

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****SYNCARDIA TAH-t**

Assistance circulatoire mécanique (ACM)
pneumatique intracorporelle orthotopique
biventriculaire

Renouvellement et modification des conditions d'inscription

**Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs
médicaux et des technologies de santé le 20 juillet 2021**

Faisant suite à l'examen du 6 juillet 2021, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 20 juillet 2021.

Demandeur : IST CARDIOLGY (France)

Fabricant : SYNCARDIA SYSTEM LLC (États-Unis)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).

L'essentiel**Indications retenues**

Indication en situation aiguë : défaillance cardiaque aiguë biventriculaire, irréversible non contrôlée par un traitement optimal, en l'absence d'alternative thérapeutique conventionnelle ;

Indication élective : insuffisance cardiaque chronique évoluée avec défaillance biventriculaire non réversible après concertation pluridisciplinaire (*Heart Team* concernée), intégrant la classification fonctionnelle INTERMACS.

Les patients doivent avoir un espace suffisant à la place des ventricules naturels dans la cavité thoracique (cela concerne les patients ayant une surface corporelle $\geq 1,7\text{m}^2$, ou une distance entre le sternum et le 10^{ème} corps vertébral, mesurée par tomodensitométrie $\geq$ à 10 cm).

La cardiectomie préalable à l'implantation du SYNCARDIA TAH-t permet son utilisation dans des situations où l'implantation des DACM bi-ventriculaires hétérotopiques est complexe (rejet de greffe, prothèses valvulaires, régurgitation aortique, thrombus mural du ventricule gauche) ou contre indiqués (rupture septale).

Les contre-indications spécifiques au dispositif SYNCARDIA TAH-t sont les suivantes :

	- 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 ; - Désordre psychiatrique mettant en péril l'observance du traitement, manque de coopération ; - Affection de mauvais pronostic lorsque l'espérance de vie est inférieure à 2 ans ; - Âge > 70 ans ; - Surface corporelle < 1,7 m².
Service rendu (SR)	Suffisant
Comparateurs retenus	Absence d'alternative
Amélioration du Service rendu (ASR)	ASR de niveau I
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées

Par rapport à l'avis de la Commission du 23/04/2013, les données suivantes ont été transmises :

Données non spécifiques :

- Le 2^{ème} rapport annuel du registre EUROMAC (De By et al.) rapportant les données de 2 681 patients inclus, entre janvier 2011 et décembre 2016.

Données spécifiques :

- L'étude de cohorte, rétrospective d'Arabia et al.. Cette étude rapporte des données de 450 patients, inclus dans le registre INTERMACS, implantés avec le dispositif SYNCARDIA TAH-t, entre juin 2006 et avril 2017 ;
- Une étude prospective multicentrique, post-commercialisation. Cette étude rapporte des données de 196 patients implantés avec le dispositif SYNCARDIA TAH-t, entre avril 2007 et mars 2015 ;
- L'étude post-inscription issue du registre FRANCEMACS. Cette étude a été réalisée dans le cadre de la demande d'étude post-inscription et a inclus 53 patients implantés avec le dispositif SYNCARDIA TAH-t, en France, entre 2015 et 2016.

Éléments conditionnant le Service rendu (SR) – Spécifications techniques – Modalités de prescription et d'utilisation	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 2008⁴). 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. Celles mentionnées au chapitre 5.2.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Une actualisation des données est attendue pour les futures demandes de renouvellement. Dans ce sens, la poursuite de l'étude FRANCEMACS est souhaitée Tel que précisé dans le rapport d'évaluation des DACM de longue durée (HAS ; 2021), le maintien de ce suivi permettra de répondre aux attentes de la CNEDIMTS concernant l'efficacité et la sécurité (AVC, décès, infections) des DACM en pratique réelle avec notamment l'obtention de données sur le retour à domicile des patients et la qualité de vie. La réalisation de cette étude via l'intermédiaire du Système National des Données de Santé (SNDS) peut être envisagée afin de renforcer l'exhaustivité des données recueillies. Les données obtenues à l'issue de cette étude pourront également permettre de renseigner pour chaque centre un seuil d'activité pour l'implantation de DACM.
Population cible	La population cible des DACM est comprise entre 780 et 4 120 patients par an.

