



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS
AVIS DE LA COMMISSION

30 septembre 2008

CONCLUSIONS	
Nom :	BIOVALSALVA , conduit aortique valvé
Modèles et références retenus :	Ceux proposés par le demandeur (cf. page 3)
Fabricant :	VASCUTEK Ltd
Demandeur :	VASCUTEK France
Données disponibles :	Le conduit BIOVALSALVA est constitué d'une valve biologique porcine tricuspide (valve ELAN) cousue sur un conduit en polyester tissé imprégné d'élastomère (conduit TRIPLEX). Une étude portant sur la valve ELAN est fournie : ▪ Cette étude¹, monocentrique, non comparative, évalue les performances de la valve implantée chez 41 patients suivis 6 à 9 semaines. Sont rapportés deux décès, aucune réintervention. L'aire efficace de l'orifice est de $1,18 \pm 0,04 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ et le gradient transvalvulaire moyen est de $6,91 \pm 0,87 \text{ mmHg}$. Deux études spécifiques de BIOVALSALVA sont disponibles : ▪ La série de cas de Lau² qui évalue les performances post-opératoires de BIOVALSALVA implanté chez 12 patients. Ce suivi monocentrique non comparatif montre un gradient maximum moyen de $18 \pm 6 \text{ mmHg}$ et une aire efficace de l'orifice de $2,3 \pm 0,3 \text{ cm}^2$. Dans tous les cas, les valves sont fonctionnelles sans signe de régurgitation. ▪ La série de cas de De Paulis³ qui évalue les performances de BIOVALSALVA chez 3 patients. Au suivi post-opératoire, le gradient transvalvulaire est inférieur à 10 mmHg. Ces études sont de faible niveau de preuve, néanmoins la Commission considère que les modifications apportées à ce conduit valvé, par rapport à la valve et au conduit déjà admis au remboursement ne remettent pas en cause, le rapport effet thérapeutique/effets indésirables du dispositif.
Service Attendu (SA) :	Suffisant, en raison de : - l'intérêt thérapeutique du conduit valvé BIOVALSALVA dans le traitement des pathologies de la valve aortique et de l'aorte ascendante exposées à un risque de dissection aortique et/ou d'évolution de la valvulopathie. - l'intérêt de santé publique attendu du conduit valvé BIOVALSALVA compte tenu du caractère de gravité des pathologies de la valve aortique et de l'aorte ascendante.

¹ Flynn M. et al. The aortic Elan stentless aortic valve : excellent haemodynamics and ease of implantation. Seminars in Thorac and Cardiovasc Surg. 2001 ;13 : 48-54

² Lau K. et al. Replacement of the ascending aorta, aortic root, and valve with a novel stentless valved conduit. Ann Thorac Surg. 2008 ;86 : 278-281

³ De Paulis R. et al. Valsalva graft in the Bentall procedure : from mechanical valve to the biovalsalva, world's first biological aortic conduit. Surg Technology International XVII. 2007.

Indications :	Pathologies de la valve aortique et de l'aorte ascendante exposées à un risque de dissection aortique et/ou d'évolution de la valvulopathie : - Insuffisance aortique dystrophique associée à une dilatation de l'aorte ascendante (syndrome de Marfan), - maladie annulo-ectasiente, - bicuspidie aortique.
Éléments conditionnant le SR : - Spécifications techniques : - Modalités de prescription et d'utilisation :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant - 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 SA :	ASA de niveau V par rapport aux autres conduits valvés déjà inscrit sur la LPPR
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Conditions du renouvellement :	Des données actualisées seront demandées lors du renouvellement d'inscription
Population cible :	De l'ordre de 400 à 500 patients par an

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

Code produit	Informations concernant la valve		Informations concernant le tube		
	Taille (mm)	Diamètre de l'anneau tissulaire (mm)	Diamètre du tube (mm)	Longueur du corps (mm)	Longueur de la jupe (mm)
HVC3321	21	25	22	100	18
HVC3323	23	27	24	100	19
HVC3325	25	29	26	100	21
HVC3327	27	31	28	100	22

■ Conditionnement

Unitaire, stérile dans un conteneur fermé par une capsule et rempli de solution de glutaraldéhyde.

■ Applications

La demande concerne les indications de remplacement de la valve aortique et de l'aorte ascendante.

Historique du remboursement

Le conduit BIOVALSALVA correspond à l'assemblage d'un conduit TRIPLEX avec néo-sinus Valsalva déjà admis au remboursement sur la ligne générique « Implants de pontage non textile » et d'une valve ELAN également admise au remboursement (n° 3205197). Il s'agit de la première demande d'inscription pour le conduit valvé BIOVALSALVA.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe III, notification par le BSI (n°0086), Royaume Uni.

■ Description

Le conduit BIOVALSALVA est constitué d'une valve biologique porcine tricuspide (valve ELAN) cousue sur un conduit en polyester tissé imprégné d'élastomère (conduit TRIPLEX).

