



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

AVIS DE LA COMMISSION

26 octobre 2010

CONCLUSIONS	
Nom :	EXCOR , assistance circulatoire mécanique, pneumatique paracorporelle mono ou bi-ventriculaire
Modèle	12 modèles de pompes à sang, 7 de canules apicales, 8 de canules auriculaires et 8 de canules artérielles sont disponibles (confère liste détaillée pages 4 et 5).
Fabricant :	BERLIN HEART GmbH (Allemagne)
Demandeur :	BERLIN HEART GmbH (Allemagne)
Données disponibles :	<p>Etudes :</p> <p>Un rapport de la HAS de 2008 a fourni une revue de la littérature réalisée sur la période 1997 - 2007 afin d'évaluer la technologie d'assistance circulatoire mécanique (ACM), hors dispositifs légers.</p> <p>Les données retenues dans cette revue concernent 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.</p> <p>Les données fournies dans ce rapport permettent d'établir l'intérêt thérapeutique de la technique d'ACM.</p> <p>Les résultats intermédiaires d'une étude spécifique prospective multicentrique en cours aux Etats-Unis, menée chez des enfants en attente de transplantation cardiaque ont été fournis. En raison de leur caractère confidentiel, les données analysées par la Commission ne seront pas détaillées dans le présent avis. Néanmoins, aux vues de ces résultats et de l'avis des experts interrogés, la commission accordent une confiance suffisante dans le service attendu du dispositif.</p>
Service Attendu (SA) :	<p>Suffisant en raison :</p> <ul style="list-style-type: none">- de l'intérêt thérapeutique chez les patients insuffisants cardiaques avec défaillance mono ou bi-ventriculaire dont le pronostic vital est menacé,- de l'intérêt de santé publique en raison du caractère de gravité de l'insuffisance cardiaque évoluée.
Indications :	<p>Le DACM EXCOR est indiqué chez l'adulte comme chez l'enfant lorsque la surface corporelle du patient est $\geq 0,2 \text{ m}^2$, dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none">▪ 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. <p>Les contre-indications au dispositif EXCOR sont :</p> <ul style="list-style-type: none">- dysfonction pulmonaire sévère, hypertension artérielle pulmonaire fixée ;- insuffisance hépatique sévère (cirrhose, hypertension portale, etc.) ;- troubles majeurs de la crase sanguine ;- hémorragie incontrôlée ;- syndrome septique et inflammatoire systémique non contrôlé ;

	<ul style="list-style-type: none"> - lésions irréversibles documentées du système nerveux central, accident vasculaire cérébral récent ; - cachexie ; - maladie systémique avec atteinte de plusieurs organes ; - désordres psychiatriques mettant en péril l'observance du traitement, manque de coopération ; - affection de mauvais pronostic lorsque l'espérance de vie est inférieure à 2 ans ; - âge ≥ 70 ans ; - rupture septale non traitée.
Eléments conditionnant le SA : - Spécifications techniques :	<p>Le fabricant s'engage à satisfaire aux spécifications techniques minimales concernant la compatibilité, les prestations et la maintenance associées au dispositif (hotline, service de dépannage, double des pièces indispensables, formation du personnel...). Ces exigences sont détaillées dans le rapport d'évaluation de l'assistance circulatoire mécanique de la HAS (janvier 2008).</p>
- Modalités de prescription et d'utilisation :	<p>La commission souligne la nécessité d'inclure dans la prise en charge la possibilité de remplacer la pompe à sang pour s'adapter à la croissance du patient ou lors de la détection de thrombus au niveau de la pompe.</p> <p>La Commission recommande que l'assistance circulatoire mécanique soit pratiquée uniquement dans des centres satisfaisant à des critères de moyens, de compétences, et d'organisation.</p> <p>Chaque centre doit disposer :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'une unité de traitement de l'insuffisance cardiaque avec au moins 2 cardiologues, - d'une équipe chirurgicale formée à l'ACM : 2 chirurgiens cardiaques, 2 anesthésistes réanimateurs, 2 perfusionnistes et 1 équipe paramédicale, - d'un comité dédié à l'ACM et à la greffe cardiaque afin de discuter l'indication, - de plusieurs DACM dont 1 au moins adapté aux petites surfaces corporelles. <p>De plus, le centre doit assurer la continuité des soins (7j/7 et 24h/24) à toutes les phases du traitement : chirurgie, réanimation, hospitalisation, suivi des patients. Il doit s'engager à participer au protocole de suivi.</p> <p>Les centres doivent également répondre à la réglementation pédiatrique en vigueur le cas échéant.</p> <p><i>Afin de couvrir le besoin en ACM, la Commission recommande que les équipes autorisées pour la transplantation cardiaque puissent pratiquer l'ACM, sous réserve qu'elles en fassent la demande et qu'elles satisfassent à l'ensemble des conditions sus décrites.</i></p>
Amélioration du SA :	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Partage d'amélioration majeure du service attendu (ASA I) avec les autres DACM évalués pour les patients de surface corporelle supérieure ou égale à 1,2 m² ;</i> - <i>Amélioration majeure du service attendu (ASA I) en l'absence d'alternative pour les patients de surface corporelle inférieure à 1,2 m².</i>
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	3 ans

