Patients consécutifs Critère d'exclusions : - CC post-angioplastie - Autre assistance
(24)	HACURE Sieweke et al. (2018)	Prospectif monocentrique (Allemagne)	01/2013-05/2016	61 IMPELLA CP	CC support hémodynamique précoce pour défaillance VG isolée	Patients consécutifs

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion sont décrites dans le tableau suivant.

Tableau 7. Caractéristiques à l'inclusion des patients dans les études prospectives non comparatives sur IMPELLA CP

Etude Auteur (date)	Age (ans)	Hommes	Inotropes vasop.	BCP IA	Ventilation méca.	Arrêt cardiaque	Lésion cérébrale anoxique	FEVG (%)	STS mortalité é score
Registre cVAD prospectif ABIOMED	64±12	79%	69%	13%	38%	43%	8%	26±14	16±13
HACURE Sieweke et al.	62±13	74%	100%		85%	61%			

Dans le registre prospectif cVAD, un faible taux de recours au BCPIA de 13% et à la ventilation mécanique de 38% avant IMPELLA étaient rapportés avec un STS score de mortalité égal à 16. Dans le registre HACURE, 53% des patients avaient été traités par LEVOSIMENDAN. La durée médiane d'assistance par IMPELLA CP était de 46 heures dans le registre prospectif cVAD.

Le taux de mortalité à 30 jours était de 45% dans le registre prospectif cVAD et de 48% dans l'étude HACURE. Les analyses exploratoires en sous-groupes sur les patients resuscités *versus* non resuscités à l'inclusion dans l'étude HACURE rapportaient des taux de mortalité à 30 jours de 65% vs 21%.

ETUDES SPECIFIQUES EN COURS

Deux études randomisées contrôlées (en cours de recrutement ou programmée) évaluant IMPELLA CP comme seule assistance circulatoire mécanique dans les chocs cardiogénique post-IDM ont été identifiées.

L'étude randomisée contrôlée multicentrique (DAN SCHOCK) en cours de recrutement, prévoit de comparer sur 360 patients au total, la mise en place d'une IMPELLA CP à une prise en charge circulatoire conventionnelle, dans les infarctus du myocarde ST+ compliqué par un choc cardiogénique.²⁵ Le critère de jugement principal est le décès toutes causes à 6 mois. La fin de l'étude est prévue pour janvier 2023.

²³ ABIOMED. cVAD Registry Clinical investigation plan and Clinical Study Report Impella CP use in AMI CS.

²⁴ Sieweke J-T, Berliner D, Tongers J, Napp LC, Flierl U, Zauner F, et al. Mortality in patients with cardiogenic shock treated with the Impella CP microaxial pump for isolated left ventricular failure. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 6 févr 2018;204887261875739.

²⁵ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01633502?term=IMPELLA&draw=3&rank=11> [site consulté le 28/01/2020]

L'étude randomisée contrôlée multicentrique française ULYSS prévoit d'évaluer le bénéfice clinique de l'implantation précoce de IMPELLA CP par rapport au traitement conventionnel dans le syndrome coronarien aigu compliqué d'un choc cardiogénique. Cette étude a été retenue en 2019, pour un financement dans le cadre du programme hospitalier de recherche clinique (PHRC 19-0094) de la DGOS.²⁶

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.4.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Deux études avaient comparé les événements indésirables rapportés avec un dispositif IMPELLA (CP ou 2.5) par rapport au BCPIA.

Tableau 8 : Événements indésirables dans les études comparatives avec IMPELLA CP ou IMPELLA 2.5

Auteur	Événements indésirables rapportés	Type d'assistance	
		IMPELLA CP	BCPIA
Ouweneel et al. (2017)			
	AVC ischémique	4% (1/24)	4% (1/24)
	Complication vasculaire majeure	4% (1/24)	0%
	Saignement majeur	33% (8/24)	8% (2/24)
	Saignement majeur lié au DM	13% (3/24)	4% (1/24)
	Hémolyse nécessitant l'extraction du DM	8% (2/24)	0%
	Revascularisation	0%	13% (3/24)
ISAR-SHOCK Seyfarth et al. (2008)			
		IMPELLA 2.5	BCPIA
	Ischémie des membres	8% (1/13)	0%

Un taux d'hémorragie et d'hémolyse important était rapporté dans l'étude de Ouweneel et al. Des complications vasculaires et les AVC étaient les autres événements indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés dans cette étude.

