



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

AVIS DE LA COMMISSION

12 janvier 2010

CONCLUSIONS	
Nom :	SOPRANO ARMONIA , valve aortique péricardique bovine
Modèles et références retenus :	Ceux proposés par le demandeur (cf. page 3)
Fabricant :	SORIN Biomedica Cardio S.r.l
Demandeur :	SORIN Group France
Données disponibles :	Aucune donnée spécifique à la valve aortique péricardique bovine SOPRANO ARMONIA n'est fournie. Deux essais monocentriques, non comparatifs et non randomisés de suivi de cohortes de 57 et 77 patients ayant bénéficié de l'implantation d'une valve de génération antérieure à la valve SOPRANO ARMONIA sont fournis. Une étude monocentrique non randomisée portant sur 60 patients comparant les valves SOPRANO et PERICARBON MORE (valves de générations antérieures à SOPRANO ARMONIA) est fournie. Ces trois études ont pour objectif d'évaluer les performances hémodynamiques des valves implantées et le taux de survie global jusqu'à 24 mois (de l'ordre de 85%).
Service Attendu (SA) :	Suffisant, en raison de : - l'intérêt thérapeutique de la valve aortique péricardique bovine SOPRANO ARMONIA dans le traitement des pathologies valvulaires aortiques. - l'intérêt de santé publique de la valve aortique péricardique bovine SOPRANO ARMONIA compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité des pathologies valvulaires aortiques.
Indications :	Remplacement de la valve aortique en cas de : - Sténose ou obstruction de la valve aortique, - Insuffisance valvulaire aortique.
Eléments conditionnant le SA :	- Spécifications techniques : 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 SA :	ASA de niveau V par rapport aux autres valves aortiques biologiques dans les indications retenues.

Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	3 ans
Conditions du renouvellement :	Des données de morbi-mortalité sur les valves SOPRANO ARMONIA, SOPRANO et PERICARBON MORE (versions antérieures) respectant les préconisations de la Society of Thoracic Surgeons et de l'American Association for Thoracic Surgery avec un recul de 3 ans minimum ainsi que des données de matériovigilance seront demandées lors du renouvellement d'inscription. Ces données seront également demandées lors de la demande d'inscription de modèles de valves de génération ultérieure à la valve SOPRANO ARMONIA.
Population cible :	12 400 interventions chirurgicales de remplacement valvulaire aortique par an sans distinction possible entre les implantations de bioprothèses ou de prothèses mécaniques.

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

Six tailles sont disponibles selon le diamètre : 18, 20, 22, 24, 26 et 28 mm :

Diamètre (mm)	Code	Modèle	Code EAN
18	ICV0876	ART 18 SOP	22057 00931 Aortique
20	ICV0877	ART 20 SOP	22057 00932 Aortique
22	ICV0878	ART 22 SOP	22057 00933 Aortique
24	ICV0879	ART 24 SOP	22057 00934 Aortique
26	ICV0880	ART 26 SOP	22057 00935 Aortique
28	ICV0881	ART 28 SOP	22057 00936 Aortique

■ Conditionnement

Unitaire, stérile. La bioprothèse SOPRANO ARMONIA est conditionnée dans un récipient renfermant une solution tamponnée sans aldéhyde. Un indicateur de température est contenu dans l'emballage.

■ Applications

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

Historique du remboursement

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

La valve SOPRANO (valve aortique péricardique bovine de génération antérieure) est inscrite sur la liste des produits et prestations (Arrêté du 02 septembre 2005, paru au JO le 13 septembre 2005, code 3249830).

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe III, notification par le LNE / G-MED (n°0459), France.

■ Description

La valve aortique SOPRANO ARMONIA est composée de trois lambeaux de péricarde bovin stabilisés dans des solutions tamponnées de glutaraldéhyde. Les lambeaux sont suturés à l'intérieur d'un support semi-rigide en résine d'acétate. Cet ensemble est fixé sur un support valvulaire en résine revêtu d'un textile en polyester, tissu lui-même recouvert d'un film à base de carbone. Un élément en silicone imprégné de baryum est placé dans l'armature pour la localisation de la valve.

Les valves aortiques péricardiques bovines SOPRANO ARMONIA et SOPRANO diffèrent par le diamètre de l'anneau de suture (diminution du diamètre de l'anneau de la valve SOPRANO ARMONIA de 1 à 2 mm par rapport à la valve SOPRANO). Cet anneau de suture est conçu pour permettre un positionnement supra-annulaire de la prothèse.

■ Fonctions assurées

Remplacement de la valve cardiaque ou d'une prothèse aortique en cas de :

- Sténose ou obstruction de la valve aortique,
- Insuffisance valvulaire 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 cardiaque native et de l'aorte ascendante est référencé à la Classification commune des actes médicaux (CCAM).