Conditions du renouvellement :	<p>L'entreprise devra s'engager à participer à un protocole de suivi de toutes les implantations réalisées dans les établissements de santé autorisés.</p> <p>Les objectifs sont de connaître en conditions normales d'utilisation,</p> <ul style="list-style-type: none"> – le nombre d'implantations ; – les caractéristiques de l'ensemble des patients implantés ; – les résultats obtenus : <ul style="list-style-type: none"> ▪ taux de survie ; ▪ pourcentage de malades transplantés, sevrés ou toujours sous assistance ; ▪ durée de l'assistance ; ▪ données sur le retour à domicile ; ▪ défaillances mécaniques ▪ complications (en distinguant si possible les complications directement liées au dispositif de celles qui ne le sont pas) : hémorragiques ; thromboemboliques ; infectieuses.
Population cible :	<p>La population rejointe actuelle est de 100 à 150 adultes par an et d'environ 15 enfants et adolescents par an.</p> <p>La population cible est estimée entre 600 à 1800 par an.</p>

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

■ Modèles et références

Le dispositif EXCOR est constitué des composants référencés suivants :

Le dispositif EXCOR est proposé dans 2 kits :

- un kit « mono PVAD » permettant la réalisation d'une assistance monoventriculaire, composé d'une pompe à sang, d'une canule auriculaire ou apicale (canule d'admission), d'une canule artérielle (canule de sortie), d'une ligne d'activation et d'un set d'accessoires.
- un kit « bi PVAD » permettant la réalisation d'une assistance biventriculaire, composé de 2 pompes à sang, d'une canule auriculaire (canule d'admission), d'une canule auriculaire ou apicale (canule d'admission), de 2 canules artérielles (canule de sortie), d'une ligne d'activation et d'un set d'accessoires.

Ces kits fonctionnent avec une console de commande pneumatique (console IKUS pour les patients hospitalisés ou console EXCOR mobile à usage ambulatoire).

Les différentes références disponibles pour chaque élément du système sont détaillées ci-dessous :

- pompe à sang :

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

- canule apicale :

Description	Référence	Longueur de la tête (mm)	Longueur totale (mm)	Diamètre interne (mm)
Canule apicale enfant	C14A-040	14	220	5
Canule apicale enfant	C18A-020	18	250	6
Canule apicale pédiatrique, étagée	C22A-004	28	270	12;9;tête 9
Canule apicale	C27A-001	38	265	12
Canule apicale avec couronne	C27A-003	38	265	12
Canule apicale avec connecteur Hancock	C21A-001	21	200 (longueur du corps)	12
Canule apicale	C41A-050	41	330	16