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	5
1.1 Qualification de la demande	5
1.2 Modèles et références	5
1.3 Conditionnement	6
1.4 Revendications du demandeur	6
2. Historique du remboursement	7
3. Caractéristiques du produit	7
3.1 Marquage CE	7
3.2 Description	7
3.3 Fonctions assurées	8
3.4 Acte associé	8
4. Service rendu (SR)	9
4.1 Intérêt du produit	9
4.2 Intérêt de santé publique	12
4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)	14
5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)	15
5.1 Spécifications techniques minimales	15
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	15
6. Amélioration du Service rendu (ASR)	16
6.1 Comparateur retenu	16
6.2 Niveau d'ASR	16
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	17
8. Durée d'inscription proposée	17
9. Population cible	17

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – juillet 2021

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande de renouvellement et modification des conditions 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).

La demande de modification d'inscription porte sur une harmonisation de terminologie, des références et l'ajout de 2 batteries pour la console FREEDOM.

1.2 Modèles et références

Composants implantables

Composants	Référence
Kit d'implantation (stérile) : 1 Ventricule artificiel gauche avec valves Hall SYNCARDIA 1 Ventricule artificiel droit avec valves Hall SYNCARDIA 1 double ligne pneumatique pour ventricule droit et ventricule gauche 1 set d'outils chirurgicaux 2 raccords d'admission 2 raccords d'éjection 1 pack auxiliaire pour les tubulures Embouts de vérification de pression à l'admission et à l'éjection Liens de serrage	500101
Kit chirurgical de rechange (stérile)	500177
Pompe manuelle SYNCARDIA (non stérile)	397004-001

Consoles d'activation externe et accessoires non stériles

À usage hospitalier

Composants	Référence
Système COMPANION 2 Driver : 1 Console COMPANION 2, (référence 397002-001) 1 Chariot hospitalier « Hospital Cart » (référence 397003-001) 1 Chariot de transport « Driver System Caddy » (référence 397001-001) 1 console COMPANION de secours 2 batteries + 2 batteries supplémentaires pour la console de secours 2 cordons d'alimentation CA 1 tuyau d'air pour connexion air mural 1 Pompe pour les roues du chariot – « Caddy »	397002-001

À usage ambulatoire

Composant	Référence
Système Console FREEDOM, (kit sortie hôpital) : — 1 Console FREEDOM principale équipée d'un adaptateur secteur (référence 595000-001) — 1 console FREEDOM de secours équipée d'un adaptateur secteur (référence 595000-001) — 1 adaptateur secteur supplémentaire — 1 Chargeur de batterie (référence 295054-001) — 6 batteries, 2 par console et 2 supplémentaires — 2 blocs d'alimentation secteur hospitalier — 2 blocs d'alimentation secteur domestique — 1 chargeur de voiture — 2 dragonnes — 2 batteries factices — 1 sac à bandoulière — 1 sac à dos — 1 sac pour accessoires — 1 boîte de filtres contenant un tournevis cruciforme et 3 vis — 1 kit d'outils comprenant : — 1 sachet pour le médecin : tournevis plat, clé Allen — 1 sachet de raccordement : connecteurs en plastique circulaires mâle et femelle pour les lignes pneumatiques et dix liens de serrage — 1 sachet pour le patient : liens de serrage, pince coupante, attache-câbles pour lignes pneumatiques	595631-001

1.3 Conditionnement

Le kit d'implantation et le kit de rechange chirurgical sont conditionnés en emballage stérile.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande de renouvellement des conditions d'inscription concerne les indications suivantes :

- Indications en situation aiguë : défaillance cardiaque aiguë biventriculaire, irréversible non contrôlée par un traitement optimal, en l'absence d'alternative thérapeutique conventionnelle ;
- Indications électorales : insuffisance cardiaque chronique évoluée avec défaillance biventriculaire non réversible lorsque le pronostic vital est engagé malgré un traitement optimal et au terme d'une consultation pluridisciplinaire.

Les patients doivent avoir un espace suffisant à la place des ventricules naturels dans la cavité thoracique (cela concerne les patients ayant une surface corporelle $\geq 1,7\text{m}^2$, ou une distance entre le sternum et le 10^{ème} corps vertébral, mesurée par tomodensitométrie ≥ 10 cm).

La cardiectomie préalable à l'implantation du SYNCARDIA TAH-t permet son utilisation dans des situations où l'implantation des DACM bi-ventriculaires hétérotopiques est complexe (rejet de greffe, prothèses valvulaires, régurgitation aortique, thrombus mural du ventricule gauche) ou contre indiqués (rupture septale).

1.4.2 Comparateur revendiqué

Le comparateur revendiqué est l'absence d'alternative thérapeutique.

1.4.3 ASA/ASR revendiquée(s)

Le demandeur revendique une amélioration majeure du service rendu (ASR I) par rapport à l'absence d'alternative thérapeutique.