Service attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

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

Dans le cadre de la demande de remboursement de la valve aortique SOPRANO ARMONIA, aucune donnée propre à cette valve n'est fournie. Les études disponibles portent sur une version antérieure de la valve : SOPRANO.

Etude de Eichinger et al.²

Il s'agit d'étude monocentrique, prospective, non comparative. Cette série porte sur 57 patients ayant été implantés avec une bioprothèse aortique SOPRANO en position supra-annulaire. Les résultats à 30 jours renseignent les critères hémodynamiques et fonctionnels (gradient de pression moyen (MPG), surface aortique efficace (EOA)) :

	Diamètre de la valve (en mm)					
	18	20	22	24	26	28
MPG (mm Hg)	15.9 ± 4.1	13.2 ± 4.3	13.3 ± 5.3	11.1 ± 5.2	7.46 ± 2.0	7.8
EOA (cm²)	1.25 ± 0.39	1.59 ± 0.28	1.82 ± 0.19	2.27 ± 0.39	2.98 ± 0.21	2.74

A 30 jours, 1 patient est décédé et 3 cas de malperfusion artères coronaires ont été relevés. Parmi les 3 cas de malperfusion, 2 patients ont eu leur valve remplacée et 1 patient a subi un pontage aorto-coronarien. Sept mois après la procédure, 1 patient a développé une endocardite infectieuse et est décédé d'une septicémie.

Etude de Badano P.L. et al.³

Il s'agit d'une étude monocentrique, prospective, comparative et non randomisée. Cet essai a pour objectif de comparer les performances hémodynamiques obtenues chez 2 séries de patients : 38 patients ayant été implantés avec la valve SOPRANO en position supra-annulaire par rapport à 22 patients ayant été implantés avec la valve PERICARBON MORE (génération antérieure de SOPRANO) en position intra-annulaire. Les 22 premiers patients ont reçu la valve PERICARBON MORE et les 38 patients suivants ont reçu la valve SOPRANO (attribution de la valve de façon séquentielle).

Les patients ont été suivis par échocardiographie entre 1 et 12 mois après l'intervention. Le critère de jugement principal de l'étude n'est pas clairement identifié. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

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

² Eichinger W.B. et al. Hemodynamic evaluation of the Sorin Soprano bioprosthesis in the completely supra-annular aortic position. J Heart Valve Disease; 2005, Vol.14, n°6: 822-827.

³ Badano P.L. et al. Stented bioprosthetic valve hemodynamics: is the supra-annular implant better than the intra-annular?. J Heart Valve Disease, 2006, Vol 15, n°2: 238-246

	PERICARBON MORE (n=22)	SOPRANO (n=38)	p
Suivi (mois)	8 ± 2	6 ± 2	NS
Gradient de pression moyen - MPG (mm Hg)	19 ± 8	8 ± 3	<0.0001
Surface aortique efficace - EOA (cm ²)	1.45 ± 0.46	1.78 ± 0.41	0.006
Surface aortique efficace indexée à la surface corporelle - EAOI (cm ² /m ²)	0.84 ± 0.25	1.02 ± 0.21	0.021
Résistance (dynes/s.cm ⁻⁵)	1165 ± 812	535 ± 207	<0.0001

La valve SOPRANO permet d'obtenir un meilleur gradient de pression par rapport à la valve PERIMOUNT MORE et une surface aortique efficace indexée améliorée. Les performances cliniques de ces 2 implants ne sont pas rapportées dans cet essai.

Etude de Pavoni D. et al.⁴

Il s'agit d'étude monocentrique, prospective, non comparative. Cette série porte sur 77 patients recrutés consécutivement de manière à évaluer les performances cliniques et hémodynamiques de la bioprothèse SOPRANO, implantée en position supra-annulaire. A 6 mois, les résultats portant sur les critères hémodynamiques sont les suivants :

	Diamètre de la valve (mm)		
	20 (n=27)	22 (n=42)	24 (n=8)
EOA (cm ²)	1.66 ± 0.34	1.91 ± 0.46	2.10 ± 0.47
EAOI (cm ² /m ²)	0.92 ± 0.20	1.04 ± 0.25	1.06 ± 0.30
MPG (mm Hg)	8 ± 3	7 ± 4	7 ± 4
Résistance de la valve (dynes/s.cm ⁻⁵)	598 ± 201	527 ± 234	562 ± 224

Le taux de survie global à 24 mois est de 85% ± 5.7 (2 patients décédés dans les 30 jours après l'implantation et 6 décès tardifs non liés au dispositif). Durant la période de l'étude, les complications observées ont été : 2 événements thromboemboliques, 1 ischémie cérébrale, 1 infarctus du myocarde et 1 cas de saignement lié au traitement anticoagulant.

