HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

SERVICE D'EVALUATION DES DISPOSITIFS

Evaluation d'un clip de réparation mitrale bord à bord et de son acte d'implantation

Rapport d'évaluation technologique

Ce dossier est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
Service documentation et information des publics
2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 - Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

© Haute Autorité de Santé – 2015

Table des matières

1. L'équipe 2

2. Texte court 3

3. Préambule 6

4. Présentation de la technologie 7

4.1. Pathologie concernée 7

4.2. Le dispositif 9

4.3. L'acte 11

4.4. L'encadrement 16

5. Analyse des données 18

5.1. Efficacité/Sécurité 18

5.2. Matériovigilance 34

5.3. Données à venir 36

6. Estimation de la population cible 37

7. Conclusion sur le SA et l'ASA 38

Annexe 1 – Classification de l'insuffisance mitrale 40

Annexe 2 – Etudes non retenues 41

Annexe 3 – Résumé tabulé de l'étude EVEREST II HRR 43

Références 47

Extrait de l'avis de la CNEDiMTS 50

AVIS N° 2015.0032/AC/SEAP du 1er avril 2015 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'inscription sur la Liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale de l'acte de « Pose de clip sur la valve mitrale par voie veineuse transcutanée avec ponction transseptale ». 53

1. L'équipe

Ce dossier a été réalisé par Elodie VELZENBERGER MAQUART (chef de projet, service évaluation des dispositifs, tél. : 01 55 93 38 28, e-mail : e.velzenberger@has-sante.fr).

Le travail de secrétariat a été réalisé par Fadila CHEBILI (assistante, service évaluation des dispositifs, tél. : 01 55 93 37 43, e-mail : f.chebili@has-sante.fr).

Responsables hiérarchiques :

Service évaluation des dispositifs :
- Catherine DENIS, chef de service
- Hubert GALMICHE, adjoint au chef de service

Service évaluation des actes professionnels :
- Michèle MORIN-SUROCCA, chef de service
- Denis-Jean DAVID, adjoint au chef de service

2. Texte court

Introduction et contexte

L'insuffisance mitrale est la seconde valvulopathie la plus fréquence en Europe. Il s'agit d'une affection grave engageant le pronostic vital des patients. Il est important de séparer :

- l'insuffisance mitrale primaire engendrée par une atteinte organique des valvules de la valve mitrale. Le défaut valvulaire est la cause principale aboutissant dans un second temps à une dysfonction ventriculaire gauche. Le traitement de référence de cette atteinte est la chirurgie de réparation valvulaire.
- L'insuffisance mitrale secondaire (fonctionnelle) engendrée par une dysfonction ventriculaire gauche induisant un remodelage du ventricule avec atteinte secondaire de la fonction valvulaire. Le traitement de référence de cette étiologie reste la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, les résultats de la chirurgie étant discutés.

Une étude contrôlée randomisée nommée EVEREST II visant à comparer le dispositif MITRACLIP à la chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire conventionnelle chez des patients éligibles à la chirurgie et ayant une atteinte mitrale dégénérative (primaire) ou fonctionnelle (secondaire) a montré la faisabilité d'implantation du dispositif MITRACLIP, accompagnée de l'amélioration de la symptomatologie des patients avec un taux de complications acceptable. Néanmoins cette étude montre que ceci est réalisé au détriment de la réduction de l'insuffisance mitrale au cours du temps contrairement à la chirurgie et de la récurrence des gestes chirurgicaux pour cause de dysfonction valvulaire mitrale. Cette étude démontre que la technique MITRACLIP ne doit pas s'adresser à des patients tout venant mais uniquement pour des patients sélectionnés. Ainsi, de nombreuses études ont été menées chez des patients ayant un haut risque chirurgical ou une contre-indication à la chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire mitral.

La Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDiMTS) a reçu un dossier de demande d'inscription sur la Liste des produits et prestations remboursables (LPPR) pour le clip de réparation mitrale bord à bord, MITRACLIP. Son acte d'implantation n'étant ni évalué, ni tarifé, une évaluation conjointe du dispositif médical et de son acte a été réalisée.

Ce travail s'intègre dans une démarche particulière liée au fort potentiel d'amélioration de la prise en charge des patients atteints d'insuffisance mitrale. Pour ces technologies, l'ambition de la Haute Autorité de Santé (HAS) est de réduire, autant que possible, les délais d'évaluation tout en évitant :

- un accès trop précoce à une technique insuffisamment évaluée, avec comme conséquence possible un risque sanitaire et/ou financier excessifs ;
- un retard de mise à disposition du système de soins lorsque celles-ci sont porteuses de progrès.

Champ de l'évaluation

L'évaluation porte sur le dispositif MITRACLIP de Abbott Vascular et l'acte d'implantation y afférant.

Méthode de travail

La méthode générale adoptée par la HAS est fondée sur l'analyse critique des données de la littérature, des données déposées par le fabricant, des recommandations de pratique cliniques et des évaluations technologiques.

Analyse des données

Données cliniques

On dispose de 10 études dont l'étude EVEREST II HRR (*High Risk Registry*) et 9 études de cohortes non comparatives réalisées chez des patients à haut risque chirurgical ou ayant une contre-indication à la chirurgie (soit près de 1800 patients).

Dans la prise en charge de patients à haut risque chirurgical ou inopérables (Euroscore logistique moyen compris entre 12 et 41%, score STS compris entre 10 et 24%) ayant une insuffisance mitrale, plusieurs études observationnelles non comparatives mettent en évidence la faisabilité de la technique sans complication majeure, procédurale ou à court terme. Le taux de mortalité observé à 1 an de suivi était compris entre 10 et 24%. Ces études rapportent des améliorations de l'insuffisance mitrale, du statut fonctionnel et de la qualité de vie des patients à court et moyen terme mais avec persistance d'une régurgitation résiduelle pour 30% des patients pouvant aboutir à une ré-hospitalisation voire à une réintervention. Les études sont le reflet des implantations en vie réelle avec des implantations du dispositif MITRACLIP pour des patients ayant principalement une insuffisance mitrale symptomatique d'origine fonctionnelle avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche comprise entre 35 et 45%.