- canule auriculaire :

Description	Référence	Longueur de la tête (mm)	Longueur totale (mm)	Diamètre interne (mm)
Canule auriculaire nouveau-né, étagée	C15V-040	15	200	5
Canule auriculaire enfant	C19V-020 / C19V-020m	19	250	6
Canule auriculaire pédiatrique, étagée	C22V-004	22	280	9;12;tête 9
Canule auriculaire pédiatrique, étagée	C23V-004m	23	300	9;12;tête 9
Canule auriculaire pédiatrique, étagée	C25V-004	25	280	9;12;tête 9
Canule auriculaire	C22V-002 / C22V-002m	22	330	12
Canule auriculaire	C26V-002 / C26V-002m	26	330	12

- canule artérielle :

Description	Référence	Angle la tête (°)	Longueur du corps (mm)	Diamètre interne (mm)
Canule artérielle enfant	C80G-040	80	200	5
Canule artérielle enfant	C80G-021 / C80G-021m	80	250	6
Canule artérielle pédiatrique, étagée	C60G-004 / C60G-004m	60	280	9;12;tête 9
Canule artérielle pédiatrique, étagée	C85G-004 / C85G-004m	85	280	9;12;tête 9
Canule pour extension prothèse dacron, étagée	C00P-004		260	9;12;tête 9
Canule artérielle	C60G-002 / C60G-002m	60	330	12
Canule artérielle	C85G-002 / C85G-002m	85	330	12
Canule pour extension prothèse dacron	C00P-001		260	12
Canule artérielle	C85G-050 / C85G-050m	85	360	12;16;tête 12
Canule pour extension prothèse dacron	C00P-050		260	16
Adaptateur connexion	A06-009		100	9;tête 6
Adaptateur connexion	A09-012		100	12;tête 9
Adaptateur connexion	A12-016		100	16;tête 12

- console EXCOR mobile :

Description
2 unités d'entraînements + 1 unité d'entraînement de rechange
2 batteries + 2 batteries de rechange
1 unité support
1 chariot
1 station de chargement EXCOR avec bloc d'alimentation intégré
1 dispositif d'alimentation électrique EXCOR
1 ordinateur portable EXCOR
1 pompe à main EXCOR
1 sac EXCOR
Câbles de raccordements et de connexion
Outillage

■ **Conditionnement**

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

■ **Applications**

La demande d'inscription concerne les indications chez l'adulte comme chez l'enfant quelque soit la surface corporelle du patient ($\geq 0,2 \text{ m}^2$) dans les situations suivantes :

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

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

Historique du remboursement

Il s'agit d'une première demande d'inscription du dispositif EXCOR.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

DMIA, notification par LGA InterCert GmbH (n°1275), Allemagne.

■ Description

EXCOR est un DACM pulsatile pneumatique paracorporel. Il est constitué d'une pompe à sang, de canules, de câbles pneumatiques et électriques, et d'une console de commande pneumatique. Il peut être utilisé pour une assistance monoventriculaire droite ou gauche, ou biventriculaire (dans ce cas, deux ventricules sont posés).

La pompe est composée d'un boîtier en polyuréthane transparent divisé par une valve qui délimite une chambre à sang et une chambre aérique. La console pneumatique génère une pression pour éjecter le sang, puis une aspiration pour un remplissage actif du sang. Des valves contrôlent le flux. Les pompes sont disponibles en plusieurs tailles en fonction des besoins et des caractéristiques du patient, avec des valves mécaniques à disque (volume de 50 à 80mL) ou des valves à trois feuillets en Polyuréthane (volume 10 à 80 mL).