Le critère d'amélioration du service attendu évoqué par le demandeur est le suivant :

- « Palier une défaillance biventriculaire »

2. Historique du remboursement

Il s'agit d'une première demande de renouvellement d'inscription sur la LPPR.

Le dispositif SYNCARDIA TAH-t a été évalué pour la première fois par la Commission en 2013¹. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté² du 18/04/2014 (Journal officiel du 24/04/2014) : DISPOSITIF ASSISTANCE CIRCULAT, BI-VENTRICUL, IST, SYNCARDIA TAH-T, (code LPP 3459354).

Le dispositif SYNCARDIA TAH-t est une évolution du système CARDIOWEST TAH-t, évalué pour la première fois par la Commission le 07/12/2010³.

L'arrêté relatif à sa prise en charge par l'Assurance Maladie n'a pas été publié à ce jour.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

DMIA, notification par The British Standards Institution (n°2797), Pays-Bas.

3.2 Description

Le système SYNCARDIA TAH-t est composé :

- D'un implant mécanique biventriculaire orthotopique SYNCARDIA qui est constitué de 2 ventricules artificiels indépendants (gauche et droit) et de 2 lignes d'activation percutanées reliées à une console externe par le biais d'une double ligne pneumatique. Chaque ventricule est composé d'un boîtier en polyuréthane semi rigide divisé par un diaphragme qui délimite une chambre à sang et une chambre aérique. Deux valves mécaniques (valves Hall) viennent fermer chacun des ventricules au niveau des orifices d'entrée et de sortie.
Chaque ventricule est relié à la console de commande par un câble pneumatique, tunnelisé à travers la peau. Le dispositif remplace intégralement les 2 ventricules défaillants et les 4 valves cardiaques natives du patient. Le ventricule artificiel droit est relié à l'oreille droite par une valve

¹ Avis de la Commission du 23/04/2013 relatif au système SYNCARDIA TAH-t, assistance circulatoire mécanique (ACM) pneumatique intracorporel orthotopique bi-ventriculaire. HAS ; 2013. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-05/syncardia_tah-t_23_avril_2013_4393_avis_2013-05-27_16-44-33_78.pdf

² Arrêté du 18 avril 2014 relatif à l'inscription du dispositif d'assistance circulatoire mécanique (DACM) pneumatique intracorporel orthotopique bi-ventriculaire SYNCARDIA TAH-t de la société IST CARDIOLOGY au chapitre 4 du titre III et à l'inscription de son forfait de location et de maintenance au chapitre 1er du titre Ier de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 24/04/2014. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 22/06/2021]

³ Avis de la Commission du 07/12/2010 relatif à CARDIOWEST, dispositif d'assistance circulatoire mécanique (DACM) pneumatique intracorporel orthotopique bi-ventriculaire. HAS ; 2010.

d'admission et à l'artère pulmonaire par une canule d'éjection en Dacron. Le ventricule artificiel gauche est relié à l'oreillette gauche par une valve d'admission et à l'aorte par une canule d'éjection en Dacron.

La console de commande pneumatique génère la pression pour comprimer la chambre à sang afin d'éjecter le sang puis une aspiration pour un remplissage actif du sang. Les 4 valves mécaniques des 2 ventricules artificiels permettent de contrôler la direction du flux sanguin.

Les caractéristiques techniques de l'implant mécanique SYNCARDIA sont présentées dans le tableau suivant :

Caractéristiques techniques	Valeurs
Volume d'éjection systolique maximum de chaque ventricule	70 ml
Débit cardiaque maximum de chaque ventricule	9,5 l/mn
Volume d'occupation	400 ml
Poids	195 g
Diamètre	9 cm
Hauteur	7,5 cm
Valves mécaniques montées sur les orifices d'admission (Inflow Valves)	27 mm
Valves mécaniques montées sur les orifices d'éjection (Outflow Valves)	25 mm

- D'une console pneumatique externe qui dirige et contrôle l'assistance circulatoire. Deux types de consoles sont proposés par le demandeur :
 - La console COMPANION 2 Driver à usage hospitalier. C'est une unité électromécanique conçue pour fournir de l'énergie pneumatique. La console inclut un système conducteur, un chariot d'hôpital et/ou de transport, ainsi qu'une pompe manuelle en option. La console est conçue pour être toujours connectée à deux sources d'alimentation : à la batterie interne de secours et aux 2 batteries externes ou à une source d'alimentation externe ;
 - La console FREEDOM Driver à usage ambulatoire fonctionnant sur batterie (x2) ou avec un bloc d'alimentation secteur. Un chargeur de batterie indépendant pouvant charger simultanément 4 batteries est fourni.