Dans les 8 études non comparatives (avec 2 études prospectives et 6 rétrospectives) ayant rapporté des données de sécurité, les EI fréquemment rapportés étaient les suivants :

- Infection (3 études : 6% à 54%),
- Hémorragie (1 études : 13%) et hémorragies avec transfusion (6 études : 3% à 24%),
- Insuffisance rénale aiguë (3 études : 19% à 32%),
- Hémolyse (6 études : 4% à 21%),
- Revascularisation (4 études : 0% à 13%),
- Complication vasculaire avec chirurgie (5 études : 0% à 12%),
- Ischémie de membre (6 études : 1% à 13%),
- Hématome (4 études : 4% à 10%),
- IDM (7 études : 0% à 9%),

²⁶ <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/l-innovation-et-la-recherche-clinique/appels-a-projets/programmes-recherche> [site consulté le 28/01/2020]

- AVC (6 études : 0% à 6%),
- Epanchement péricardique (4 études : 1% à 6%),
- Dysfonction du DM (4 études : 0% à 3%).

En raison du caractère rétrospectives de 6 de ces 8 études, le risque de sous-estimation du nombre d'EI était majoré (en raison du risque de sous-documenter les EI, en l'absence de recueil protocolisé à priori). De plus, les taux d'EI n'avaient pas été pas rapportés dans les études de Basir et al. et O'Neil et al.

La liste des évènements indésirables décrits dans les études est fournie en ANNEXE III.

4.1.1.4.2. MATERIOVIGILANCE

Sur la période 2013-2018, un total de 206 évènements de matériovigilance ont été rapportés aux autorités compétentes (avec 4 évènements en France, 14 dans le reste de l'Europe et 187 dans le reste du monde). La liste des évènements de matériovigilance rapportés en France, en Europe et dans le monde est détaillée en Annexe IV.

Conclusion sur les données :

Au total, les données cliniques disponibles pour IMPELLA CP restent d'un niveau de preuve limité dans le choc cardiogénique post-IDM, en l'absence de données permettant d'évaluer l'impact de IMPELLA CP sur la mortalité par rapport à une prise en charge conventionnelle. Des évènements indésirables graves avec une fréquence élevée ($\geq 10\%$) ont été rapportés avec IMPELLA CP dans plusieurs études notamment concernant les infections, les hématomes, les hémorragies et les insuffisances rénales aiguës.

Les données issues des études ayant évalué IMPELLA 2.5 ont été considérées comme difficilement extrapolable à IMPELLA CP en raison de différences techniques significatives entre ces 2 pompes concernant le débit d'assistance.

La diversité des modalités de prise en charge du CC et d'utilisation de l'IMPELLA CP selon les études complique également l'interprétation des données et rend difficile l'extrapolation des résultats afin de déterminer quelles pourraient être les conditions optimales de mise en place de ce dispositif en pratique clinique.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge médicale optimale du choc cardiogénique repose sur la mise en œuvre en urgence de mesures thérapeutiques symptomatiques et des traitements étiologiques lorsqu'une cause réversible a été identifiée, avec en particulier la revascularisation précoce des lésions coronaires dans l'infarctus du myocarde.

En soins intensifs, le traitement symptomatique a pour objectif d'améliorer la perfusion tissulaire, en augmentant le débit cardiaque et la pression artérielle. Après optimisation de la volémie, il repose principalement sur l'utilisation d'agents inotropes et de vasopresseurs en cas de besoin. Le traitement est guidé par la surveillance en continue de la perfusion tissulaire et de l'état hémodynamique du patient.

Selon les recommandations européennes de 2018 sur la revascularisation myocardique En cas réponse inadéquate au traitement pharmacologique, le recours à une assistance ventriculaire mécanique de courte durée peut être envisagé chez des patients sélectionnées, en prenant en compte l'âge, les comorbidités et l'état neurologique du patient (*classe de*

*recommandation : IIb ; niveau de preuve C).*²⁷ Elles précisent également que **le niveau de preuve des assistances circulatoires mécaniques percutanées dont IMPELLA CP fait partie reste insuffisant pour émettre des recommandations sur leur utilisation clinique dans le choc cardiogénique.**