Il existe de nombreuses données manquantes pouvant surestimer l'effet du traitement. Les patients implantés ont des étiologies multiples d'insuffisance mitrale avec des caractéristiques basales hétérogènes et des stratégies thérapeutiques qui ne sont pas identiques. Le contrôle des traitements médicaux pris en parallèle pouvant avoir un retentissement sur la pathologie mitrale ou l'insuffisance cardiaque n'est pas renseigné. Les complications à 1 an de suivi ne sont pas systématiquement décrites dans les études.

Le faisceau de preuve est limité à des effectifs restreints et des durées de suivi courtes. L'efficacité ne peut être appréciée par type d'insuffisance mitrale et la notion de haut risque chirurgical est variable selon les études (mais l'implication d'une équipe multidisciplinaire pour la sélection des patients est systématique). Il existe une courbe d'apprentissage de la technique mais sans qu'elle ne soit prise en compte dans les études. Au total, aucune donnée comparative de qualité n'est disponible dans les indications revendiquées pour la demande de remboursement.

Recommandations de pratique clinique

Les conclusions des recommandations américaines et européennes pour la prise en charge des valvulopathies et de l'insuffisance cardiaque sont consensuelles sur l'intérêt du dispositif MITRACLIP pour la prise en charge de patients avec une insuffisance mitrale primaire symptomatique à haut risque chirurgical et une espérance de vie raisonnable. Ces recommandations insistent sur la nécessité de bien sélectionner les patients en analysant précisément l'anatomie de la valve mitrale qui doit être compatible avec l'implantation du dispositif MITRACLIP. Quant à la prise en charge de l'insuffisance mitrale secondaire, les recommandations sont plus contrastées. Le bénéfice du dispositif reste incertain au regard des études cliniques disponibles qui portent sur de petites cohortes. Les recommandations européennes encouragent la réalisation d'essais comparatifs, randomisés de plus grande ampleur.

Evaluations technologiques

Cinq évaluations technologiques sont disponibles : NICE (Royaume-Uni, 2009), Ludwig Boltzmann Institut (Autriche, 2012), National Health Committee (Nouvelle-Zélande, 2013), FDA (Etats-Unis, 2013) et Medical Services Advisory Committee (Australie, 2014). Ces évaluations technologiques se fondent toutes sur les mêmes données cliniques mais les conclusions des agences divergent. Parmi les 5 évaluations authentifiées :

- 3 ne recommandent pas la prise en charge du dispositif MITRACLIP au motif de l'incertitude du bénéfice clinique et de la sécurité de la technique ainsi que de son coût (LBI - Autriche, NHC - Nouvelle-Zélande, MSAC - Australie) ;

- 2 agences recommandent la prise en charge du dispositif MITRACLIP mais avec des indications différentes. Le NICE propose la prise en charge de la technique pour des patients ayant une insuffisance mitrale (quelle que soit son étiologie) éligibles à la chirurgie de remplacement ou de réparation de la valve mitrale. La FDA, quant à elle, recommande de limiter la prise en charge aux seuls patients ayant une insuffisance mitrale d'origine dégénérative ayant un risque chirurgical prohibitif.

Conclusion

En l'état actuel des connaissances, la HAS recommande de limiter les implantations du dispositif MITRACLIP aux patients avec insuffisance mitrale sévère, d'origine dégénérative, symptomatique malgré une prise en charge médicale optimale, non éligibles à la chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire et répondant aux critères échocardiographiques d'éligibilité. La HAS insiste sur la validation des critères et de la contre-indication chirurgicale par une équipe multidisciplinaire *ad hoc* réunissant *a minima* un cardiologue interventionnel, un cardiologue clinicien, un échocardiographiste, un chirurgien cardio-vasculaire et thoracique et un anesthésiste-réanimateur. L'obtention de l'avis d'un gériatre est fortement recommandée. Seuls les patients ayant une espérance de vie supérieure à un an doivent bénéficier de la procédure.

Dans cette indication, la HAS considère qu'il n'existe aucune alternative et que le besoin n'est pas couvert. Dans cette indication l'amélioration de la prise en charge est importante par rapport à l'absence d'alternative. La population rejointe dans cette situation clinique est estimée à 1 350 patients par an en France. Dans les autres indications (insuffisance mitrale d'origine fonctionnelle ou mixte) et/ou pour des risques opératoires moins élevés, la place du clip de réparation mitrale bord à bord MITRACLIP dans la stratégie thérapeutique reste indéterminée. Cette place reste à évaluer avec des essais le comparant aux traitements de référence. La prise en charge de l'insuffisance mitrale fonctionnelle est en cours de recherche clinique dans plusieurs essais nationaux et internationaux et la HAS encourage l'inclusion des patients dans ces études.

Compte tenu de la difficulté de la technique d'implantation d'un clip de réparation mitrale bord à bord, de la courbe d'apprentissage qui en résulte et de la stricte sélection des patients, la HAS recommande que l'implantation de MITRACLIP soit encadrée, conformément à l'article L 1151-1 du Code de la santé publique.

Enfin, la HAS recommande que soit mis en place un registre réalisé avec la participation des professionnels de santé concernés visant à documenter *a minima* chez tous les patients implantés en France : les décès, les réinterventions pour cause de dysfonction valvulaire mitrale, les fuites mitrales de stade 3+/4+ et l'évolution de l'insuffisance cardiaque. Le suivi devrait être réalisé à 1 mois de suivi, 1 an puis une fois par an pendant 3 ans Les caractéristiques des patients à l'inclusion devront être renseignées (type et gravité d'insuffisance mitrale, classification NYHA, comorbidités…).