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

Deux consoles sont disponibles :

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

■ Fonctions assurées

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

■ Acte ou prestation associée

Les actes de pose d'une assistance circulatoire mécanique mono ou bi-ventriculaire externe, par thoracotomie avec ou sans circulation extra-corporelle (Codes : EQLA003, EQLA004, EQLA005, EQLA006) d'implantation correspondants sont décrits à la classification commune des actes médicaux (CCAM) mais ne sont pas pris en charge par l'assurance maladie. La HAS a évalué en 2007 ces actes en vue de leur prise en charge. Elle a conclu à un Service Attendu (SA) suffisant et une Amélioration du Service Attendu élevée et émis un avis favorable au remboursement de ces actes.

Service attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

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

1.1.1 Analyse des données pour l'ensemble de la technologie

Une recherche documentaire a été réalisée sur la période 1997 à 2007 afin d'évaluer la technologie d'ACM, hors dispositifs légers. Cette évaluation fait l'objet d'un rapport de la HAS¹.

Les données analysées fournissent une revue exhaustive de la littérature concernant environ 6000 patients sur 10 ans. Les résultats sont difficiles à interpréter en raison d'une forte variabilité inter et intra études. Cette dernière s'explique par :

- les nombreux biais retrouvés dans les études (notamment le biais de sélection),
- la variabilité inter centres (la plupart des études sont des expériences de centres impliquant des durées de suivi de prise en charge des patients différentes),
- la difficulté de définir des groupes de patients homogènes (critères d'inclusion et/ou caractéristiques des populations d'études parfois mal renseignés).

Les données ayant une méthodologie satisfaisante et des résultats facilement interprétables proviennent de deux registres (MCSD² et INTERMACS³) et de l'essai thérapeutique randomisé contrôlé REMATCH⁴. Les registres fournissent un échantillon représentatif de 811 malades appartenant à la population des patients sous ACM. L'essai REMATCH mené en intention de thérapie définitive fournit un petit échantillon de patients en insuffisance cardiaque chronique non éligibles à la transplantation.

En termes d'efficacité, les résultats sont concordants entre les registres et REMATCH. Ils mettent en évidence une amélioration significative à 1 an de 50% de la survie globale et de la survie jusqu'à transplantation ou explantation. Les taux de transplantés et d'explantés (pour récupération myocardique) sont de 30% et de 3% à 6 mois.

Les principales complications sont :

- infectieuses (29 à 32 % des patients, taux d'incidence de 79 pour 100 Patients-Années (PA)),
- hémorragiques (26 % des patients, taux d'incidence de 38 pour 100 PA),
- emboliques centrales (14 à 15 % des patients, taux d'incidence de 9 pour 100 PA)
- les défaillances mécaniques (9 % des implantations, taux d'incidence de 9 pour 100 PA).

La mortalité liée à ces complications est respectivement de 8, 15, 10 et 0%.

Les résultats observés dans l'étude REMATCH⁶ et dans les registres MCSD⁴ et INTERMACS⁵ confirment les conclusions des évaluations technologiques antérieures sur le sujet^{5 6 7 8}.

L'ACM est une technologie dont le rapport efficacité/risques est favorable à son utilisation dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, pour des patients dont le pronostic vital est menacé.

¹ HAS. Evaluation de l'assistance circulatoire mécanique, hors dispositifs légers. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2008

² Deng MC, Edwards LB, Hertz MI, Rowe AW, Keck BM, Kormos R, et al. Mechanical circulatory support device database of the International Society for Heart and Lung Transplantation: third annual report :2005. J Heart Lung Transplant 2005;24(9):1182-7

³ Young JB, Naftel D. The role of INTERMACS in facilitating device development. Interagency registry for mechanically assisted circulatory support. <http://www.uab.edu/ctsresearch/intermacs/presentations.htm> [consulté le 10-9-2007]

⁴ Park SJ, Tector A, Piccioni W, Raines E, Gelijns A, Moskowitz A, et al. Left ventricular assist devices as destination therapy: a new look at survival. J Thorac Cardiovasc Surg 2005;129(1):9-17