En raison de l'absence de bénéfice montré sur la morbi-mortalité dans l'infarctus du myocarde compliqué (étude IABP-shock II), le ballon de contre-pulsion intra-aortique n'est plus préconisé en routine selon ces les recommandations européennes de 2016 et 2017 (*classe de recommandation : III ; niveau de preuve B*).^{3, 28}

Les données cliniques disponibles avec IMPELLA CP ne permettent pas d'établir la place de ce dispositif d'assistance circulatoire temporaire dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du choc cardiogénique réfractaire au traitement médical optimal survenant à la suite d'un infarctus du myocarde. De plus, l'impact clinique de la mise à disposition de IMPELLA CP dans des centres secondaires (avec cardiologie interventionnelle et sans chirurgie cardiaque) n'a pas été évalué dans les études.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Compte tenu de l'absence de données comparatives probantes, des limites des études disponibles et du profil de sécurité du dispositif, l'intérêt thérapeutique du dispositif IMPELLA CP ne peut être établi, dans les indications revendiquées.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

L'insuffisance cardiaque aiguë (ICA) est définie comme l'installation rapide ou l'aggravation de symptômes et/ou de signes d'insuffisance cardiaque. Elle nécessite une évaluation et un traitement, conduisant typiquement à une hospitalisation en urgence.

Le choc cardiogénique constitue la forme la plus avancée d'ICA et se caractérise par une défaillance cardiaque, responsable d'une hypoperfusion tissulaire en relation avec la chute du débit cardiaque. Les données des études et des registres récents rapportent des taux de mortalité pour le CC en post-IDM d'environ 30% à 50%.^{29,30,31,2,3} Selon les données des services de soins intensifs en région parisienne, le taux brut de mortalité des patients avec un CC était de 45% sur la période.³²

Le choc cardiogénique est la forme la plus grave de l'insuffisance cardiaque et engage le pronostic vital à très court terme. Sa prise en charge diagnostique et thérapeutique constitue une urgence vitale.

²⁷ Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U et al. Eur Heart J. 2019 Jan 7;40(2):87-165. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019 Jan 7;40(2):87-165.

²⁸ Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: Eur Heart J. 2017 Aug 26.

²⁹ Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. N Engl J Med. 2012 Oct 4;367(14):1287-96. doi: 10.1056/NEJMoa1208410.

³⁰ Goldberg RJ, Makam RC, Yarzebski J, McManus DD, Lessard D, Gore JM. Decade-Long Trends (2001-2011) in the Incidence and Hospital Death Rates Associated with the In-Hospital Development of Cardiogenic Shock after Acute Myocardial Infarction. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2016 Mar;9(2):117-25.

³¹ Kolte D1, Khera S, Aronow WS, Mujib M, Palaniswamy C, Sule S et al. Trends in incidence, management, and outcomes of cardiogenic shock complicating ST-elevation myocardial infarction in the United States. J Am Heart Assoc. 2014 Jan 13;3(1):e000590.

³² Puymirat E, Fagon JY, Aegerter P, Diehl JL, Monnier A, Hauw-Berlemont C et al. Cardiogenic shock in intensive care units: evolution of prevalence, patient profile, management and outcomes, 1997-2012. Eur J Heart Fail. 2017 Feb;19(2):192-200.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Au total 70% des CC ont pour origine un IDM avec dysfonction ventriculaire gauche, sachant que 5% à 15% des IDM se compliquent par un CC.^{33,34,35} Les épisodes de décompensation aiguë chez des patients IC chroniques peuvent être responsables de jusqu'à 30 % des cas de CC. Au cours d'une chirurgie cardiaque, de 2% à 6% des patients développent un choc post-cardiotomie.^{36,37} De nombreuses autres étiologies responsables de CC ont été rapportées mais leur fréquence reste faible avec moins de 1% des patients.³⁸

Au total, 40 000 à 50 000 patients par an aux Etats-Unis USA et 60 000 à 70 000 par an en Europe développeraient un CC.³⁹

04.2.3. IMPACT

Le besoin n'est pas couvert de manière satisfaisante au vu des taux de mortalité associés à la prise en charge de ces patients.

Une analyse des données de l'année 2015-2016 du PMSI-MCO a été réalisée par le demandeur afin d'évaluer la mortalité des patients en choc cardiogénique en France selon le type de centre prenant en charge les patients. Ces résultats montrent des différences sur la mortalité selon le type de centre (secondaire ou tertiaire) et le département de prise en charge. Néanmoins, en l'absence d'information sur les caractéristiques et les conditions de prise en charge de ces patients notamment en matière de transfert d'un centre secondaire vers un centre tertiaire, ces données restent difficiles à interpréter et à extrapoler.