3. Préambule

Parmi les missions qui lui sont confiées, la HAS procède à l'évaluation du Service attendu (SA) des produits de santé (articles L. 165-1 et R. 165-2 du Code de la sécurité sociale) et des actes professionnels (articles L. 162-1-7 et R. 165-52-1 du Code de la sécurité sociale). Elle émet un avis sur les conditions de prise en charge des produits et de la réalisation des actes professionnels. L'évaluation du SA d'un produit de santé et d'un acte prend en compte l'intérêt diagnostique ou thérapeutique et l'intérêt de santé publique. Dans l'appréciation de l'intérêt diagnostique ou thérapeutique, sont considérées l'efficacité, la sécurité et la place du produit et/ou de l'acte dans la stratégie diagnostique ou thérapeutique. L'intérêt de santé publique est évalué en termes d'impact sur la santé de la population (mortalité, morbidité, qualité de vie, besoin thérapeutique non couvert eu égard à la gravité de la pathologie), d'impact sur le système de soins et d'impact sur le programme et la politique de santé publique.

La HAS émet un avis quant au SA des produits et prestations de santé et des actes médicaux. Cet avis relève de la compétence de :

- la CNEDiMTS, chargée entre autres d'évaluer le SA des dispositifs médicaux pour lesquels une demande d'inscription sur la LPPR est réalisée. L'avis de la CNEDiMTS est transmis au Comité économique des produits de santé (CEPS). La décision de prise en charge revient *in fine* au ministre.
- la HAS, chargée d'évaluer le SA des actes professionnels. L'avis de la HAS est transmis à l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (Uncam) qui prend la décision d'inscrire, de modifier les conditions d'inscription ou de radier les actes.

La présente évaluation concerne l'implantation d'un clip de réparation mitrale bord à bord. L'acte correspondant est évalué en vue de sa prise en charge par l'assurance maladie, ainsi que le dispositif ayant fait l'objet d'une demande d'inscription (MITRACLIP, Abbott France SAS).

Ce travail s'intègre dans une démarche particulière liée au caractère innovant de ce dispositif, compte tenu du fort potentiel d'amélioration de la prise en charge des patients. Pour les technologies innovantes, l'ambition de la HAS est de réduire, autant que possible, les délais d'évaluation tout en évitant :

- un accès trop précoce à des techniques insuffisamment évaluées, avec comme conséquence possible un risque sanitaire et/ou financier excessifs ;
- un retard de mise à disposition du système de soins lorsque celles-ci sont porteuses de progrès.

4. Présentation de la technologie

4.1. Pathologie concernée

4.1.1. L'insuffisance mitrale

L'insuffisance mitrale est la seconde valvulopathie la plus fréquente en Europe chez les patients adressés en milieu hospitalier. Cette dysfonction de la valve mitrale entraîne un défaut de coaptation des deux feuillets de la valve mitrale conduisant à un reflux de sang depuis le ventricule gauche vers l'oreillette gauche durant la systole ventriculaire. Deux principaux mécanismes permettent de décrire l'insuffisance mitrale. Dans les rares cas où ces deux mécanismes coexistent, l'un d'eux est prédominant.

L'insuffisance mitrale primaire (anciennement appelée organique) regroupe l'ensemble des lésions anatomiques primitives affectant un ou plusieurs composants de l'appareil valvulaire et/ou sous-valvulaire (anneau mitral, valve antérieure, valve postérieure, cordages et muscles papillaires). Compte tenu de l'augmentation de l'espérance de vie et du déclin de l'étiologie rhumatismale, le profil étiologique de l'insuffisance mitrale primaire a profondément changé depuis ces dernières décennies avec la prédominance de l'insuffisance mitrale dégénérative dont il existe deux principales formes :

- la maladie de Barlow où les valves sont épaissies avec élongation des cordages pouvant se compliquer de rupture.
- Les dégénérescences fibro-élastiques du patient âgé où les valves sont à peine déformées, pellucides et où les ruptures de cordages sont habituelles dues à une fibrose.

Ces lésions primaires aboutissent à un remodelage du ventricule gauche entraînant sa dilatation secondaire (1).

L'insuffisance mitrale secondaire (anciennement appelée fonctionnelle) est fréquemment rapportée chez des patients ayant un remodelage du ventricule gauche induit par une cardiomyopathie idiopathique ou une coronaropathie. Elle est caractérisée soit par la distension de l'anneau mitral, soit par la modification de la géométrie du ventricule gauche et l'altération de sa contractilité. Tous ces mécanismes sont souvent intriqués. Par conséquent, la coaptation de la valve mitrale sera incomplète par la traction exercée de l'appareil sous-valvulaire sur une valve anatomiquement normale (1).

Au total, la dilatation du ventricule gauche est la conséquence de l'insuffisance mitrale primaire et elle en est la cause principale dans l'insuffisance mitrale secondaire.

L'*Annexe 1* reprend les différentes classifications pour caractériser l'insuffisance mitrale.

4.1.2. Gravité de la pathologie

Dans le cas des patients ayant une insuffisance mitrale chronique primaire asymptomatique, il est estimé à 5 ans de suivi un taux de décès toutes causes confondues de 22% ± 3, un taux de décès d'origine cardiaque de 14% ± 3 et un taux d'évènements cardiaque (associant les décès d'origine cardiaque, l'insuffisance cardiaque ou l'apparition d'une fibrillation auriculaire) de 33% ± 3. En plus de l'apparition des symptômes, l'âge, la fibrillation auriculaire, la sévérité de la régurgitation mitrale, l'hypertension pulmonaire, la dilatation de l'oreillette gauche, la fonction systolique ventriculaire gauche et la fonction d'éjection ventriculaire gauche altérée sont des facteurs de mauvais pronostic (1).

