



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION D'ÉVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS
AVIS DE LA COMMISSION
03 octobre 2007

| CONCLUSIONS | |
|--|--|
| Nom : | PERIMOUNT MAGNA EASE modèle 3300 TFX , valve aortique péricardique bovine |
| Modèles et références retenus : | Ceux proposés par le demandeur (cf p.2) |
| Fabricant : | EDWARDS LIFESCIENCES LLC |
| Demandeur : | EDWARDS LIFESCIENCES SAS |
| Données disponibles : | <p>Aucune donnée spécifique à la BIOPROTHESE PERIMOUNT MAGNA EASE modèle 3300 TFX n'est fournie.</p> <p>En complément des données présentées dans la demande de remboursement de la valve PERIMOUNT MAGNA (avis du 1^{er} juin 2005), deux études portant sur cette génération antérieure sont fournies :</p> <p>La première, rétrospective monocentrique, compare les critères hémodynamiques de 4 valves dont la PERIMOUNT et la PERIMOUNT MAGNA, 10 jours après l'implantation de la valve chez 156 patients ayant un petit anneau aortique.</p> <p>La deuxième, prospective, monocentrique randomisée, compare les performances hémodynamiques de 3 valves Edwards (PRIMA PLUS, PERIMOUNT et PERIMOUNT MAGNA), 30 jours après l'implantation de la valve chez 60 patients.</p> |
| Service Attendu (SA) : | Suffisant , en raison de : <ul style="list-style-type: none">- l'intérêt thérapeutique pour le traitement des pathologies valvulaires aortiques.- l'intérêt de santé publique attendu compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité des pathologies valvulaires aortiques |
| Indications : | Remplacement de la valve aortique en cas de : <ul style="list-style-type: none">▪ Sténose ou obstruction de la valve aortique,▪ Insuffisance valvulaire aortique |
| Éléments conditionnant le SA : | Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant |
| - Spécifications techniques : | - Equipe médico-chirurgicale très entraînée, disposant d'un service de réanimation et d'un service de cardiologie permettant d'établir le diagnostic et de réaliser l'exploration hémodynamique d'urgence (cathétérisme et angiographie). |
| - Modalités de prescription et d'utilisation : | - Intervention sous circulation extra-corporelle (CEC). |
| Amélioration du SA : | ASA de niveau V par rapport à la valve PERIMOUNT MAGNA de génération antérieure, dans les indications retenues. |
| Type d'inscription : | Nom de marque |
| Durée d'inscription : | Jusqu'à la fin de prise en charge de la bioprothèse PERIMOUNT MAGNA (1^{er} décembre 2010) |
| Conditions du renouvellement : | Des données de morbi-mortalité sur la PERIMOUNT MAGNA EASE ou la PERIMOUNT MAGNA (version antérieure) respectant les préconisations de la Society of Thoracic Surgeons et de l'American Association for Thoracic Surgery avec un recul de 4 ans minimum ainsi que des données de matériovigilance seront demandées lors du renouvellement d'inscription |
| Population cible : | De l'ordre de 6 000 à 8 000 implantations par an |

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

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

| | | | | | | |
|------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Diamètre | 19 mm | 21 mm | 23 mm | 25 mm | 27 mm | 29 mm |
| Référence | 3300TFX19 | 3300TFX21 | 3300TFX23 | 3300TFX25 | 3300TFX27 | 3300TFX29 |

■ Conditionnement

La BIOPROTHÈSE PERIMOUNT MAGNA EASE modèle 3300 TFX à usage unique est fournie stérile et apyrogène dans un flacon plastique scellé contenant du glutaraldéhyde.

■ Applications

La demande concerne les indications actuellement retenues à la LPP pour les valves aortiques.

Historique du remboursement

Il s'agit d'une première demande d'inscription.

La bioprothèse PERIMOUNT MAGNA EASE modèle 3300 TFX est une évolution de la bioprothèse PERIMOUNT MAGNA à positionnement aortique actuellement inscrite sur la LPPR.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe III (DMI), notification par le TÜV Product Service GMBH (n°123), Allemagne

■ Description

La bioprothèse aortique PERIMOUNT MAGNA EASE modèle 3300 TFX est réalisée à partir de trois feuillets de péricarde bovin montés sur une armature métallique légère recouverte de polyester tissé sur laquelle est fixé un anneau de suture.