Au total, les données disponibles sont insuffisantes pour évaluer l'impact organisationnel potentiel que pourrait avoir IMPELLA CP notamment s'il était mis à disposition des centres secondaires (avec une activité de cardiologie interventionnelle et sans chirurgie cardiaque).

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

L'intérêt thérapeutique de IMPELLA CP ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

Au total, la Commission considère que le service attendu du dispositif IMPELLA CP est insuffisant pour l'inscription sur la liste des produits et prestations prévus à l'article L165-1 du code de la sécurité sociale dans les indications revendiquées.

³³ Aissaoui N, Puymirat E, Tabone X, Charbonnier B, Schiele F, Lefevre T, Durand E, Blanchard D, Simon T, Cambou J-P, Danchin N. Improved outcome of cardiogenic shock at the acute stage of myocardial infarction: a report from the USIK 1995, USIC 2000, and FAST-MI French Nationwide Registries. *Eur Heart J* 2012;33: 2535–2543.

³⁴ Goldberg RJ, Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Yarzebski J. Thirty-year trends (1975 to 2005) in the magnitude of, management of, and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction: a populationbased perspective. *Circulation* 2009;119:1211–1219.

³⁵ Jeger RV, Radovanovic D, Hunziker PR, Pfisterer ME, Stauffer JC, Erne P, Urban P. Ten-year incidence and treatment of cardiogenic shock. *Ann Intern Med* 2008;149: 618–626.

³⁶ Hausmann H1, Potapov EV, Koster A, Krabatsch T, Stein J, Yeter R et al. Prognosis after the implantation of an intra-aortic balloon pump in cardiac surgery calculated with a new score. *Circulation*. 2002 Sep 24;106(12 Suppl 1):I203-6

³⁷ Khorsandi, M., Shaikhrezai, K., Prasad, S., Pessotto, R., Walker, W., Berg, G et al. (2016). Advanced mechanical circulatory support for post-cardiotomy cardiogenic shock: a 20-year outcome analysis in a non-transplant unit. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 11, 29.

³⁸ van Diepen S, Katz JN, Albert NM, Henry TD, Jacobs AK, Kapur NK et al. Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Oct 17;136(16):e232-e268.

³⁹ Thiele H, Allam B, Chatellier G, Schuler G, Lafont A. Shock in acute myocardial infarction: the Cape Horn for trials? *Eur Heart J* 2010;31:1828–1835

Annexe II : liste des études non retenues et motifs

Les 7 publications suivantes n'ont pas été retenues pour les raisons mentionnées dans le tableau suivant :

Tableau 9. Publications non retenues

Etudes fournies	Motifs de non sélection
O'Neil et al. (2012)	Indications d'implantation de l'assistance circulatoire hors du champ des indications revendiquées (CC post-IDM)
O'Neil et al. (2014)	Chevauchement des périodes d'inclusions avec l'étude de Joseph et al. (2016)
Jensen et al. (2017)	25 (23%) patients traités par VA-ECMO, 30 (28%) patients implantés avec IMPELLA hors du champ des indications revendiquées (CC post-IDM) et 11 (12%) patients implantés par abord chirurgical avec IMPELLA 5.0 ou RP
Doshi et al. (2018)	Analyse uniquement en sous-groupe selon le genre des patients, sans donnée sur la population globale
Schiller et al. (2018)	36 (78%) patients traités par IMPELLA 5.0, 8 (17%) patients traités par VA-ECMO et IMPELLA et seulement 15 (31%) patients traités par IMPELLA dans le champ des indications revendiquées (CC post-IDM)
Kapur et al. (2018)	Indications d'implantation de l'assistance circulatoire hors du champ des indications revendiquées
O'Neil (2018) : données du registre IQ	Données fabricant d'AQ : absence de données sur les comorbidités des patients, la mortalité intra-hospitalière, la mortalité à 30 jours et les événements indésirables

Des analyses statistiques complémentaires portant sur la comparaison entre IMPELLA CP et ELCS/ECMO ont également été fournies et non retenues pour les raisons suivantes :