La sévérité de la dysfonction ventriculaire gauche et la présence d'une coronaropathie sévère sont des déterminants majeurs du pronostic vital. L'association d'une insuffisance mitrale secondaire

aggrave le pronostic vital de la cardiopathie (1). Chez des patients ayant une insuffisance mitrale ischémique, les taux de décès toutes causes confondues et de mortalité cardiaque étaient respectivement de 62% ± 5 et 50 % ± 6 à 5 ans de suivi.

4.1.3. Données épidémiologiques

Après ajustement sur la population adulte américaine, les données épidémiologiques mettent en évidence une fréquence d'insuffisance mitrale de 1,7% ($IC_{95\%}$ [1,5% - 1,9%]) avec une fréquence plus élevée chez les patients de plus de 65 ans (2) :

	18 – 44 ans	45 – 54 ans	55 – 64 ans	65 – 74 ans	≥ 75 ans
Insuffisance mitrale % - $IC_{95\%}$	0,5% [0,3% - 0,8%]	0,1% [0 – 0,8%]	1% [0,5 – 1,8%]	6,4% [5,7% - 7,3%]	9,3% [8,1% - 10,9%]

L'enquête épidémiologique européenne Euro Heart Survey, rapporte que parmi les patients atteints de valvulopathies, 24,8% ont une insuffisance mitrale. Cette enquête confirme que le profil étiologique de l'insuffisance mitrale s'est modifié au cours des dernières décennies. Les atteintes dégénératives sont actuellement les plus fréquentes alors que l'origine rhumatismale est en déclin. La cause la plus fréquente d'insuffisance mitrale était dégénérative (61,3%), rhumatismale (14,2%), ischémique (7,3%), congénitale (4,8%), secondaire à une endocardite (3,5%), inflammatoire (0,8%), les autres causes représentant 8,1% des cas (3).

4.1.4. Stratégie thérapeutique

Selon le type d'insuffisance mitrale, la stratégie thérapeutique est variable.

Insuffisance mitrale primaire

Aucun traitement médicamenteux ne permet de traiter l'insuffisance mitrale primaire. Les traitements médicamenteux ont pour but de contrôler la charge volumétrique du ventricule gauche et de soulager les symptômes liés à l'insuffisance mitrale.

La chirurgie en urgence est indiquée chez les patients ayant une insuffisance mitrale primaire aiguë sévère.

Pour les patients ayant une insuffisance mitrale primaire sévère chronique, la décision d'une chirurgie de remplacement valvulaire ou de réparation valvulaire dépend de l'anatomie de la valve mitrale, de l'expertise chirurgicale disponible et de l'état clinique du patient. La chirurgie est indiquée pour des patients symptomatiques, dès lors qu'aucune contre-indication à la chirurgie n'existe. La prise en charge chirurgicale de patients asymptomatiques dépend notamment de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, du volume télésystolique du ventricule gauche et de la présence d'une fibrillation auriculaire. Autant que possible, il est recommandé de privilégier la réparation valvulaire mitrale au remplacement compte tenu de l'obtention de meilleurs résultats postopératoires en termes d'amélioration de la survie, de la fonction ventriculaire gauche et de la diminution des évènements secondaires. Pour les patients non-éligibles à une chirurgie conventionnelle à cause d'un risque opératoire trop élevé ou de l'existence de multiples comorbidités, il n'existe pas d'alternative (1, 4).

Insuffisance mitrale secondaire

L'insuffisance mitrale secondaire est liée à une dysfonction ventriculaire gauche dont le traitement de première intention est le traitement médicamenteux de l'insuffisance cardiaque. Dans le cas

d'une insuffisance cardiaque persistante malgré un traitement médical optimal bien conduit, la resynchronisation cardiaque peut être associée.

Le bénéfice de la chirurgie valvulaire mitrale (remplacement ou plastie) est moins évident dans la prise en charge de l'insuffisance mitrale secondaire que dans la prise en charge de l'insuffisance mitrale primaire avec une surmortalité opératoire et un pronostic à long terme moins favorable compte tenu de l'existence de comorbidités sévères, de l'âge avancé des patients ou du facteur pronostic de la dysfonction ventriculaire gauche. A ce titre, les recommandations européennes envisagent la chirurgie de la valve mitrale dans le cadre d'une insuffisance mitrale secondaire d'origine ischémique en tant que procédure combinée à la revascularisation myocardique par pontage coronarien. Selon ces mêmes recommandations, la chirurgie isolée de la valve mitrale ne peut être envisagée que pour des patients ayant une insuffisance mitrale sévère, symptomatique réfractaire au traitement médical bien mené, ayant peu de comorbidités associées et pour lesquels la revascularisation ne constitue pas une indication (1).