Elle se distingue de la valve PERIMOUNT MAGNA, version antérieure dans la gamme, par un diamètre et une hauteur du profil de l'anneau de suture réduits pour faciliter l'implantation chez des patients ayant de petites racines aortiques et par la présence de 3 repères équidistants permettant son orientation. Elle peut être implantée en supra-annulaire ou intra-annulaire.

■ Fonctions assurées

Remplacement valvulaire en cas de valvulopathie aortique.

■ Acte ou prestation associée

Les conditions d'implantation doivent être conformes à celles recommandées par la Société Française de Cardiologie¹.

L'acte associé au remplacement de la valve aortique par une bioprothèse est référencé à la Classification commune des actes médicaux (CCAM).

¹ Recommandations de la Société française de cardiologie concernant la prise en charge des valvulopathies acquises et des dysfonctions de prothèse valvulaire. Arch Mal Cœur Vaisseaux 2005, 98 ; suppl : 5 – 61

Service attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables

Aucune étude spécifique à la bioprothèse PERIMOUNT MAGNA EASE modèle 3300 TFX n'est fournie.

Lors de l'examen du dossier de demande de remboursement de la valve PERIMOUNT MAGNA (avis du 1^{er} juin 2005), les performances de celle-ci étaient argumentées à l'aide de cinq publications rapportant l'expérience acquise par différentes équipes chirurgicales lors de la pose du modèle de génération antérieure PERIMOUNT standard. La valve PERIMOUNT MAGNA se distingue de la valve PERIMOUNT standard par la modification du profil de l'anneau de suture permettant un positionnement supra-annulaire de la bioprothèse.

Ces études rétrospectives non comparatives avaient toutes un même objectif de suivi de cohorte de patients ayant bénéficié de l'implantation d'une valve PERIMOUNT.

D'après ces données cliniques, Le taux actuariel d'absence de détérioration structurelle constaté chez les patients implantés avec une valve aortique PERIMOUNT est de l'ordre de 80 % à 10 ans. Le taux de survie actuarielle fluctue selon les études de 71 % à 10 ans, jusqu'à 34 % à 12 ans.

La demande d'inscription est basée sur deux études :

Une étude monocentrique rétrospective² portant sur 4 types de valves (SOPRANO, PERIMOUNT, PERIMOUNT MAGNA et MOSAIC) qui a comparé les critères hémodynamiques et fonctionnels 10 jours après l'opération chez 156 patients ayant un petit anneau aortique.

Pour les patients ayant un anneau aortique de 18 à 20 mm de diamètre, il n'existe pas de différence significative entre les valves.

Chez les patients ayant un anneau aortique de 21 à 23 mm, la valve PERIMOUNT MAGNA permettrait d'obtenir des résultats hémodynamiques significativement meilleurs par rapport aux 3 autres valves.

Diamètre d'anneau aortique de 20 à 23 mm

| | Perimount Magna n=25 | Perimount n=41 | p | Mosaic n=34 | p | Soprano n=12 | p |
|---|-------------------------|-------------------|-------|----------------|--------|-----------------|-------|
| Gradient de pression moyen (mm Hg) | 8,2±4,7 | 10,6±3,7 | 0,023 | 15,1±5,6 | <0,001 | 12,7±4,6 | 0,009 |
| Aire de l'orifice efficace (cm ²) | 2,09±0,55 | 1,69±0,64 | 0,01 | 1,47±0,42 | <0,001 | 1,63±0,37 | 0,004 |

Une étude monocentrique, prospective, randomisée³ portant sur 60 patients qui a comparé les performances hémodynamiques à 30 jours de 3 types d'implants (PRIMA PLUS sans armature, PERIMOUNT, PERIMOUNT MAGNA avec armature). Les résultats montrent que la valve PERIMOUNT MAGNA permettrait, à taille de racine aortique équivalente, de poser une valve de plus grande taille que les précédentes générations.

Par contre, il n'existe pas de différence significative entre les 3 modèles concernant les paramètres hémodynamiques (EOA, gradient de pression, fraction d'éjection).

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique.

Lorsque le remplacement de la valve aortique est jugé indispensable, celui-ci peut être effectué par une prothèse valvulaire mécanique ou par une bioprothèse.