3.3 Fonctions assurées

Les DACM substituent une pompe au(x) ventricule(s) défaillant(s). L'objectif est d'améliorer la perfusion tissulaire et ainsi 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.

3.4 Acte associé

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 67, 26/04/2021), l'acte associé à la pose d'un cœur artificiel total est référencé sous le chapitre « Assistance circulatoire mécanique ventriculaire ».

Code	Libellé de l'acte
EQLA010	Pose d'une prothèse mécanique biventriculaire orthotopique, par thoracotomie avec CEC

4. Service rendu (SR)

4.1 Intérêt du produit

4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

4.1.1.1 Rappel des avis précédemment émis par la commission

Dans son avis du 7 décembre 2010³, la Commission s'était prononcée pour un service attendu suffisant de CARDIOWEST TAH-T, avec une ASA de niveau I par rapport au rapport à l'absence d'alternative, sur la base des éléments suivants :

- le rapport de la HAS de 2008⁴ sur l'évaluation de l'assistance circulatoire mécanique. Il s'agit d'une revue de la littérature réalisée sur la période 1997 à 2007 afin d'évaluer la technologie d'assistance circulatoire mécanique (ACM), hors dispositifs légers.

Les données retenues dans cette revue ont concerné environ 6 000 patients implantés sur une période de 10 ans. Leur analyse montre que le rapport efficacité/risques de l'ACM est favorable à son utilisation dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, pour des patients dont le pronostic vital est menacé.

Les données fournies dans ce rapport permettent d'établir l'intérêt thérapeutique de la technique d'ACM.

- 3 études spécifiques concernant le système CARDIOWEST TAH-t menées chez des patients en attente de transplantation :
 - 2 études comparatives publiées par Copeland JG et al. (2001⁵ et 2004⁶). L'étude avec le plus grand nombre d'implantation de CARDIOWEST TAH-t avait inclus 81 patients avec une durée d'assistance cumulée de 17,6 patients-années ;
 - les résultats intermédiaires à 48 mois de l'étude post-marketing demandée par la FDA⁷. Les résultats portant sur CARDIOWEST TAH-t étaient comparables à ceux de l'ensemble des dispositifs d'ACM, analysés pour l'évaluation de la technique d'ACM en 2008.

Dans son avis du 23 avril 2013¹, la Commission s'était prononcée pour un service attendu suffisant de SYNCARDIA TAH-t, avec une ASA de niveau V par rapport au rapport au système CARDIOWEST TAH-t (implant mécanique biventriculaire orthotopique CARDIOWEST TAH-t + console externe pneumatique EXCOR TAH-t), sur la base des éléments suivants :

- Nouvelles données spécifiques : Par rapport à l'avis de la Commission du 07/12/2010 sur le système CARDIOWEST TAH-t, les données spécifiques suivantes ont été transmises :
 - le registre de données globales sur l'assistance circulatoire de centres Français (registre GRAM⁸) portant sur 383 patients ;

⁴ Haute Autorité de Santé. Évaluation de l'assistance circulatoire mécanique, hors dispositifs légers. Saint-Denis La Plaine : HAS; 2008. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_657485/avis-rapports?cid=c_657485

⁵ Copeland JG 3rd, Smith RG, Arabia FA, Nolan PE, Mehta VK, McCarthy MS, Chisholm KA.. Comparison of the CardioWest total artificial heart, the novacor left ventricular assist system and the thoratec ventricular assist system in bridge to transplantation. Ann Thorac Surg. 2001 Mar;71(3 Suppl):S92-7

⁶ Copeland JG, Smith RG, Arabia FA, Nolan PE, Sethi GK, Tsau PH, McClellan D, Slepian MJ; CardioWest Total Artificial Heart Investigators. Cardiac replacement with a total artificial heart as a bridge to transplantation. N Engl J Med. 2004 Aug 26;351(9):859-67.

⁷ 48 month interim postmarket approval study status report P030011 : September 23, 2008 – September 30, 2009

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

- le 5^{ème} rapport annuel global INTERMACS⁹ portant sur 6 885 patients et le rapport statistique trimestriel INTERMACS spécifique au dispositif portant sur 144 patients (données de juin 2006 à septembre 2012) ;
- le rapport intermédiaire¹⁰ à 72 mois sur 110 patients de l'étude postmarketing prospective multicentrique demandée par la FDA ;
- le rapport intermédiaire¹¹ à 24 mois sur 35 patients de l'étude IDE multicentrique, non comparative évaluant la console pneumatique externe FREEDOM Driver.