Etudes comparées		Motifs de non sélection
IMPELLA CP	ECLS/ECMO	
<ul style="list-style-type: none"> Registre prospectif cVAD Etude IMPRESS (bras IMPELLA CP) 	<ul style="list-style-type: none"> 2 études cliniques non comparatives avec ECLS/ECMO : <ul style="list-style-type: none"> Overtchouck et al (2018) Muller et al. (2016), Données du PMSI sur les patients assistés par ECLS/ECMO au cours de la période 2015-2016. 	<ul style="list-style-type: none"> Impossibilité de réaliser des comparaisons indirectes, faute de comparateur commun dans les études, Non comparabilité des groupes étudiés, liée aux différences décrites sur les caractéristiques à l'inclusion, Absence de comparaison entre les études sur les conditions d'utilisation de l'assistance circulatoire notamment du délai de mise en œuvre par rapport au choc cardiogénique et à l'angioplastie, Absence d'appariement entre les groupes pour ajuster la comparaison en prenant en compte les facteurs pronostiques. Multiplicité des test statistiques réalisés sans prise en compte de l'inflation du risque α

ANNEXE III : Liste des événements indésirables rapportés dans les études spécifiques et non spécifiques d'IMPELLA CP

Taux de complication à la sortie de l'hôpital ou à 30 jours %	IMPRESS Ouweneel et al.		cVAD propsectif	Sieweke et al.	ISAR-SHOCK (Seyfarth 2008)		EUROSHOCK Lauten et al.	Casassus et al.	Schroeter et al.	Wilkins et al.	Joseph et al.	Meraj et al.
	CP	BCPIA	CP	CP	2,5	BCPIA	2.5	2.5	2.5, CP,5.0	2.5, CP	2.5	2.5
AVC			3% (4/136)	3% (2/61)			2% (2/120)	0%			3% (5/180)	6% (2/36)
AVC ischémique	4% (1/24)	4% (1/24)							6% (4/68)			
Hémorragie	33% (8/24)	8% (2/24)	13% (17/136) ⁽¹⁾		0%	0%						
Hémorragie avec transfusion							24% (29/120)	18% (4/22)	24% ⁽⁶⁾ (16/68)	25% (22/90)	16% (28/180)	3% (1/36)
Hémorragie avec chirurgie							4% (5/120)			2% (2/90)	3% (6/180)	0%
Anémie avec transfusion			20% (27/136)									
Hématome			10% (14/136)					10% (2/22)			4% (8/180)	8% (3/36)
Hémolyse	8% (2/24) ⁽²⁾	0% ⁽²⁾	4% (6/136)				7% ⁽³⁾ (9/120)		7% (5/68)	21% (19/90)	9% (16/18)	6% (2/36)
Thrombocytopénie			7% (9/136)						60% (41/68)			
Complication thrombo-vasculaire									9% (6/68) ⁽⁴⁾			
Ischémie des membres			7% (9/136)	3% (2/61)	8% (1/13)	0%		10% (2/22)	2% (1/68)	1% (1/90)		
Infection			10% (13/136)	54% (33/61) ⁽⁵⁾								6% (2/36)
Complication vasculaire nécessitant une chirurgie	4% (1/24)	0%	1% (2/136)					0%			12% (21/180)	3% (1/36)
Complication cardiaque ou vasculaire majeure avec chirurgie ou re-intervention			1% (2/136)									
Epanchement péricardique avec tamponnade ou drainage			1% ⁽⁶⁾ (2/136)	3% (2/61)			2% ⁽⁶⁾ (2/120)		6% ⁽⁷⁾ (4/68)			
Arythmie ventriculaire			1% (2/136)									
Arythmie supraventriculaire			1% (2/136)									
Insuffisance rénale aigue			15% (21/136)				32% (38/120)				28% (50/180)	7/36 (19%)
Insuffisance respiratoire aigue			12%									

Taux de complication à la sortie de l'hôpital ou à 30 jours %	IMPRESS Ouweneel et al.		cVAD propsectif	Sieweke et al.	ISAR-SHOCK (Seyfarth 2008)		EUROSHOCK Lauten et al.	Casassus et al.	Schroeter et al.	Wilkins et al.	Joseph et al.	Meraj et al.
	CP	BCPIA	CP	CP	2,5	BCPIA	2.5	2.5	2.5, CP,5.0	2.5, CP	2.5	2.5
			(16/136)									
Insuffisance hépatique aigue			7% (10/136)									
Dysfonction du DM	0 (0%) ⁽⁸⁾	0 (0%) ⁽⁸⁾	1% (1/136)		0%	0%	2,5% (3/120)				2% (4/180)	3% (1/36)
Arrêt cardiaque			8% (11/136)									
RCP			5% (7/136)									
Site d'accès				7% (4/61)								
IDM	4% (1/24)	8% (2/24)	2% (3/136)	2% (1/61)			7% (8/120)	0%	9% (6/68)		2% (3/180)	3% (1/36)
Revascularisation (incluant pontage coronarien)	0 (0%)	13% (3/24)	1% (1/136)				13% (16/120)		6% (4/68)			3% (1/36)