Les prothèses mécaniques sont très résistantes mais favorisent la formation de thrombus. A ce titre, les personnes porteuses de ce type de valve sont sous traitement anticoagulant à vie. Les bioprothèses valvulaires fabriquées à partir de tissu d'origine animale sont bien tolérées et ne

² Botzenhardt et al. Hemodynamic comparison of bioprosthesis for complete supra-annular position in patients with small aortic annulus. JACC. 2005 ; 45 : 2005-2054

³ Totaro P et al. Carpentier-Edwards PERIMOUNT Magna bioprosthesis : a stented valve with stenless performance ? J. Thor. Cardiovasc. Surg. 2005 ; 130 :1168-1674

favorisent pas la formation de thrombus mais leur durée de vie est inférieure à celle des prothèses mécaniques^{1, 4}.

Les bioprothèses en péricarde bovin sont implantées préférentiellement chez les sujets de plus de 65 ans et ceux chez qui un traitement anticoagulant est contre-indiqué^{1, 5}.

Une détérioration accélérée de la valve est à prévoir chez les sujets en période de croissance, les insuffisants rénaux et les sujets ayant une hypercalcémie. La pose d'une telle valve biologique n'est alors pas recommandée⁵.

De nouvelles bioprothèses à hémodynamique dite optimisée sont désormais proposées par de nombreux fabricants. Ces nouveaux substituts valvulaires se distinguent des autres par une modification du profil de l'anneau de suture permettant un positionnement supra-annulaire ce qui autorise l'implantation d'une prothèse de plus grande taille pour un anneau anatomique de taille égale. Cette amélioration hémodynamique n'est cependant pas actuellement quantifiable car trop d'éléments anatomiques, physiopathologiques ou techniques entrent en jeu pour que le progrès soit constant ou univoque.

Par ailleurs, les bioprothèses sans armatures dites « stentless » offriraient également une meilleure hémodynamique mais restent plus délicates à implanter et leur comportement à long terme reste mal connu. La place, très controversée de ces substituts valvulaires « stentless », ne peut faire actuellement l'objet d'aucune recommandation systématique.

L'absence d'étude prospective comparative statistiquement correcte ne permet pas d'affirmer, avec certitude, la supériorité d'une valve biologique par rapport à une autre¹.

La bioprothèse PERIMOUNT MAGNA EASE modèle 3300 TFX aortique péricardique se situe dans la stratégie thérapeutique au même niveau que les autres substituts valvulaires biologiques inscrits sur la Liste des Produits et Prestations.

Au vu des données fournies, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au traitement des pathologies valvulaires cardiaques avec la bioprothèse PERIMOUNT MAGNA EASE modèle 3300 TFX.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

La sténose aortique est une affection chronique conduisant au développement d'une insuffisance cardiaque et/ou d'une insuffisance coronaire. Lorsque les premiers symptômes de la sténose aortique apparaissent, la survie moyenne est alors inférieure à 2 à 3 ans.

L'insuffisance aortique se manifeste par une régurgitation du sang dans le cœur gauche. La surcharge hémodynamique qui en résulte se traduit par une insuffisance cardiaque et/ou une angine de poitrine. En absence d'un traitement chirurgical adapté, une insuffisance aortique symptomatique se traduit par une mortalité supérieure à 10 %.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

Les études épidémiologiques estiment la prévalence d'un rétrécissement aortique à 5 % chez les sujets de plus de 75 ans, 3 % ayant une sténose aortique serrée, la moitié d'entre eux étant asymptomatiques⁵. Compte tenu du déclin de la maladie rhumatismale, la majorité des rétrécissements aortiques se développent sur une valve aortique tricuspide initialement normale, et sont diagnostiqués à partir de la 6^{ème} décennie.

Peu de données épidémiologiques sont disponibles concernant l'insuffisance aortique. Les résultats de l'étude Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease⁶ montrent que le profil étiologique de l'insuffisance aortique s'est modifié ces dernières années dans les pays industrialisés⁷ : les atteintes dystrophiques sont actuellement les plus fréquentes (de l'ordre de 50% des atteintes enregistrées), alors que les insuffisances aortiques rhumatismales deviennent plus rares (15%).

⁴ Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task force on practice guidelines. JACC. 2006 ; 48 : 598-675

⁵ Lindroos M. et al. J Am Coll Cardiol 1993 ; 21 : 1220-1225

⁶ Lung B. et al. Eur Heart J. 2003 ; 24 :1231-1243

⁷ Michel PL. et al. Eur Heart J 1991 ; 12 : 875-882

2.3 Impact

Le remplacement valvulaire par une bioprothèse a fait la preuve de son efficacité, avec un risque thromboembolique limité en l'absence de traitement anticoagulant au long cours^{1, 5}. Cependant, les tissus biologiques utilisés subissent une dégénérescence faisant intervenir plusieurs facteurs. Certains dépendent de la valve elle-même⁸ (architecture de la valve, traitement chimique du tissu biologique...). D'autres facteurs dépendent du malade lui-même : âge et site d'implantation par exemple.