4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

La HAS a réévalué les conditions de prise en charge des DACM de longue durée dans son rapport d'évaluation (HAS ; 2021) en s'appuyant sur les éléments suivants :

- une analyse de données issues d'une revue systématique de la littérature (période 2015-2020) ;
- une analyse des résultats de la pratique française relatifs à l'activité d'assistance circulatoire des centres, via une analyse des données du PMSI, à partir programme national DIAMANT¹² ;
- une consultation des parties prenantes (Agence de la Biomédecine, Conseils nationaux professionnels et associations de patients).

Les résultats ont ainsi montré que les patients implantés en France ont un profil plus sévère que dans le reste du monde avec un délai pour l'implantation d'un DACM plus tardif dans les pratiques françaises.

À cet effet, plusieurs pistes d'amélioration ont été proposées pour permettre d'optimiser la filière de prise en charge des patients insuffisants cardiaques telles que le renforcement de la prise en charge multidisciplinaire en donnant toute son importance aux « *Heart team* » spécialisées dans le choc cardiogénique, la mise en place d'une filière de personnels soignants (IDE coordinateur(ice)s ou perfusionnistes) dédiés au suivi post-implantatoire des patients, le maintien d'un suivi de l'efficacité et de la sécurité des DACM en pratique réelle avec l'obtention de données sur le retour à domicile des patients et leur qualité de vie ou encore la possibilité pour les dispositifs d'assistance monoventriculaire gauche (LVAD) d'être implantés chez les patients âgés 70 ans ou plus, en l'absence de comorbidités associées.

En parallèle, 3 rapports de registres évaluant l'assistance circulatoire mécanique sont disponibles :

- Le 8^{ème} rapport annuel du registre INTERMACS (Kirklin et al.¹³). Un rapport plus récent de ce registre a déjà été analysé dans le cadre du rapport d'évaluation des DACM de longue durée (HAS ; 2021). Par conséquent, ce rapport ne sera pas de nouveau décrit.

⁹ Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA et al. Fifth INTERMACS annual report: risk factor analysis from more than 6,000 mechanical circulatory support patients. J Heart Lung Transplant. 2013;32:141-56

¹⁰ Rapport clinique SynCardia System. 72 Month Interim Postmarket Approval Study Status Report. P030011. Septembre 2011

¹¹ SynCardia Freedom Driver System – IDE G090221/S019. 24 month interim report: February 16, 2011 – February 1, 2012

¹² Décisionnel Inter-ARS pour la Maîtrise et l'ANT est un outil d'analyse de l'offre de soins, selon trois axes : activité hospitalière, finances et ressources humaines. Il s'appuie sur différentes bases de données dont celle du PMSI.

¹³ Kirklin JK, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL, et al. Eighth annual INTERMACS report: Special focus on framing the impact of adverse events. J Heart Lung Transplant. 2017 Oct;36(10):1080–6.

- Le 1^{er} rapport annuel du registre IMACS (Kirklin et al.¹⁴). Un rapport plus récent de ce registre a déjà été analysé dans le cadre du rapport d'évaluation des DACM de longue durée (HAS ; 2021). Par conséquent, ce rapport ne sera pas de nouveau décrit.
- Le 2^{ème} rapport annuel du registre EUROMACS (De By et al.¹⁵). Ce rapport a déjà été analysé dans le cadre du rapport d'évaluation des DACM de longue durée (HAS ; 2021). Par conséquent, ce rapport ne sera pas de nouveau décrit.

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

Les éléments de preuve s'appuient sur :

- L'étude d'Arabia et al.¹⁶ qui est une étude de cohorte, rétrospective. Cette étude a été décrite dans le rapport DACM 2021 et ne sera par conséquent pas de nouveau décrite.
- Une étude prospective multicentrique, post-commercialisation (non publiée) (*Postmarket Approval Study* - report P030011¹⁷). Cette étude a été décrite dans le rapport DACM 2021 et ne sera par conséquent pas de nouveau décrite.
- L'étude post-inscription issue du registre FRANCEMACS. Cette étude a été réalisée dans le cadre de la demande d'étude post-inscription émise par la Commission pour le renouvellement d'inscription. Les données spécifiques au dispositif SYNCARDIA TAH-t ont été décrites dans le rapport d'évaluation des DACM de longue durée (HAS ; 2021). Par conséquent, cette étude n'a pas été décrite de nouveau.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables survenus dans l'étude d'Arabia et al.¹⁶, de l'étude *Postmarket Approval Study* et dans l'étude post-inscription issue du registre FRANCEMACS, sont détaillés dans le rapport d'évaluation des DACM de longue durée (HAS ; 2021).