⁵ Sharples L, Buxton M, Caine N, Cafferty F, Demiris N, Dyer M, et al. Evaluation of the ventricular assist device programme in the UK. Health Technol Assess 2006;10(48)

⁶ Medical Advisory Secretariat. Left ventricular assist devices. Toronto (ON): Ministry of Health and Long-Term Care; 2004

⁷ ANAES. Evaluation de l'assistance ventriculaire en attente ou en alternance à la transplantation cardiaque. Paris: ANAES; 2001

⁸ NICE. Short-term circulatory support with left ventricular assist devices as a bridge to cardiac transplantation or recovery. Interventional procedure guidance 177. London: NICE; 2006

1.1.2 Analyse des données spécifiques au dispositif EXCOR

L'analyse a porté sur les études fournies par le fabricant. Conformément à l'évaluation menée en 2008, les critères de la commission pour la sélection des études concernant le dispositif étaient les suivants : postérieure à l'année 2000 ; au minimum une étude multicentrique de plus de 50 patients ; série de cas prospective et/ou étude randomisée ou non comparant le groupe de patients implantés de l'appareil à évaluer avec un groupe contrôle de patients sous traitement médical optimal ou implantés d'un autre appareil, population d'étude définie ; protocole d'étude renseigné ; critères de jugements mesurés (taux de survie, pourcentage de malades transplantés, sevrés, toujours sous assistance, retour à domicile, durée de l'assistance ; complications liées ou non au dispositif ; défaillances techniques ; autonomie des sources d'énergie).

En raison de leur caractère rétrospectif, monocentrique et non comparatif, 3 des 4 études fournies n'ont pas été retenues :

- la revue de la littérature de Potapov EV et al. ayant décrit 74 enfants implantés par EXCOR dont 34 entre 2000 et 2006, après modification de l'anticoagulation et amélioration du système⁹ ;
- l'étude de Schmid C et al ayant analysé 29 patients consécutifs implantés par EXCOR dont 4 enfants entre 2003 et 2006¹⁰ ;
- l'étude de Jurmann MJ et al ayant inclus 27 adultes implantés par une assistance monoventriculaire dont seulement 6 avec EXCOR¹¹.

Les résultats intermédiaires d'une étude spécifique prospective multicentrique en cours aux Etats Unis ont été retenus. Cette étude a débutée en mai 2007 avec pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité du dispositif EXCOR chez des enfants en attente de transplantation cardiaque. Les patients inclus sont âgés de 0 à 16 ans, de poids compris entre 3 et 60 kg, avec un score NYHA de classe IV et l'un des critères suivants : état de choc cardiogénique critique (profil INTERMACS 1 ou 1a), détérioration progressive (profil INTERMACS 2 ou 2a), sous ECMO ou dépendant d'une circulation extra-corporelle. En raison de leur caractère confidentiel, les données analysées par la Commission ne sont pas détaillées.

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

Néanmoins, au vu des données fournis et de l'avis des experts interrogés, la commission accorde une confiance suffisante dans le service attendu du dispositif.

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 contexte¹².

Les DACM sont indiqués dans les situations suivantes :

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

⁹ Potapov EV et al. *Pediatr Transplant*. 2007 May;11(3):241-55

¹⁰ Schmid C et al. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2006 Sep;54(6):393-9.

¹¹ Jurmann MJ et al. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004 Apr;25(4):610-8

¹² Jondeau G, Aumont MC, Aupetit JF, Cohen-Solal A, Davy JM, Degroote P, et al. Insuffisance cardiaque et cardiomyopathies. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2006;99(2suppl):3-79

Plusieurs points doivent être pris en considération dans le choix du DACM :

- la durée de l'assistance, la présomption de transplantation à plus ou moins court terme et la morphologie du patient,
- la possibilité de retour à domicile (chez les patients pour lesquels il est envisageable, les dispositifs intra-corporels sont à privilégier),
- le caractère mono ou bi-ventriculaire de la défaillance.