4.2. Le dispositif

4.2.1. Description

Le système MITRACLIP est composé d'un cathéter guide orientable avec un dilatateur et d'un système de mise en place associant le clip, un manchon orientable et un cathéter de largage. Le clip est disponible en une taille et les dimensions du système sont reprises dans le tableau suivant :

Diamètre de la tige proximale du cathéter guide orientable	24 F
Diamètre de l'extrémité distale du cathéter guide orientable	23 F
Diamètre de franchissement septal du cathéter guide orientable	22 F
Longueur de travail utile du cathéter guide orientable	800 mm
Longueur de travail du dilatateur	1200 mm
Longueur de travail du manchon orientable	1095 mm

© Abbott Vascular

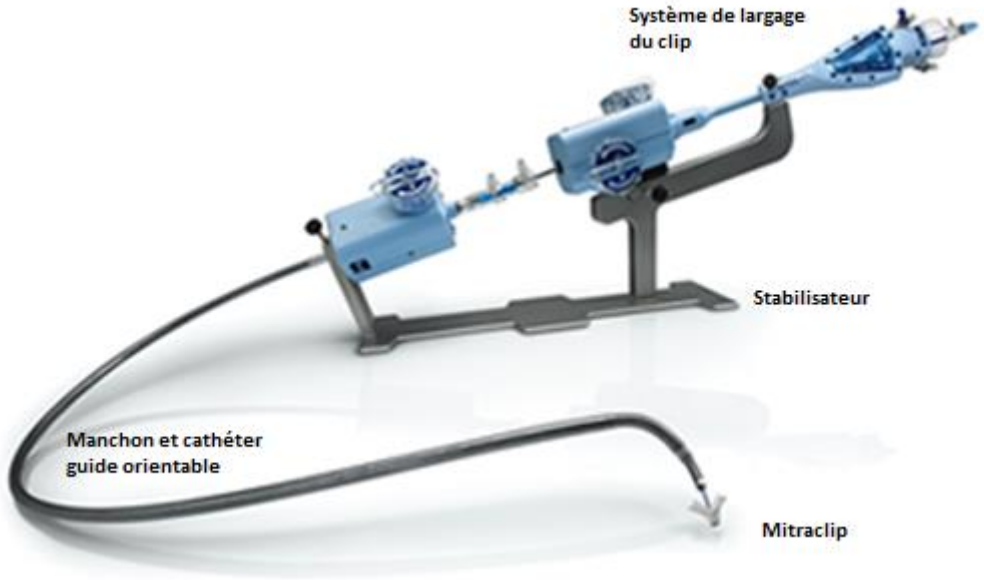
Le clip MITRACLIP est composé d'un alliage de chrome-cobalt et possède deux branches. L'ensemble du clip est recouvert de tissu polyester. Les branches du clip peuvent être ajustées dans toutes les positions et le clip ouvert et fermé puis verrouillé et déverrouillé de façon répétée.

Le système MITRACLIP est fourni de façon unitaire et stérile dans des sachets scellés. Les parties du dispositif destinées à être en contact direct ou indirect avec du sang circulant sont apyrogènes.

Plusieurs accessoires sont également fournis avec le système MITRACLIP :

- un stabilisateur, fourni non stérile et devant être stérilisé par vapeur d'eau avant utilisation ;
- des tapis en caoutchouc de silicone, stériles et à usage unique ;
- des dispositifs de fixation stériles permettant d'assembler le stabilisateur stérilisé et le système MITRACLIP par vissage ;
- des supports en plexiglas et un support élévateur, fournis non stériles destinés à être recouverts d'un champ stérile.

L'image ci-après représente les principaux composants du système MITRACLIP :



© Abbott Vascular

Le dispositif MITRACLIP est compatible avec l'imagerie par résonance magnétique (IRM) dans les conditions suivantes :

- champ magnétique statique maximal de 3 Teslas ;
- gradient spatial maximal en champ statique de 2 500 gauss/cm ;
- débit d'absorption spécifique (DAS) de 3,0 W/kg en moyenne sur le corps entier, pendant 15 minutes de balayage.

4.2.2. Mécanisme d'action

Le dispositif MITRACLIP assure la préhension et la coaptation des valvules de la valve mitrale afin d'obtenir un rapprochement fixe des valvules tout au long du cycle cardiaque. L'objectif est de diminuer les fuites mitrales.

Cette technique est une reproduction percutanée de la technique d'Alfieri qui visait à suturer bord à bord les feuillets valvulaires de la valve mitrale pour former un double orifice afin de réduire l'importance de la régurgitation. L'image ci-contre illustre la plastie mitrale selon la méthode de suture bord à bord d'Alfieri[1].

4.2.3. Indications revendiquées

Les indications revendiquées sont les suivantes :

- traitement de l'insuffisance mitrale dégénérative ou mixte (fonctionnelle et dégénérative) chez les patients non éligibles à la chirurgie ou à haut risque chirurgical et présentant une insuffisance mitrale modérée (3+) ou sévère (4+).
- Traitement de l'insuffisance mitrale fonctionnelle chez les patients non éligibles à la chirurgie ou à haut risque chirurgical et présentant une insuffisance mitrale modérée (3+) ou sévère (4+) et une fraction d'éjection > 40% et n'ayant pas été hospitalisés pour insuffisance cardiaque dans les 12 mois précédents.

Les indications revendiquées ne recouvrent pas les critères d'inclusion de l'étude MITRA-FR, Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) mis en place en 2013 visant à montrer

[1] « Extrait de : S. Chavaud. Plasties mitrales : techniques chirurgicales. EMC – Techniques chirurgicales - Thorax 2012;42(532):1- 13 [doi: 10.1016/S1241-8224(12)58114-4]. Copyright © 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés »

l'intérêt de MITRACLIP par rapport à la stratégie conventionnelle dans la prise en charge de l'insuffisance mitrale secondaire sévère. Les critères d'inclusion de cette étude étaient les suivants :

- insuffisance mitrale sévère de type secondaire (Carpentier type III restrictif – *Annexe 1*) et caractérisée avant implantation par :
  - un volume de régurgitation supérieur à 30 mL/batt ;
  - une surface de l'orifice régurgitant supérieure à 20 mm² ;
- patients avec classe fonctionnelle NYHA de II à IV ;
- fraction d'éjection ventriculaire gauche comprise entre 15 et 40% ;
- patient ayant présenté au moins une hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans les 12 mois qui précèdent ;
- patient bénéficiant d'un traitement médical optimisé ;
- patient jugé non éligible à un geste correcteur sur la valve par abord chirurgical à l'issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée dite « heart team » comprenant au moins un chirurgien cardio-thoracique, un cardiologue interventionnel, un cardiologue échocardiographiste et un anesthésiste-réanimateur.