■ Fonctions assurées

Remplacement de la valve cardiaque native et de l'aorte ascendante (segment I de l'aorte) avec réimplantation des artères coronaires.

■ Acte ou prestation associée

Les conditions d'implantation doivent être conformes à celles recommandées par la Société Française de Cardiologie⁴.

L'acte associé au remplacement de la valve cardiaque native et de l'aorte ascendante est référencé à la Classification commune des actes médicaux (CCAM).

⁴ 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

Le conduit aortique valvé est composé d'un conduit TRIPLEX et d'une valve porcine ELAN.

Les performances du conduit aortique valvé BIOVALSAVA sont argumentées par des études portant sur la valve seule ELAN et sur le conduit valvé BIOVALSALVA :

Etudes portant sur la valve ELAN :

Cinq études sont fournies. Quatre ne peuvent pas être retenues en raison de l'absence de données détaillées permettant leur analyse.

- L'étude retenue¹, monocentrique, non comparative, évalue les performances de la valve implantée chez 41 patients suivis 6 à 9 semaines. Sont rapportés deux décès, aucune réintervention. L'aire efficace de l'orifice est de $1,18 \pm 0,04 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ et le gradient transvalvulaire moyen est de $6,91 \pm 0,87 \text{ mmHg}$.

Etudes portant sur le conduit valvé BIOVALSALVA

Les performances du conduit aortique BIOVALSALVA sont argumentées à l'aide de deux études cliniques rapportant l'expérience acquise lors de la pose de ce conduit :

- La série de cas de Lau² évalue les performances post-opératoires de BIOVALSALVA implanté chez 12 patients. Ce suivi monocentrique non comparatif montre un gradient maximum moyen de $18 \pm 6 \text{ mmHg}$ et une aire efficace de l'orifice de $2,3 \pm 0,3 \text{ cm}^2$. Dans tous les cas, les valves sont fonctionnelles sans signe de régurgitation.
- La série de cas de De Paulis³ évalue les performances de BIOVALSALVA chez 3 patients. Au suivi post-opératoire, le gradient transvalvulaire est inférieur à 10 mmHg.

Ces études sont de faible niveau de preuve, néanmoins la Commission considère que les modifications apportées à ce conduit valvé, par rapport à la valve et au conduit déjà admis au remboursement ne remettent pas en cause, le rapport effet thérapeutique/effets indésirables du dispositif.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique.

Selon les recommandations de la Société Française de Cardiologie⁴ les insuffisances aortiques dystrophiques associées à une dilatation de l'aorte ascendante rencontrées dans le syndrome de Marfan et autres maladies du tissu élastique, la maladie annulo-ectasique et les bicuspidies sont exposées à un risque important de dissection aortique. Ce risque est d'autant plus important que l'aorte est davantage dilatée. Ces dissections et ruptures aortiques surviennent le plus souvent lorsque le diamètre aortique maximal dépasse 60 mm, mais aussi pour des diamètres moindres compris entre 50 et 60 mm ou plus rarement inférieurs à 50 mm.

Ainsi, en présence d'un syndrome de Marfan ou d'une bicuspidie, les recommandations les plus récentes retiennent l'indication d'une chirurgie « prophylactique » de la dissection aortique quand le diamètre de l'aorte ascendante dépasse 50 mm. Dans la maladie annulo-ectasique où l'on ne dispose que de peu de données, la valeur seuil recommandée pour intervenir est de 50 ou de 55 mm⁴.

Lorsque le remplacement de la valve et de la voie aortique ascendante sont jugés indispensables, celui-ci est effectué au moyen de la procédure de Bentall⁵ par un conduit valvé. Divers types de conduits valvés sont disponibles (conduits biologiques, conduits synthétiques). Le choix entre ces dispositifs est guidé par le contexte opératoire :

⁵ Bentall H. et al. A technique for complete replacement of the ascending aorta. Thorax 1968; 23 : 338-339

Les prothèses synthétiques comportant une valve mécanique sont très résistantes mais favorisent la formation de thrombus. A ce titre, les personnes porteuses de ce type de prothèse sont sous traitement anticoagulant à vie.

Les conduits bioprothétiques fabriquées à partir de tissu d'origine animale sont bien tolérées et ne favorisent pas la formation de thrombus mais leur durée de vie est inférieure à celle des prothèses mécaniques^{4, 6}.

Les bioprothèses sont implantées préférentiellement chez les sujets de plus de 65 ans et ceux chez qui un traitement anticoagulant est contre-indiqué^{4, 6}.

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 recommandée⁶.

Parmi les conduits synthétiques disponibles, les conduits avec néo-sinus de Valsalva offriraient une meilleure hémodynamique coronaire que les conduits droits. Ce type de prothèse permettrait également de réduire l'effort de traction sur les ostiums coronaires lors de leur réimplantation réduisant alors le risque de saignements ou de faux anévrisme.