(1) Hémorragie ≥BARC 3 ; (2) Nécessitant extraction ; (3) Hémolyse nécessitant une transfusion ; (4) Thrombose périphérique ; (5) Pneumonie ; (6) Epanchement péricardique avec tamponnade ou drainage ; (7) Tamponnade ; (8) dysfonction du DM nécessitant extraction ;
RCP : réanimation cardio-pulmonaire ; IDM : infarctus du myocarde

ANNEXE IV : Résumé tabulé

Référence	<p>Etude IMPRESS</p> <p>Ouweneel DM, Eriksen E, Sjauw KD, van Dongen IM, Hirsch A1, Packer EJ et al.</p> <p>Percutaneous Mechanical Circulatory Support Versus Intra-Aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 2017 Jan 24;69(3):278-287.</p>
Type de l'étude	Etude contrôlée randomisée bicentrique en ouvert
Date et durée de l'étude	Juin 2012 - Septembre 2015
Objectif de l'étude	Déterminer si une assistance par IMPELLA CP permet de diminuer la mortalité à 30 jours par rapport au ballon de contre-pulsion intra-aortique (CPIA) chez des patients en choc cardiogénique compliquant un infarctus du myocarde.
METHODE	
Critères de sélection	<p>Infarctus du myocarde avec sus décalage du segment ST dans le contexte immédiat d'une revascularisation percutanée, avec choc cardiogénique sévère (PAS <90 mm de Hg pendant plus de 30 min. ou le besoin d'inotropes ou de vasopresseurs pour maintenir une PAS > 90 mm de Hg) et sous ventilation mécanique.</p> <p><u>Critères d'exclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pathologie aorto-iliaque sévère contre-indiquant l'implantation de l'IMPELLA CP ou le ballon de CPIA - Pathologie valvulaire aortique sévère connue, espérance de vie <1 an, - Participation à une étude dans les 30 jours précédents - Pontage aorto-coronarien dans la semaine précédente
Cadre et lieu de l'étude	2 centres : Pays-bas et Norvège
Produits étudiés	- IMPELLA CP - Ballon de CPIA
Critère de jugement principal	Mortalité à 30 jours
Critère de jugement secondaire)	Mortalité à 6 mois
Taille de l'échantillon	<p><u>Hypothèses de calcul du NSN :</u></p> <p>Diminution de la mortalité de 95% à 60%</p> <p>α : 5%</p> <p>β : 80%</p> <p>= 24 patients à inclure dans chaque groupe => ré-estimé à 32 patients dans chaque groupe.</p> <p>Inclusions arrêtées prématurément avec l'accord du comité exécutif suite à l'absence de différence entre les groupes dans une analyse intermédiaire et à des taux de mortalité inférieurs retrouvés par rapport à ceux formulés dans les hypothèses de l'étude.</p>
Méthode de randomisation	Application internet
Méthode d'analyse des résultats	Intention de traiter et per protocole sur le critère de jugement principal Courbe de mortalité cumulée sur les 6 premiers mois par méthode de Kaplan Meier