4.2.4. Contre-indications

Le marquage CE du dispositif ne fait état d'aucune contre-indication à la pose du dispositif MITRACLIP.

Néanmoins, selon Abbott Vascular, certaines conditions ne permettent pas l'implantation d'un dispositif MITRACLIP :

- une infection récente ou active ;
- une contre-indication à la ponction transseptale ;
- une anatomie valvulaire non compatible avec la mise en place du dispositif.

4.2.5. Aspects réglementaires

MITRACLIP est un dispositif médical implantable (DMI) de classe III ayant été évalué par l'organisme notifié DEKRA (n°0344), Pays-Bas.

4.3. L'acte

4.3.1. Sélection des patients

Il s'agit d'un acte programmé qui n'est pas réalisé dans l'urgence. Une discussion multidisciplinaire doit avoir systématiquement lieu pour évaluer l'éligibilité du patient à la technique suite à la réalisation d'une échocardiographie pour déterminer d'une part les caractéristiques anatomiques du patient et d'autre part l'adéquation de la dimension de la valve pour l'implantation du clip.

Selon Abbott Vascular, les critères anatomiques favorables à l'implantation d'un MITRACLIP sont les suivants :

- une surface de la valve mitrale ≥ 4 cm² ;
- un feuillet de longueur ≥ 7 mm ;
- pour les insuffisances d'origine dégénérative, une taille de prolapsus de 8 mm de haut et de 15 mm de large au maximum.

Cependant, une valve mitrale rhumatismale, myxomateuse, une maladie de Barlow, une endocardite ou la présence de calcifications sur les feuillets de la valve sont des critères anatomiques d'exclusion à l'implantation d'un MITRACLIP.

Par ailleurs, la discussion multidisciplinaire doit impliquer *a minima* : un cardiologue non interventionnel, un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et un anesthésiste. Des spécialistes cliniques du laboratoire Abbott Vascular sont également impliqués dans la sélection des patients afin de s'assurer que l'anatomie de la valve soit compatible avec la mise en place du clip.

Enfin, il s'agit d'un acte qui ne peut pas être réalisé chez l'enfant, l'indication de MITRACLIP ne concerne que les patients adultes âgées de 18 ans et plus.

4.3.2. Examens préopératoires

Avant l'intervention, les patients doivent bénéficier des examens suivants :

- une échographie transœsophagienne (ETO) ;
- un scanner ;
- un bilan biologique standard ;
- un test de temps de coagulation activée (TCA) ;
- une consultation spécialisée d'anesthésie.

A ces examens, devrait également s'ajouter un bilan bactériologique.

4.3.3. Description du plateau technique

Selon Abbott Vascular, les prérequis indispensables à l'implantation du dispositif MITRACLIP sont les suivants :

- centre médicochirurgical regroupant sur le même site et le même bâtiment les plateaux techniques de cardiologie interventionnelle et de chirurgie cardiaque, dans le cas où une conversion chirurgicale en urgence serait nécessaire ;
- salle de cathétérisme avec ambiance conforme à celle d'un bloc opératoire en termes d'asepsie. La réalisation de l'acte d'implantation en salle hybride est également possible ;
- nécessité d'une définition optimale d'images radiographiques pour la réalisation des procédures de cathétérisme et de contrôle radiologique ;
- possibilité de réalisation d'une circulation extracorporelle ;
- en fonction de l'existence ou non de complications, les patients sont orientés en unité de surveillance continue, en unité de soins intensifs cardiologiques (USIC) ou en réanimation.

L'acte d'implantation du dispositif MITRACLIP est réalisé sous guidage ETO en continu. Selon l'industriel, la fusion d'image avec le scanner permettrait de raccourcir le temps opératoire.

4.3.4. Composition de l'équipe médicale en salle

Selon le fabricant, l'acte de pose du clip peut être réalisé indifféremment par un cardiologue interventionnel ou un chirurgien cardiaque. En salle, l'équipe pluridisciplinaire doit réunir *a minima* un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque, un échocardiographiste et un anesthésiste.

La présence d'un chirurgien cardiaque permet de s'assurer de la prise en charge des potentielles complications liées à la pose du clip et, le cas échéant, de la conversion chirurgicale cardiaque en urgence.

Le cardiologue interventionnel s'occupe plus particulièrement de la réalisation de la ponction transseptale.

L'échocardiographiste se charge du guidage ETO en continu pour permettre à l'opérateur de suivre la progression et la pose du dispositif MITRACLIP.

L'anesthésiste gère l'anesthésie générale, maintient les paramètres hémodynamiques du patient et gère le traitement anticoagulant de façon à obtenir un TCA compris entre 250 et 300 secondes durant la procédure.

Est également présente en salle l'équipe soignante habituellement impliquée lors de procédures cardiaques interventionnelles.

Enfin, le demandeur précise qu'en France, deux spécialistes cliniques de chez Abbott Vascular accompagnent chaque procédure, à savoir pour le suivi de l'échocardiographiste d'une part et pour le suivi de l'opérateur d'autre part. Cet accompagnement est réalisé pour les 50 premières procédures.

4.3.5. Formation des opérateurs

Pour prétendre à l'implantation du clip MITRACLIP, les opérateurs et les échocardiographistes doivent suivre la formation théorique et pratique de 1,5 jour dispensée par le fabricant. L'objectif est de permettre l'acquisition des connaissances nécessaires en définissant les critères de succès de la procédure et d'apporter une attention particulière sur la qualité de l'imagerie requise pour la sélection des patients ainsi que durant l'intervention.

