



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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

17 avril 2012

CONCLUSIONS	
Nom :	BIOVALSALVA BIPLEX , conduit aortique valvé
Modèles et références retenus :	Ceux proposés par le demandeur (cf. page 3)
Fabricant :	VASCUTEK Ltd
Demandeur :	VASCUTEK France
Données disponibles :	Aucune donnée spécifique au dispositif BIOVALSALVA BIPLEX n'a été fournie. Les données disponibles concernent BIOVALSALVA TRIPLEX (conduit TRIPLEX + Valve porcine ELAN) évalué par la Commission 30 septembre 2008. Elles regroupent 3 études, 1 étude portant sur la valve ELAN et 2 études portant sur le conduit BIOVALSALVA. Les modifications apportées à BIOVALSALVA BIPLEX par rapport à BIOVALSALVA TRIPLEX, n'étant pas de nature à remettre en cause l'effet thérapeutique de BIOVALSALVA BIPLEX, la Commission accepte l'extrapolation des données portant sur BIOVALSALVA TRIPLEX en faveur de BIOVALSALVA BIPLEX.
Service Attendu (SA) :	Suffisant, en raison de : - l'intérêt thérapeutique du conduit valvé BIOVALSALVA BIPLEX 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 BIPLEX compte tenu du caractère de gravité des pathologies de la valve aortique et de l'aorte ascendante.
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.

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 conduits valvés déjà inscrit sur la LPPR
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'à la fin de prise en charge de BIOVALSALVA (soit le 1 ^{er} mai 2014)
Conditions du renouvellement :	Des données actualisées seront demandées lors du renouvellement d'inscription
Population cible :	Environ 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)
EHVC21	21	25	22	100	19
EHVC23	23	27	24	100	19
EHVC25	25	29	26	100	22
EHVC27	27	31	28	100	24

■ 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 BIPLEX correspond à l'assemblage d'une prothèse vasculaire synthétique BIPLEX déjà admise au remboursement sur la ligne générique « Implants de pontage non textile » et d'une valve cardiaque biologique d'origine porcine ELAN AV33-PORCIN également admise au remboursement (n°3205197).

Il s'agit de la première demande d'inscription pour le conduit valvé BIOVALSALVA BIPLEX.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

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

■ Description

Le conduit valvé aortique BIOVALSALVA BIPLEX est composé d'une valve cardiaque biologique porcine (valve ELAN) et d'une prothèse vasculaire synthétique (conduit BIPLEX).

Ce dispositif imite la forme des sinus de Valsalva.

La prothèse vasculaire synthétique est constituée d'une couche intérieure en polyester et d'une membrane intérieure élastomère expansible.

La présence de la membrane élastomère permet l'étanchéité de la prothèse. Aucune enduction de gélatine ni de précoagulation n'est nécessaire lors de l'utilisation.

Le conduit valvé aortique BIOVALSALVA BIPLEX diffère du conduit BIOVALSALVA TRIPLEX inscrit sur la LPPR par l'absence d'une couche extérieure en ePTFE. L'absence de cette couche externe permet l'utilisation de thermocautère basse température.

■ **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 Cardiologie¹.

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 25, 09-01-2012), l'acte associé au remplacement de la valve cardiaque native et de l'aorte ascendante est référencé sous le chapitre « Remplacement de l'aorte thoracique ».

DGKA011	Remplacement de l'aorte thoracique ascendante avec remplacement de la valve aortique, sans réimplantation des artères coronaires, par thoracotomie avec CEC
---------	---

Service attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

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

Aucune donnée spécifique au dispositif BIOVALSALVA BIPLEX n'a été fournie.

Les données disponibles concernent BIOVALSALVA TRIPLEX (conduit TRIPLEX + Valve porcine ELAN) évalué par la Commission le 30 septembre 2008². Elles regroupent 3 études :

· 1 étude portant sur la valve ELAN :

L'étude de Fynn et al.³, 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 $6,91 \pm 0,87 \text{ mmHg}$.