D'importantes améliorations dans la durabilité (diminution du taux de déchirures) semblent être obtenues avec les valves de dernière génération⁹. Néanmoins la détérioration d'une bioprothèse est considérée comme un inconvénient majeur des valves biologiques du fait des risques périopératoires associés à une nécessaire ré-intervention chez des patients souvent âgés. Le risque opératoire est supérieur à celui d'une primo-opération, surtout en cas d'endocardite ou de geste plurivalvulaire¹.

D'autres valves aortiques péricardiques sont déjà disponibles et prises en charge. La valve aortique péricardique PERIMOUNT MAGNA EASE modèle 3300 TFX répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

Dans le traitement des valvulopathies aortiques, la bioprothèse aortique PERIMOUNT MAGNA EASE modèle 3300 TFX présente un intérêt de santé publique, compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité des pathologies concernées.

Au total, la Commission considère que le service attendu de la bioprothèse aortique PERIMOUNT MAGNA EASE modèle 3300 TFX est suffisant pour son inscription sur la liste des produits et prestations remboursables dans les indications retenues.

Eléments conditionnant le Service Attendu

- Spécifications techniques minimales

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

- Modalités de prescription et d'utilisation

- Equipe médico-chirurgicale très entraînée, disposant d'un service de réanimation et d'un service de cardiologie permettant d'établir le diagnostic et de réaliser l'exploration hémodynamique d'urgence (cathétérisme et angiographie).
- Intervention sous circulation extra-corporelle (CEC).

Amélioration du Service Attendu

Les données fournies ne permettent pas d'établir la supériorité de la bioprothèse PERIMOUNT MAGNA EASE par rapport aux autres valves actuellement remboursées.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service attendu (ASA V) de la bioprothèse aortique PERIMOUNT MAGNA EASE modèle 3300 TFX par rapport à la valve PERIMOUNT MAGNA de génération antérieure, dans les indications retenues.

⁸ Butany J. et al. Cardiovasc Pathol 2003 ; 12 : 119-139

⁹ Nollert G. et al. J Thorac Cardiovasc Surg 2003 ; 126 : 965-968

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Des données de morbi-mortalité sur la PERIMOUNT MAGNA EASE ou la PERIMOUNT MAGNA (version antérieure) respectant les préconisations de la Society of Thoracic Surgeons et de l'American Association for Thoracic Surgery avec un recul de 4 ans minimum ainsi que des données de matériovigilance seront demandées lors du renouvellement d'inscription

Durée d'inscription proposée : jusqu'à la fin de prise en charge de la valve PERIMOUNT MAGNA (1^{er} décembre 2010).

Population cible

Les données 2005 du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) concernant les remplacements valvulaires aortiques indiquent la répartition suivante :

| | | Nombre d'actes |
|---------------------|--|----------------|
| Code CCAM DBKA001/0 | Remplacement de la valve aortique par homogreffe, par thoracotomie avec CEC | 36 |
| Code CDAM K184 | Remplacement de la valve aortique par homogreffe | 2 |
| Code CDAM K276 | Remplacement de la valve aortique par valve mécanique | 237 |
| Code CDAM K275 | Remplacement de la valve aortique par bioprothèse | 645 |
| Code CCAM DBKA006/0 | Remplacement de la valve aortique par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC | 9 176 |
| Code CCAM DBKA003/0 | Remplacement de la valve aortique par bioprothèse sans armature, par thoracotomie avec CEC | 616 |
| Code CCAM DBKA011/0 | Remplacement de la valve aortique par prothèse en position non anatomique, par thoracotomie avec CEC | 27 |
| TOTAL | | 10 739 |

Ainsi il y aurait environ 11 000 interventions chirurgicales de remplacement valvulaire aortique par an sans distinction possible entre les implantations de bioprothèses ou de prothèses mécaniques.

Les données 2003 du PMSI montrent un taux d'implantation de bioprothèses de 56%. Cette tendance est confirmée, voire accentuée si l'on considère la proportion donnée par les chiffres 2005 du codage CDAM.

Dans ce cadre, il n'est possible de donner qu'une fourchette indicative de 6 000 à 8 000 implantations de bioprothèses par an.