Au vu des données fournies, les performances hémodynamiques de la bioprothèse SOPRANO sont satisfaisantes mais il est souligné l'absence de données de morbi-mortalité à long-terme. La CNEDiMTS regrette l'absence de données de suivi concernant les valves péricardiques bovines de générations antérieures : PERICARBON MORE et SOPRANO.

Compte tenu de la modification mineure de la valve SOPRANO ARMONIA par rapport à la valve SOPRANO, la Commission accepte l'extrapolation des données portant sur SOPRANO au bénéfice de SOPRANO ARMONIA.

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 favorisent pas la formation de thrombus mais leur durée de vie est inférieure à celle des prothèses mécaniques^{1, 5}.

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.

⁴ Pavoni D. et al. Results of aortic valve replacement with a new supra-annular pericardial stented bioprosthesis. Ann Thorac Surg, 2006;82:2133-2138

⁵ 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

Des bioprothèses à hémodynamique dite optimisée sont proposées par de nombreux fabricants. Ces 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 de taille anatomique 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 armature 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 valve aortique péricardique bovine SOPRANO ARMONIA se situe dans la stratégie thérapeutique au même niveau que les autres substituts valvulaires biologiques inscrits sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables.

Au vu des données fournies, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à la valve aortique péricardique bovine SOPRANO ARMONIA dans le traitement des pathologies valvulaires cardiaques.

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 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 asymptomatiques⁶. 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 Disease⁷ montrent que le profil étiologique de l'insuffisance aortique s'est modifié ces dernières années dans les pays industrialisés⁸ : 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 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

⁶ 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

⁷ 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

⁸ Michel PL. et al. Degenerative aortic regurgitation. Eur Heart J 1991 ; 12 : 875-882

tissus biologiques utilisés subissent une dégénérescence faisant intervenir plusieurs facteurs. Certains dépendent de la valve elle-même⁹ (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 génération¹⁰. 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 âgées. Le risque opératoire est supérieur à celui d'une primo-implantation, 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 bovine SOPRANO ARMONIA répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

Dans le traitement des valvulopathies aortiques, la valve aortique péricardique SOPRANO ARMONIA présente un intérêt pour la santé publique, compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité des pathologies.

Au total, la Commission considère que le service attendu de SOPRANO ARMONIA est suffisant pour son inscription sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables dans l'indication retenue.

Éléments 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).

Amélioration du Service Attendu

Le dossier ne comporte pas de données comparant la valve aortique SOPRANO ARMONIA aux autres substituts valvulaires biologiques aortiques.

Au total, la Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) de la valve aortique péricardique bovine SOPRANO ARMONIA par rapport aux autres valves aortiques biologiques dans les indications retenues.

⁹ Butany J. et al. Cardiovasc Pathol 2003 ; 12 : 119-139

¹⁰ 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 les valves SOPRANO ARMONIA, SOPRANO et PERICARBON MORE (versions antérieures) respectant les préconisations de la Society of Thoracic Surgeons et de l'American Association for Thoracic Surgery¹¹ avec un recul de 3 ans minimum ainsi que des données de matériovigilance seront demandées lors du renouvellement d'inscription.

Ces données seront également demandées lors de la demande d'inscription de modèles de valves de génération ultérieure à la valve SOPRANO ARMONIA.

Durée d'inscription proposée :

3 ans.

Population cible

En ce qui concerne les remplacements valvulaires aortiques, les données 2007 du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), issues des bases publiques et privées, indiquent la répartition suivante :

Code CCAM	Intitulé	Nombre d'actes
DBKA006/0	Remplacement de la valve aortique par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC.	10 384
DBKA009/0	Remplacement de la valve aortique et de la valve atrioventriculaire gauche par prothèse mécanique ou par bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC.	716
DBKA011/0	Remplacement de la valve aortique par prothèse en position non anatomique, par thoracotomie avec CEC.	81
DBMA009/0	Reconstruction de l'anneau aortique avec remplacement de la valve par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC.	1 121
DBMA001/0	Reconstruction de la voie aortique par élargissement antérodroit de l'anneau avec remplacement de la valve, par thoracotomie avec CEC.	70
DBMA015/0	Reconstruction de la voie aortique par élargissement antérogauche de l'anneau et ouverture de l'infundibulum pulmonaire, avec remplacement de la valve, par thoracotomie avec CEC.	22
TOTAL		12 394

Ainsi il y aurait environ 12 400 interventions chirurgicales de remplacement valvulaire aortique par an sans distinction possible entre les implantations de bioprothèses ou de prothèses mécaniques.

¹¹ Edmunds L.H. Jr et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 1996; 112(3):708-11