Matériorigilance

Les données issues de la matériorigilance transmises par le demandeur rapportent :

- En France, entre 2014 et 2020, 4 événements de matériorigilance correspondants à 2 dysfonctionnements de la console COMPANION 2, 1 dysfonctionnement de la console FREEDOM et 1 dysfonctionnement du câble d'alimentation de la console COMPANION ;
- En Europe (excluant la France), entre 2014 et 2020, 12 événements de matériorigilance correspondants à 2 décès, 6 cas de perte de conscience des patients et 4 cas non précisés n'ayant pas d'impact indésirable sur le patient.
- Dans le Monde (excluant l'Europe), entre 2014 et 2020, 5 événements de matériorigilance correspondants à des décès de patients.

¹⁴ Kirklin JK, Cantor R, Mohacsi P, Gummert J, De By T, Hannan MM, et al. First Annual IMACS Report: A global International Society for Heart and Lung Transplantation Registry for Mechanical Circulatory Support. *J Heart Lung Transplant*. 2016 Apr;35(4):407-12. doi: 10.1016/j.healun.2016.01.002. Epub 2016 Jan 13. PMID: 26922275.

¹⁵ de By T, Antonides CFJ, Schweiger M, Slivka J, Davies B, Berger F, et al. The European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support (EUROMACS): second EUROMACS Paediatric (Paedi-EUROMACS) report. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020;57(6):1038-50.

¹⁶ Arabía FA, Cantor RS, Koehl DA, Kasirajan V, Gregoric I, Moriguchi JD, et al. Interagency registry for mechanically assisted circulatory support report on the total artificial heart. *J Heart Lung Transplant* 2018;37(11):1304-12.

¹⁷ SynCardia Systems. Final postmarket approval study (PAS) status report [non publié]. Tucson: SynCardia Systems; 2015.

4.1.1.5 Données manquantes

Le maintien du renseignement de données sur l'activité d'implantation en France, notamment en termes de retour à domicile et sur la qualité de vie reste nécessaire.

4.1.1.6 Bilan des données

En conclusion, par rapport à la précédente évaluation, 3 nouvelles études relatives au dispositif SYNCARDIA TAH-t ont été fournies. Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective ayant fait l'objet d'une publication, d'une étude prospective multicentrique post-commercialisation et d'une étude post-inscription demandée dans le cadre des précédentes évaluations.

4.1.2 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 adaptés en fonction de la gravité de l'insuffisance cardiaque, de son étiologie, du patient et du contexte.

Les DACM sont indiqués 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.

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 biventriculaire 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.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au dispositif SYNCARDIA TAH-t.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

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

4.2.2 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 précises¹⁸.

En France, la prévalence estimée de l'insuffisance cardiaque chronique est évaluée entre 2,3 % et 3,6 % de la population adulte (soit entre 1,1 et 2 millions de patients) avec une augmentation de manière importante après 75 ans (plus de 10%)¹⁹. L'insuffisance cardiaque chronique est la cause de plus de 160 000 hospitalisations et de 70 000 décès par an²⁰. 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 population²¹.

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 femmes²².

4.2.3 Impact

L'année 2019 a été la seconde année d'application des nouvelles règles de répartition des greffons cardiaques, fondées sur un score national²³.

Ainsi, pour l'année 2019, 944 candidats étaient inscrits sur liste d'attente pour greffe cardiaque avec une diminution de 9% du nombre de nouveaux par rapport à 2018. Environ 50 % des besoins en greffons ont été couverts, avec un 425 greffes cardiaques réalisées²⁴. En parallèle, sur les patients candidats à la greffe cardiaque, 61 (6,5%) sont décédés en liste d'attente. Après 1 an d'attente, les malades inscrits entre 2014 et 2019 ont 69% de chance d'être greffés et 12% de risque de décéder en attente.

Ces chiffres montrent que le nombre de greffes cardiaques a diminué de 6% en 2019 par rapport à 2018 (450 greffes). Ce tassement de l'activité, alors que le nombre d'inscrits est resté stable par rapport à 2018 (942 candidats), a contribué à une augmentation du nombre de candidats pour un greffon (2,2 contre 2,1).

Concernant les patients pédiatriques, 24 greffes ont été réalisées en 2019, soit une diminution de 27% rapport à 2018 (33 greffes). De plus, entre 2019 et 2018, la diminution du nombre de nouveaux inscrits pédiatriques a été de 13% (34 contre 39) et la diminution du prélèvement cardiaque pédiatrique a été de 27% (24 contre 33).