Une fois le DACM implanté, les patients éligibles à la transplantation sont transplantés si un greffon est disponible. En revanche, les patients non éligibles, ou ceux pour lesquels il n'y a pas de greffon disponible, sont maintenus sous DACM. Une faible proportion récupère leur fonction myocardique. Le DACM peut alors être explanté. La probabilité d'une récupération myocardique est difficilement évaluable a priori car il n'existe pas de facteur prédictif connu.

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

Au vu des données fournies, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à l'assistance circulatoire mécanique, dans les insuffisances cardiaques menaçant le pronostic vital, et en l'absence d'alternative thérapeutique.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

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

2.2 Epidémiologie 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 précises¹³.

La prévalence de l'insuffisance cardiaque s'est accrue durant les deux dernières décennies. Elle devrait continuer à augmenter en raison de l'allongement de la durée de vie des patients ayant une pathologie coronaire et du vieillissement de la population¹⁴.

Des registres Américains et Européen publiés entre 2001 et 2005 fournissent des données précises concernant l'incidence de l'insuffisance cardiaque. Cette dernière est comprise entre 2,4 et 4,4/1000 chez les hommes et entre 1,7 et 4,2/1000 chez les femmes¹⁵.

En France, l'étude EPICAL publiée en 1998 a décrit l'épidémiologie des patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque en région Lorraine. A partir des 499 patients inclus dans l'étude, l'incidence annuelle de l'insuffisance cardiaque avancée a été estimée à 225 cas par million d'habitants, cette incidence augmentant avec l'âge des patients¹⁶.

Les cardiomyopathies sont rares dans la population pédiatrique mais sont les causes principales d'insuffisance cardiaque chez les enfants avec un cœur structuellement normal¹⁷. Un registre prospectif au Royaume-Uni et en Irlande a estimé sur la base des hospitalisations dans l'ensemble des services de cardiologie pédiatrique, l'incidence de l'insuffisance cardiaque à 8,7 cas par million d'enfants de moins de 16 ans (à l'exclusion des porteurs de maladies congénitales)¹⁸. L'insuffisance cardiaque peut aussi être une complication d'anomalies cardiaques congénitales. Dans une étude prospective belge évaluant les admissions hospitalières, 58 % des insuffisances

¹³ 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)

¹⁴ CEDIT. Dispositifs d'assistance cardiaque mécanique. Paris: AP-HP; 2007

¹⁵ Mebazza A, Payen D. L'insuffisance cardiaque aiguë. Paris: Springer; 2006

¹⁶ Zannad F, Briancon S, Juilliere Y, Mertes PM, Villemot JP, Alla F, et al. Incidence, clinical and etiologic features, and outcomes of advanced chronic heart failure: the EPICAL Study. J Am Coll Cardiol 1999;33(3):734-42

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

¹⁸ Andrews RE, Fenton MJ, Ridout DA, Burch M; New-onset heart failure due to heart muscle disease in childhood: a prospective study in the United Kingdom and Ireland. Circulation. 2008 Jan 1;117(1):79-84. Epub 2007 Dec 17.

cardiaques diagnostiquées l'étaient chez des enfants dans leur 1^{ère} année de vie avec une proportion de maladies congénitales très supérieure aux autres catégories d'âge¹⁹.

Sur la base d'études européennes et américaines, il a été estimé que l'insuffisance cardiaque liée aux maladies cardiaques congénitales et aux cardiomyopathies touche entre 12 000 à 35 000 enfants de moins de 19 ans aux Etats-Unis chaque année²⁰.

D'après le registre de la société internationale de transplantation du cœur et de poumons, les maladies cardiaques congénitales sont la principale cause de transplantation cardiaque chez les enfants (63%), alors que chez l'adolescent (11-17ans) elles ne représentent que 25%²¹.