A l'issue de la formation, le centre implanteur doit réaliser 5 procédures durant la première semaine. Si toutefois au cours des 60 premiers jours le centre n'a pas posé de clip, une nouvelle formation est dispensée.

4.3.6. Description

4.3.6.1. Acte CCAM

Aucun acte global concernant l'implantation d'un clip de réparation mitrale n'est inscrit à la CCAM.

La proposition de libellé de l'acte est « pose de clip sur la valve mitrale par voie veineuse transcutanée avec ponction transseptale ».

Concernant le repositionnement de l'implant, celui-ci est possible tant que le clip n'a pas été largué. Une fois largué, le repositionnement n'est pas réalisable. Ainsi, proposer un acte spécifique de repositionnement de l'implant n'est pas nécessaire.

Enfin, aucun acte d'explantation n'est à envisager pour le dispositif MITRACLIP.

4.3.6.2. Acte d'implantation

L'acte de pose du dispositif MITRACLIP est réalisé sous anesthésie générale pour permettre un guidage par ETO. L'intervention ne nécessite pas la mise en place d'une circulation extracorporelle et est réalisée à cœur battant. Le patient est préparé pour une procédure de cathétérisme interventionnel.

Dans un premier temps, le support stérile du système est mis en place au niveau de la jambe droite du patient. Un accès à l'oreillette droite est créé par ponction veineuse fémorale et la ponction transseptale est réalisée sous ETO. Le traitement anticoagulant est administré au patient selon les modalités décrites au paragraphe *4.3.6.4 Médication périopératoire*. Après avoir placé un guide rigide dans l'oreillette gauche, l'extrémité du dilatateur du cathéter porteur est poussée à travers le septum interauriculaire. Le guidage est réalisé sous ETO et sous fluoroscopie accompagné d'une surveillance de la pression artérielle.

Le système de mise en place du dispositif MITRACLIP est inséré dans le guide et son positionnement est ajusté sous contrôle ETO. Les deux feuillets mitraux sont alors saisis par le dispositif MITRACLIP et la vérification est réalisée sous imagerie afin d'observer :

- le double orifice valvulaire mitral sans sténose significative ;
- l'immobilisation des deux feuillets de la valve mitrale ;
- la coaptation de la valve ;
- la diminution de la régurgitation mitrale.

Tant que le dispositif n'a pas été largué, il est possible de le repositionner. Lorsque son positionnement est jugé adéquat, le clip est verrouillé puis largué et le système de mise en place ainsi que le guide sont retirés. En fonction du degré de régurgitation mitrale résiduelle suite à la pose du premier clip, l'implantation d'autres clips peut être envisagée. Sur les 15 000 patients ayant bénéficié de cette intervention, le nombre moyen de clip implanté par patient était de 1,6. Dans de rares cas, plus de deux clips ont été implantés, le maximum connu étant de 7. Entre 20 et 25% des patients nécessiteraient la pose d'un deuxième clip.

Selon le fabricant, la durée totale de la procédure est comprise entre 60 et 120 minutes. Les temps nécessaires pour chacune des étapes sont les suivants :

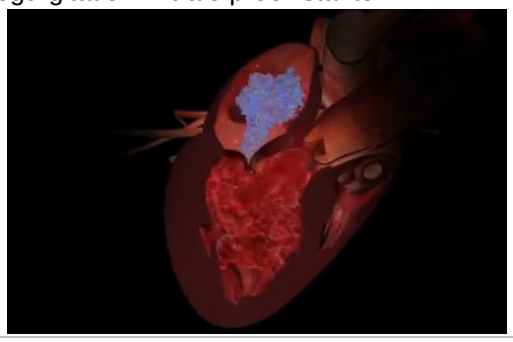
- installation du patient et intubation 30 minutes
- ponction transseptale 15 minutes
- préparation du clip 15 minutes
- positionnement du clip 15 à 20 minutes
- préhension des feuillets 10 à 20 minutes
- vérification du clip 10 minutes
- retrait du système 10 minutes

Les éléments contextuels décrits dans le protocole du PHRC MITRA-FR rapportent les durées suivantes (expériences européenne et française) :

- durée totale de l'anesthésie générale 120 à 180 minutes
- durée de la procédure de cathétérisme 78 à 105 minutes

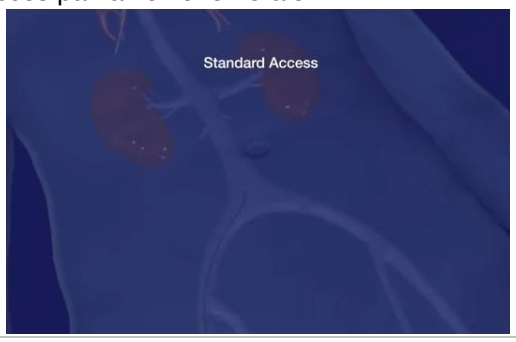
L'acte d'implantation et le mode de fonctionnement du dispositif MITRACLIP peuvent être résumés de la façon suivante :