La diminution de l'activité de greffe cardiaque, observée depuis 2016, s'est poursuivie, dans un contexte de baisse du nombre de donneurs prélevés d'un greffon cardiaque plus importante que celle du nombre de donneurs en mort encéphalique prélevés d'un organe.

Dans ce contexte, le dispositif SYNCARDIA TAH-t répond à un besoin thérapeutique insuffisamment couvert.

¹⁸ 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)

¹⁹ Gabet A, Lamarche-Vadel A, Chin F, Juillièr Y, de Peretti C, Olié V. Mortalité due à l'insuffisance cardiaque en France, évolutions 2000-2010. *Bull Epidemiol Hebdo* 2014;21-22.

²⁰ de Peretti C, Pérel C, Tuppin P, Iliou M, Juillièr Y, Gabet A, et al. Prévalences et statut fonctionnel des cardiopathies ischémiques et de l'insuffisance cardiaque dans la population adulte en France : apports des enquêtes déclaratives « Handicap-Santé ». *Bull Epidemiol Hebdo* 2013;9-10:172-81.

²¹ CEDIT. Dispositifs d'assistance cardiaque mécanique. Paris: AP-HP; 2007

²² Mebazza A, Payen D. L'insuffisance cardiaque aiguë. Paris: Springer; 2006

²³ Agence de la biomédecine. Guide du Score Cœur. Version V3 du 18 avril 2019. Saint-Denis-La-Plaine

²⁴ Agence de la biomédecine. Rapport annuel bilan des activités de l'agence de la biomédecine 2019. Saint-Denis-La-Plaine

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'assistance circulatoire mécanique a un intérêt en santé publique.

4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service rendu (SR) est suffisant pour le renouvellement d'inscription et la modification des conditions d'inscription de SYNCARDIA TAH-t 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 :

- Indication en situation aiguë : défaillance cardiaque aiguë biventriculaire, irréversible non contrôlée par un traitement optimal, en l'absence d'alternative thérapeutique conventionnelle ;
- Indication élective : insuffisance cardiaque chronique évoluée avec défaillance biventriculaire non réversible après concertation pluridisciplinaire (*Heart Team* concernée), intégrant la classification fonctionnelle INTERMACS.

Les patients doivent avoir un espace suffisant à la place des ventricules naturels dans la cavité thoracique (cela concerne les patients ayant une surface corporelle $\geq 1,7\text{m}^2$, ou une distance entre le sternum et le 10^{ème} corps vertébral, mesurée par tomodensitométrie ≥ 10 cm).

La cardiectomie préalable à l'implantation du SYNCARDIA TAH-t permet son utilisation dans des situations où l'implantation des DACM bi-ventriculaires hétérotopiques est complexe (rejet de greffe, prothèses valvulaires, régurgitation aortique, thrombus mural du ventricule gauche) ou contre indiqués (rupture septale).

Les contre-indications spécifiques au dispositif SYNCARDIA TAH-t sont les suivantes :

- 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 ;
- Désordre psychiatrique mettant en péril l'observance du traitement, manque de coopération ;
- Affection de mauvais pronostic lorsque l'espérance de vie est inférieure à 2 ans ;
- Âge > 70 ans ;
- Surface corporelle < 1,7 m².

5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)

5.1 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 2008⁴).

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.

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

Aucune n'est particulière au dispositif SYNCARDIA TAH-t.

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.

6. Amélioration du Service rendu (ASR)

6.1 Comparateur retenu

Le dispositif SYNCARDIA TAH-t est la seule assistance circulatoire mécanique disponible pour les indications de prise en charge de défaillance cardiaque biventriculaire, chez des patients ayant une surface corporelle $\geq 1,7m^2$, ou une distance entre le sternum et le 10^{ème} corps vertébral. L'absence d'alternative est par conséquent le comparateur choisi par la CNEDiMTS.

Comparateur : absence d'alternative.

6.2 Niveau d'ASR

Les pathologies concernées sont très rares et graves. Le besoin n'est pas couvert, il n'existe pas ou peu d'alternatives thérapeutiques.

La Commission s'est prononcée pour une amélioration majeure du service rendu (ASR I) de SYNCARDIA TAH-t par rapport à l'absence d'alternative.

7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

Une actualisation des données est attendue pour les futures demandes de renouvellement. Dans ce sens, la poursuite de l'étude FRANCEMACS est souhaitée

Tel que précisé dans le rapport d'évaluation des DACM de longue durée (HAS ; 2021), le maintien de ce suivi permettra de répondre aux attentes de la CNEDIMTS concernant l'efficacité et la sécurité (AVC, décès, infections) des DACM en pratique réelle avec notamment l'obtention de données sur le retour à domicile des patients et la qualité de vie.