RESULTATS																									
Nombre de sujets analysés	<ul style="list-style-type: none"> - 24 dans le groupe IMPELLA CP (dont 1 patient randomisé sous ballon de CPIA, 1 patient converti à l'IMPELLA 5.0, 1 patient traité par ballon de CPIA et 1 n'ayant pas reçu de DM d'assistance) - 24 dans le groupe CPIA (dont 2 patients convertis à l'IMPELLA5.0 et 1 à l'IMPELLA CP) 																								
Durée du suivi	6 mois																								
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Groupe</th> <th>N</th> <th>Age (ans)</th> <th>Hommes</th> <th>Inotropes Catéchol.</th> <th>Ventilation mécaniq.</th> <th>Blessure Traumatique à l'admission</th> <th>Arrêt cardiaque avant rando.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IMPELLA</td> <td>24</td> <td>58 ±9</td> <td>18 (75%)</td> <td>24 (100%)</td> <td>24 (100%)</td> <td>5 (21%)</td> <td>24 (100%)</td> </tr> <tr> <td>Ballon de CPIA</td> <td>24</td> <td>59 ±11</td> <td>20 (83%)</td> <td>22 (92%)</td> <td>24 (100%)</td> <td>2 (8%)</td> <td>20 (83%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Retour à une circulation spontanée (ROSC) était de respectivement 21 min et 27 minutes, dans le groupe IMPELLA et le groupe CPIA.</p>	Groupe	N	Age (ans)	Hommes	Inotropes Catéchol.	Ventilation mécaniq.	Blessure Traumatique à l'admission	Arrêt cardiaque avant rando.	IMPELLA	24	58 ±9	18 (75%)	24 (100%)	24 (100%)	5 (21%)	24 (100%)	Ballon de CPIA	24	59 ±11	20 (83%)	22 (92%)	24 (100%)	2 (8%)	20 (83%)
Groupe	N	Age (ans)	Hommes	Inotropes Catéchol.	Ventilation mécaniq.	Blessure Traumatique à l'admission	Arrêt cardiaque avant rando.																		
IMPELLA	24	58 ±9	18 (75%)	24 (100%)	24 (100%)	5 (21%)	24 (100%)																		
Ballon de CPIA	24	59 ±11	20 (83%)	22 (92%)	24 (100%)	2 (8%)	20 (83%)																		
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<p>La mortalité à 30 jours ne différait pas entre les 2 types d'assistance, avec respectivement 50% et 46% dans le groupe IMPELLA et le groupe CPIA (HR : 0,96 ; IC95% [0,42-2,18] ; NS).</p> <p>La cause principale de décès était liée à des lésions cérébrales, chez 5 (21%) des patients du groupe IMPELLA CP et 6 (25%) dans le groupe CPIA.</p>																								
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	<p>A 6 mois, les résultats étaient similaires avec 50% de mortalité dans les 2 groupes (HR : 1,04 ; IC95% [0,47-2,32] ; NS).</p>																								
Effets indésirables	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Événements indésirables rapportés</th> <th>IMPELLA CP</th> <th>IABP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AVC ischémique</td> <td>1 (4%)</td> <td>1 (4%)</td> </tr> <tr> <td>Complication vasculaire majeure</td> <td>1 (4%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td>Saignement majeur</td> <td>8 (33%)</td> <td>2 (8%)</td> </tr> <tr> <td> Saignement majeur lié au DM</td> <td>3 (13%)</td> <td>1 (4%)</td> </tr> <tr> <td>Hémolyse nécessitant l'extraction du DM</td> <td>2 (8%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td>Dysfonction du DM nécessitant son extraction</td> <td>0 (0%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> </tbody> </table>	Événements indésirables rapportés	IMPELLA CP	IABP	AVC ischémique	1 (4%)	1 (4%)	Complication vasculaire majeure	1 (4%)	0 (0%)	Saignement majeur	8 (33%)	2 (8%)	Saignement majeur lié au DM	3 (13%)	1 (4%)	Hémolyse nécessitant l'extraction du DM	2 (8%)	0 (0%)	Dysfonction du DM nécessitant son extraction	0 (0%)	0 (0%)			
Événements indésirables rapportés	IMPELLA CP	IABP																							
AVC ischémique	1 (4%)	1 (4%)																							
Complication vasculaire majeure	1 (4%)	0 (0%)																							
Saignement majeur	8 (33%)	2 (8%)																							
Saignement majeur lié au DM	3 (13%)	1 (4%)																							
Hémolyse nécessitant l'extraction du DM	2 (8%)	0 (0%)																							
Dysfonction du DM nécessitant son extraction	0 (0%)	0 (0%)																							