Cependant, l'absence d'étude prospective comparative statistiquement correcte ne permet pas d'affirmer, avec certitude, la supériorité d'un type de conduit valvé par rapport à un autre^{4, 6}. La place de ces prothèses avec sinus de Valsalva employée au cours de la procédure de Bentall ne peut faire actuellement l'objet d'aucune recommandation systématique.

Au vu des données fournies, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au conduit valvé BIOVALSALVA dans le traitement des pathologies de la valve aortique et de l'aorte ascendante exposées à un risque de dissection aortique et/ou d'évolution de la valvulopathie.

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 ans⁶.

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 une angine de poitrine. En absence d'un traitement chirurgical adapté, une insuffisance aortique symptomatique se traduit par une mortalité supérieure à 10 %⁶.

Le développement concomitant d'une dilatation de l'aorte ascendante (syndrome de Marfan, maladie annulo-ectasique, bicuspidies) expose en plus le patient à un risque important de dissection aortique⁴. Dans le syndrome de Marfan, l'insuffisance aortique associée à une dilatation de l'aorte ascendante de plus de 60 mm, multiplie par 4 le risque de rupture et/ou de dissection⁷.

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 asymptomatiques⁸. Compte tenu du déclin de la maladie rhumatismale, la majorité des rétrécissements aortiques se développent sur une valve aortique initialement normale, et sont diagnostiqués à partir de la 6^{ème} décennie.

⁶ 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. Circulation 1998 ; 98 : 1949 – 1984

⁷ Davies RR. Et al. Yearly rupture or dissection rates for thoracic aortic aneurysms : simple prediction based on size. Ann Thorac Surg. 2002 ; 73 :17 - 27

⁸ Lindroos M. et al. Prevalence of aortic valve abnormalities the elderly : an echocardiographic study of a random population sample. J Am Coll Cardiol 1993 ; 21 : 1220-1225

Peu de données épidémiologiques sont disponibles concernant l'insuffisance aortique. Les résultats de l'étude Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease⁹ montrent que le profil étiologique de l'insuffisance aortique s'est modifié ces dernières années dans les pays industrialisés¹⁰ : 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%).

2.3 Impact

Le remplacement de la voie aortique ascendante au moyen d'un conduit valvé synthétique grâce à la procédure de Bentall est devenue la technique de référence pour prendre en charge les anévrysmes aortiques lorsque la dilatation débute dès l'anneau aortique et qu'il existe une pathologie associée de la valve aortique (sténose ou insuffisance aortique). Les résultats obtenus par plusieurs équipes chirurgicales (au moyen de conduits valvés droits) chez des patients ayant un syndrome de Marfan montrent une survie de l'ordre de 70 à 80% après 10 à 20 ans selon les équipes^{11, 12}.

D'autres conduits valvés aortiques (droits ou comportant un sinus de Valsalva) sont déjà disponibles et pris en charge. Le conduit aortique valvé BIOVALSALVA répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

Le conduit aortique valvé BIOVALSALVA présente un intérêt pour la santé publique, compte tenu du caractère de gravité de la pathologie.

En conclusion, au vu des données fournies la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le service attendu du conduit valvé BIOVALSALVA est suffisant pour l'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

Eléments conditionnant le Service Attendu

■ Spécifications techniques minimales

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

■ Modalités d'utilisation et de prescription

- 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).

⁹ Lung B. et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe : the Euro Heart Survey on valvular disease. Eur Heart J. 2003 ; 24 :1231-1243

¹⁰ Michel PL. et al. Degenerative aortic regurgitation. Eur Heart J 1991 ; 12 : 875-882

¹¹ Gott VL. et al. Aortic root replacement in 271 Marfan patients: a 24-year experience. Ann Thorac Surg. 2002 ; 73 : 438 - 443

¹² Alexiou C. et al. Aortic root replacement in patients with Marfan's syndrome: the Southampton experience. Ann Thorac Surg. 2001 ; 72 : 1502 - 1507

Amélioration du Service Attendu

La nature et la qualité méthodologique des données disponibles ne permettent pas d'établir la supériorité BIOVALSALVA par rapport aux autres conduits valvés.

Au total, la Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) du conduit valvé BIOVALSALVA par rapport aux autres conduits valvés inscrits sur la LPPR dans les indications retenues.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Des données actualisées seront demandées lors du renouvellement d'inscription.

Durée d'inscription proposée :

5 ans

Population cible

La commission ne dispose pas de données épidémiologiques précises permettant de déterminer la population cible.

Les experts estiment que 400 à 500 patients bénéficient chaque année d'un remplacement de la valve aortique et de l'aorte ascendante au moyen d'une procédure de Bentall à l'aide d'un conduit valvé avec valve biologique ou mécanique. Sur ce total, 100 à 200 de ces patients bénéficient d'un conduit valvé biologique comme BIOVALSALVA

La population cible doit donc être de l'ordre 400 à 500 patients par an, tous type de valve confondus.