La réalisation de cette étude via l'intermédiaire du Système National des Données de Santé (SNDS) peut être envisagée afin de renforcer l'exhaustivité des données recueillies. Les données obtenues à l'issue de cette étude pourront également permettre de renseigner pour chaque centre un seuil d'activité pour l'implantation de DACM.

8. Durée d'inscription proposée

5 ans

9. Population cible

Population rejointe :

En 2008, la population rejointe était comprise entre 100 et 150 cas par an, tout type de DACM confondus.

Dans le cadre du rapport d'évaluation des DACM de longue durée (HAS ; 2021), les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) ont été exploitées, à partir du programme national DIAMANT, pour réaliser une analyse des données de l'activité hospitalière française concernant l'implantation des DACM. Cette analyse a été réalisée sur la période de 2015 à 2019, en prenant en compte tous les DACM inscrits sur la LPPR.

Les données issues de cette analyse montrent une fluctuation du nombre d'implantations annuelles avec un nombre de patients implantés avec un DACM entre 2015 et 2019, compris entre 208 et 245 patients suivant les années. Cela représente une augmentation de près de 200 % du nombre de patients implantés sur les 20 dernières années.

La population rejointe actuelle est comprise entre 200 et 250 cas par an, tout type de DACM confondus.

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). La prévalence estimée de l'insuffisance cardiaque chronique est évaluée entre 2,3 % et 3,6 % de la population adulte (soit entre 1,1 et 2 millions de patients) avec une augmentation de manière importante après 75 ans (plus de 10 %)²⁵. L'insuffisance cardiaque chronique est la cause de plus de 160 000 hospitalisations et de

²⁵ Gabet A, Lamarche-Vadel A, Chin F, Juillièrre Y, de Peretti C, Olié V. Mortalité due à l'insuffisance cardiaque en France, évolutions 2000-2010. Bull Epidemiol Hebdo 2014;21-22.

70 000 décès par an²⁶. Cependant, aucune donnée ne permet renseigner l'incidence de cette pathologie ni de distinguer l'incidence de l'IC aiguë de celle de l'IC chronique.

Les données épidémiologiques issues de registres étrangers concernant l'insuffisance cardiaque montrent des taux d'incidence annuels compris entre 2,2 et 4,6 cas pour 1 000 habitants²⁷. En appliquant ces taux à la population française au 1er janvier 2021, le nombre de nouveaux cas serait compris entre 148 000 et 310 000. Néanmoins, il est difficile d'identifier la proportion de sujets susceptibles d'être implantés avec un DACM. En sachant qu'environ un tiers des personnes atteintes d'insuffisance cardiaque ont moins de 70 ans²⁸, l'estimation du nombre de nouveaux cas par an de moins de 70 ans serait comprise entre 49 000 et 103 000.

Aux Etats-Unis, les données permettant d'identifier la proportion de sujets susceptibles d'être implantés sont plus précises. Les statistiques américaines (AHA) rapportent que 6,2 millions d'américains sont atteints d'insuffisance cardiaque²⁹. Entre 100 000 et 250 00 patients auraient une insuffisance cardiaque en phase terminale réfractaire aux thérapies standards sans précision de l'âge³⁰.

Ainsi d'après ces données américaines, on peut estimer qu'entre 1,6 % et 4 % 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 ces 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 780 et 4 120 cas par an.

Ce calcul est présenté avec certaines réserves dues à un recours différent à l'ECMO et à la greffe dans la pratique américaine par rapport à la France.

La population cible des DACM est comprise entre 780 et 4 120 patients par an.

²⁶ de Peretti C, Pérel C, Tuppin P, Iliou M, Juillière Y, Gabet A, et al. Prévalences et statut fonctionnel des cardiopathies ischémiques et de l'insuffisance cardiaque dans la population adulte en France : apports des enquêtes déclaratives « Handicap-Santé ». Bull Epidemiol Hebdo 2013;9-10:172-81.

²⁷ Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. Eur J Heart Fail 2020;22(8):1342-56.

²⁸ Direction générale de la santé, Institut national de la santé et de la recherche médicale, 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: La documentation française; 2003.

²⁹ Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2020;141(9):e139-e596.

³⁰ Stewart GC, Givertz MM. Mechanical circulatory support for advanced heart failure: patients and technology in evolution. Circulation 2012;125(10):1304-15.