· 2 études portant sur le conduit valvé BIOVALSALVA :

La série de cas de Lau et al.⁴ 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 $2,3 \pm 0,3 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. Dans tous les cas, les valves sont fonctionnelles sans signe de régurgitation.

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 Avis de la Commission du jj30-09-2008 relatif à BIOVALSALVA, conduit aortique valvé. HAS ; 2008. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_657485/avis-rapports?cid=c_657485

³ Flynn M. et al. The aortic Elan stentless aortic valve : excellent haemodynamics and ease of implantation. Seminars in Thoracic and Cardiovasc Surg. 2001 ;13 : 48-54

⁴ 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

La série de cas de De Paulis et al.⁵ évalue les performances de BIOVALSALVA chez 3 patients. Au suivi post-opératoire, le gradient transvalvulaire est inférieur à 10 mmHg.

Sur la base de ces études et malgré leur faible qualité méthodologique, la Commission avait recommandé l'inscription du dispositif BIOVALSALVA TRIPLEX dans les pathologies de la valve aortique et de l'aorte ascendante exposées à un risque de dissection aortique et/ou d'évolution de la valvulopathie

La Commission considère que les modifications apportées à BIOVALSALVA BIPLEX par rapport à BIOVALSALVA TRIPLEX, ne sont pas de nature à remettre en cause l'effet thérapeutique de BIOVALSALVA BIPLEX.

Aussi, la Commission accepte l'extrapolation des données portant sur BIOVALSALVA TRIPLEX en faveur de BIOVALSALVA BIPLEX.

Au vu des données disponibles la Commission estime que le rapport effet thérapeutique / effets indésirables, du conduit aortique valvé BIOVALSALVA BIPLEX est favorable à son utilisation 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.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique.

Selon les recommandations de la Société Française de Cardiologie 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 mm.

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 Bentall⁶ 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 :

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 bioprothétique 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 mécaniques⁷.

Les bioprothèses sont implantées préférentiellement chez les sujets de plus de 65 ans et ceux chez qui un traitement anticoagulant est contre-indiqué.

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 recommandée.

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

⁵ 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

⁶ Bentall H. et al. A technique for complete replacement of the ascending aorta. Thorax 1968; 23 : 338-339

⁷ 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

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 valvulaire par rapport à un autre. 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 valvulaire BIOVALSALVA BIPLEX 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 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 %.

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 aortique. 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 dissection⁸.

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 asymptomatiques⁹. 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.

Peu de données épidémiologiques sont disponibles concernant l'insuffisance aortique. Les résultats de l'étude Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease¹⁰ montrent que le profil étiologique de l'insuffisance aortique s'est modifié ces dernières années dans les pays industrialisés¹¹ : 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 valve aortique ascendante au moyen d'un conduit valvulaire synthétique grâce à la procédure de Bentall est devenue la technique de référence pour prendre en charge les anévrismes 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

⁸ 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

⁹ Lindroos M. et al. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly : an echocardiographic study of a random population sample. J Am Coll Cardiol 1993 ; 21 : 1220-1225

¹⁰ 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

¹¹ Michel PL. et al. Degenerative aortic regurgitation. Eur Heart J 1991 ; 12 : 875-882

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^{12, 13}.

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

Le conduit aortique valvé BIOVALSALVA BIPLEX 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 Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le service attendu du conduit valvé BIOVALSALVA BIPLEX 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.

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

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

Au total, la Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) du conduit valvé BIOVALSALVA BIPLEX 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 :

Jusqu'à la fin de prise en charge de BIOVALSALVA (soit le 1^{er} mai 2014)

Population cible

¹² Gott VL. et al. Aortic root replacement in 271 Marfan patients: a 24-year experience. Ann Thorac Surg. 2002 ; 73 : 438 - 443

¹³ Alexiou C. et al. Aortic root replacement in patients with Marfan's syndrome: the Southampton experience. Ann Thorac Surg. 2001 ; 72 : 1502 - 1507

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.