2.3 Impact

En 2009, 785 patients ont été inscrits sur liste d'attente pour greffe cardiaque. 46 % des besoins en greffons ont été couverts. Dans cette cohorte, 6% des candidats et 7% des greffés ont moins de 18 ans²². Sur la période 2007-2009, cette pénurie d'organes a été à l'origine d'un délai médian d'attente de 3,5 mois. Ce délai est susceptible d'entraîner une dégradation de l'état clinique des patients et conduisant dans certains cas à une transplantation en urgence, voire au décès.

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

Parmi les candidats à la greffe cardiaque, 68 (8,7 %) sont décédés en liste d'attente²². Le pourcentage de décès parmi les inscrits dans la population pédiatrique est le double de celui de la cohorte globale (17,4%). Ceci est sans doute lié à une difficulté d'accès à la greffe pour les 0-1 an.

Les données médico-économiques retrouvées mettent en évidence un rapport coût efficacité défavorable pour l'ACM, mais qui doit être mis en balance avec le contexte de pénurie de greffons actuel, et les questions éthiques que cela soulève¹.

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

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

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

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

Les contre-indications au dispositif EXCOR sont :

- dysfonction pulmonaire sévère, hypertension artérielle pulmonaire fixée ;
- insuffisance hépatique sévère (cirrhose, hypertension portale, etc.) ;
- troubles majeurs de la crase sanguine ;
- hémorragie incontrôlée ;
- syndrome septique et inflammatoire systémique non contrôlé ;

¹⁹ Massin MM, Astadicko I, Dessy H. Epidemiology of heart failure in a tertiary pediatric center. Clin Cardiol. 2008 Aug;31(8):388-91.

²⁰ Hsu DT, Pearson GD. Heart failure in children: part I: history, etiology, and pathophysiology. Circ Heart Fail. 2009 Jan;2(1):63-70.

²¹ Kirk R, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Aurora P, Christie JD, Dobbels F et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirteenth official pediatric heart transplantation report--2010. J Heart Lung Transplant. 2010 Oct;29(10):1119-28.

²² Agence de la biomédecine. Rapport annuel bilan des activités de l'agence de la biomédecine. Saint-Denis : Agence de la biomédecine; 2009

- lésions irréversibles documentées du système nerveux central, accident vasculaire cérébral récent ;
- cachexie ;
- maladie systémique avec atteinte de plusieurs organes ;
- désordres psychiatriques mettant en péril l'observance du traitement, manque de coopération ;
- affection de mauvais pronostic lorsque l'espérance de vie est inférieure à 2 ans ;
- âge ≥ 70 ans ;
- rupture septale non traitée.

Au total, la Commission considère que le service attendu du dispositif d'assistance circulatoire mécanique EXCOR est suffisant pour l'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L165-1 du code de la sécurité sociale dans les indications retenues.

Éléments conditionnant le Service Attendu

■ Spécifications techniques minimales

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

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

■ Modalités d'utilisation et de prescription

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

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

Moyens nécessaires :

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

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

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

Formation :

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

Pour cela, une formation spécifique est indispensable.

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

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

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

Suivi de la technique :

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

Retour à domicile des patients :

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

La Commission recommande que l'ACM soit pratiquée uniquement dans des centres satisfaisant critères ci-dessus de moyens, de compétences, et d'organisation.

Afin de couvrir le besoin en ACM, elle recommande que les équipes autorisées pour la transplantation cardiaque puissent pratiquer l'ACM, sous réserve qu'elles en fassent la demande et qu'elles satisfassent à l'ensemble des conditions sus décrites.

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

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

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

■ Conditionnement

Le fabricant doit fournir :

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

Amélioration du Service Attendu

Le dispositif EXCOR partage l'amélioration du service attendu de niveau I attribuée aux autres DACM évalués pour les patients de surface corporelle supérieure ou égale à 1,2 m².

Aucun des DACM évalués par la Commission n'est indiqué chez les patients de surface corporelle inférieure à 1,2 m². Une amélioration majeure du service attendu (ASA I) a été attribuée au dispositif EXCOR en l'absence d'alternative pour les patients de surface corporelle inférieure à 1,2 m².