ANNEXE V : Liste des événements de matériovigilance rapportés

IMPELLA CP Période : 2013-2018	France	Europe (excluant la France)	Monde (Excluant l'Europe)
Résumé des données de matériovigilance			
Nombre total d'évènements rapportés	4	14	187
Détail des évènements			
Saignement au site d'insertion			26
Ischémie de membres		2	14
Perforation du ventricule gauche		1	13
Hématome au site d'insertion		1	12
Hémolyse		3	11
Arrêt de la pompe	1		10
Gaine de repositionnement cassée/endommagée			8
Débit de la pompe bas et/ou alarme d'aspiration impossible à arrêter			7
Cassure de la pompe			6
Support insuffisant, bas débit de la pompe			5
Perforation/lésion de l'artère fémorale			4
Saignement provenant de la gaine de repositionnement			3
Ischémie de jambe suspectée			3
Gaine de repositionnement IMPELLA CP endommagée + saignement au site d'insertion			2
Détachement de la queue de cochon de la pompe			2
Hémolyse + hématome au site d'accès			2
Pli de la pompe pendant l'insertion			2
Utilisation d'une mauvaise solution de purge			2
Saignement au site d'insertion + suspicion d'hémolyse			2
Saignement + hématome au site d'insertion			2
Saignement au connecteur IMPELLA rouge			2
Saignement sortant de la gaine de repositionnement		2	
Saignement + ischémie des membres		1	
Impossibilité de placer le dispositif IMPELLA CP, suite à un pli du dispositif et à son repliement sur lui-même			1
Saignement autour de la gaine de repositionnement de IMPELLA CP			1
Introducteur Cook endommagé			1
Suintement autour de la gaine de repositionnement résultant en un gros hématome			1
Amputation associée à l'utilisation d'IMPELLA CP			1
Coude dans la queue de cochon compliquant le retrait du dispositif			1
Séparation de la pompe			1
Feuillets de valve mitrale flottants deux jours après le retrait de IMPELLA CP			1
IMPELLA CP endommagé au niveau de la zone d'entrée de la canule			1
Suintement autour de la gaine de repositionnement + perforation d'un vaisseau sanguin			1
Mauvais fonctionnement de la gaine d'IMPELLA CP menant à des saignements, une intervention chirurgicale et l'abandon du cas			1
Hématome avec entaille artérielle nécessitant une réparation			1
Fuite du cathéter et complication au niveau de l'aîne			1
Problème d'insertion + cassure de la pompe simultanément			1
Insuffisance aortique			1
Migration de IMPELLA CP hors du ventricule gauche			1
Hémolyse suspectée et saignement rétropéritonéal			1
Tamponnade cardiaque		1	1
Pompe coincée dans le stent iliaque lors du retrait de la pompe			1
Prolapsus de la pompe dans le ventricule gauche			1
Formation d'un thrombus			1

IMPELLA CP Période : 2013-2018	France	Europe (excluant la France)	Monde (Excluant l'Europe)
Rupture des muscles papillaire de la valve mitrale			1
Problème de positionnement de la pompe et la queue de cochon de la pompe s'est accrochée au cathéter			1
Saignement gastro-intestinal + saignement au site d'insertion + arrêt de la pompe			1
Problème de repositionnement + alarme d'aspiration impossible à arrêter			1
Dissection de l'aorte abdominale			1
Bas débit de la pompe + problème de repositionnement			1
Bas débit de la pompe + saignement + hématome au site d'insertion			1
Lésion de l'artère iliaque externe gauche			1
Amputation de jambe nécessaire pour cause d'ischémie			1
IMPELLA pliée, queue de cochon dans la zone d'entrée			1
Interaction entre la IMPELLA et le TAVI			1
Bout de la plaie endommagée			1
Formation de thrombus et bas débit de la pompe			1
AVC après retrait de la pompe			1
Fracture du guide d'introduction			1
Domage au réservoir de purge			1
AVC et air dans le ventricule gauche			1
Hématome ayant migré dans le scrotum du patient			1
Thrombus retrouvé après retrait de la pompe			1
Hématome + réparation vasculaire			1
Hémolyse + bas débit de la pompe			1
Saignement lors de la tentative de re-filage au site d'accès inguinal			1
Lésion vasculaire			1
Régurgitation mitrale			1
Infiltration de biomatériaux			1
Rupture des muscles papillaires			1
Succion de la pompe non résolue			1
Bas débit de la pompe + succion de la pompe			1
Problèmes de gestion de la purge suite au repositionnement de la pompe	1		
Lésion artérielle nécessitant une réparation chirurgicale	1		
Alarmes d'aspiration répétées et tissus trouvés dans la zone d'entrée de la canule de la pompe		1	
Faible débit de pompe + rupture des muscles papillaires + détérioration de la valve mitrale		1	
Canule pliée/tordue		1	