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

L'entreprise devra s'engager à participer à un protocole de suivi de toutes les implantations réalisées dans les établissements de santé autorisés.

Il s'agirait d'un suivi prospectif et exhaustif de toutes les implantations d'ACM.

Les objectifs sont de connaître en conditions normales d'utilisation :

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

Durée d'inscription proposée : 3 ans

Population cible

Population rejointe :

D'après les données communiquées par la Société française de chirurgie cardiaque, l'activité en France en 2007 est de l'ordre de 100 à 150 implantations par an, tous types de DACM confondus. Sur la base du nombre d'implantations réalisées dans le cadre du protocole STIC en cours avec le dispositif EXCOR, la population rejointe pédiatrique a été estimée par les experts à 15 enfants et adolescents par an.

En 2009, le nombre d'actes EQLA003, EQLA004, EQLA005, EQLA006 recensés dans le secteur public et privé est de 61 (données PMSI). Ces actes concernent toutes les ACM extracorporelles dont EXCOR fait partie.

Population cible :

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

Les taux d'incidence annuel de cette pathologie provenant de registres étrangers sont estimés entre 1,7 et 4,4 pour 1000 habitants¹⁴.

En appliquant ces taux à la population française de 2006, le nombre de nouveaux cas serait compris entre 100 000 et 270 000. Il est difficile d'identifier la proportion de sujets susceptibles

d'être implantés d'un DACM. D'après les experts, les DACM ne sont indiqués que chez les sujets de moins de 70 ans. Sachant qu'un tiers des sujets atteints d'insuffisance cardiaque ont moins de 70 ans²³, l'estimation du nombre de nouveaux cas par an de moins de 70 ans serait comprise entre 30 000 et 90 000.

Les données épidémiologiques françaises révèlent que l'insuffisance cardiaque est souvent enregistrée à un stade avancé de l'évolution de la maladie sans plus de précision¹⁹. Aux Etats-Unis, les données permettant d'identifier la proportion de sujets susceptibles d'être implantés sont plus précises. L'étude de Milano en 2006 rapporte que 5 millions d'américains ont une insuffisance cardiaque. Environ 100 000 auraient une insuffisance cardiaque en phase terminale réfractaire aux thérapies standards sans précision de l'âge²⁴.

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

En appliquant ce taux à la population française d'insuffisants cardiaques, l'estimation du nombre de nouveaux patients susceptibles d'être implantés d'un DACM est comprise entre 600 et 1 800 cas par an.

L'estimation concorde avec l'avis des experts selon lesquels, le nombre d'implantations devrait évaluer vers 500 implantations annuelles d'ici 5 à 10 ans en France, et peut être beaucoup plus du fait de l'optimisation des matériels, du vieillissement de la population, de l'augmentation des insuffisances cardiaques, et de la pénurie de greffons. Dans ce cas la part des implantations programmées pourrait augmenter considérablement et le nombre total pourrait atteindre 1 000 à 2 000 cas par an).

Selon les experts, le double du nombre d'enfants et d'adolescents actuellement implantés pourrait bénéficier de ce traitement mais ne sont pas adresser vers les centres référents faute d'information des praticiens gérant ces patients en amont.

La population cible des DACM est comprise entre 600 et 1 800 patients par an.

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

²³ DGS, INSERM, Abenhaim L, Le Gales C. Analyse des connaissances disponibles sur des problèmes de santé sélectionnés, leurs déterminants, et les stratégies de santé publique. Définition d'objectifs. Rapport du GTNDO. Paris : DGS;2003

²⁴ Milano CA, Lodge AJ, Blue LJ, Smith PK, Felker GM, Hernandez AF, et al. Implantable left ventricular assist devices: new hope for patients with end-stage heart failure. N C Med J 2006;67(2):110-5