1- Régurgitation mitrale préexistante



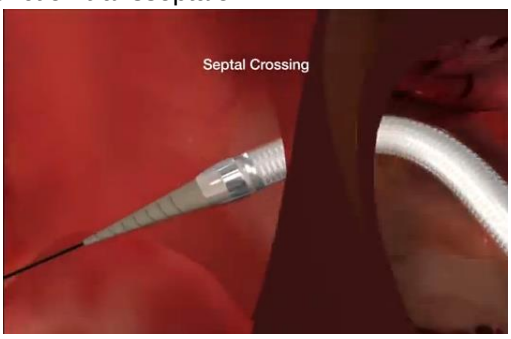
© Abbott Vascular

2- Accès par la veine fémorale



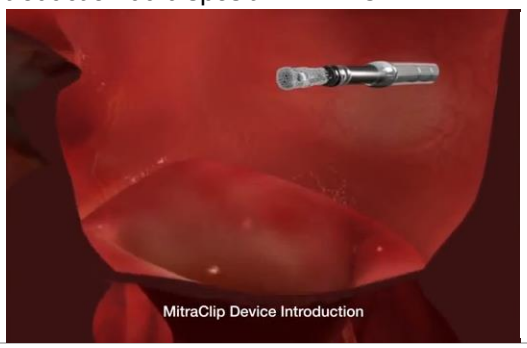
© Abbott Vascular

3- Ponction transseptale



© Abbott Vascular

4- Introduction du dispositif MITRACLIP



© Abbott Vascular

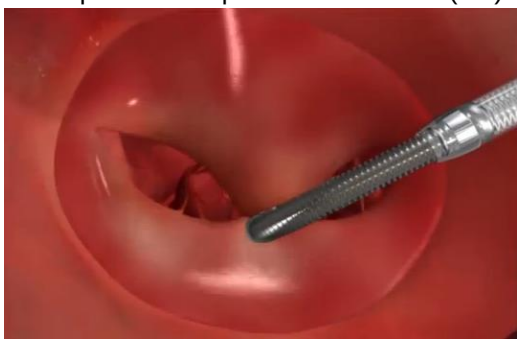
5- Positionnement du dispositif MITRACLIP en regard de la valve mitrale

© Abbott Vascular

6- Mise en place du dispositif MITRACLIP et préhension des feuillets (1/2)

© Abbott Vascular

7- Mise en place du dispositif MITRACLIP (2/2)

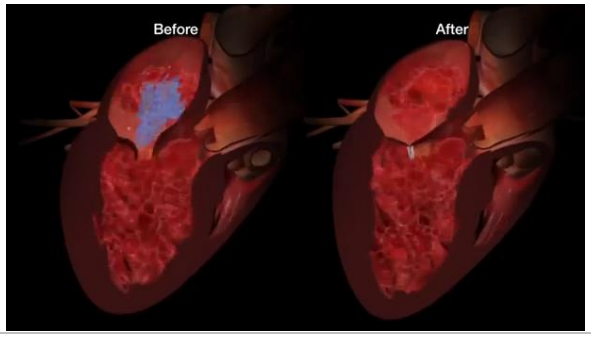


© Abbott Vascular

8- Largage du dispositif MITRACLIP

© Abbott Vascular

9 – Représentation schématique de la régurgitation mitrale préexistante et après la pose du dispositif MITRACLIP



© Abbott Vascular

4.3.6.3. Modalité de suivi du patient

En termes de modalités de suivi postopératoire, le patient est extubé sur table, à l'exception de quelques cas, et il est orienté en USIC ou en unité de réanimation pour une durée habituelle de 24 heures. Dans quelques cas, l'extubation peut être différée de quelques heures à 24 heures. Le patient est ensuite orienté dans le service d'hospitalisation initial.

La prise en charge repose sur une hospitalisation complète. Selon les études publiées sur les patients à haut risque chirurgical, la durée moyenne du séjour hospitalier est comprise entre 4,5 et 9 jours. Selon les données préliminaires de l'expérience française, la durée moyenne de séjour est comprise entre 3 et 5 jours.

Suite au séjour hospitalier, certains patients peuvent être orientés en établissement de soins de suite et de réadaptation.

Les patients doivent pouvoir bénéficier d'un suivi clinique et échocardiographique à la sortie de l'hôpital, à 1 mois, 6 mois et 12 mois.

4.3.6.4. Médication périopératoire

Avant la procédure, une antibioprophylaxie de l'endocardite infectieuse se conformant aux recommandations de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (5) et un traitement anticoagulant (selon le protocole du centre implanteur) doivent être mis en place.

Il est précisé dans la notice d'utilisation qu'un traitement anticoagulant à court terme peut être nécessaire après la réparation mitrale avec le dispositif MITRACLIP. La spécialité pharmaceutique, la posologie et la durée du traitement sont laissées à la discrétion de l'équipe médicale conformément au protocole local.

4.4. L'encadrement

L'acte de pose du dispositif MITRACLIP ne peut être réalisé que dans un établissement titulaire d'une autorisation de chirurgie cardiaque et d'une autorisation de cardiologie interventionnelle sous imagerie médicale par voie endovasculaire.

Le dossier de demande d'évaluation de l'acte « pose de clip sur la valve mitrale par voie veineuse transcutanée avec ponction transseptale » déposé auprès de la HAS au titre de l'année 2012 par le Groupe Athérome Coronaire et Cardiologie Interventionnelle (GACI) de la Société Française de Cardiologie (SFC) stipule que les centres pouvant réaliser l'acte en France est estimé à environ 35. Il s'agit des centres ayant une activité de chirurgie cardiaque et possédant une expérience de la ponction transseptale.

Au total, à la date du 7 janvier 2015, 22 établissements en France ont été formés à la procédure MITRACLIP et ont réalisé les 5 premières procédures par compagnonnage. Ces établissements sont recensés dans le tableau suivant :

Hôpital Louis Pradel – BRON (69)	Clinique du Millénaire – MONTPELLIER (34)
Hôpital Henri Mondor (AP-HP) – CRETEIL (94)	CHU Nantes (Hôpital Laënnec) – NANTES (44)
Centre Chirurgical Marie Lannelongue – LE PLESSIS-ROBINSON (92)	Hôpital Bichat (AP-HP) – PARIS (75)
La Pitié-Salpétrière (AP-HP) – PARIS (75)	CHU Bordeaux (Hôpital Haut-Lévêque) – BORDEAUX (33)
Institut Hospitalier Jacques Cartier – MASSY (91)	CHU Rennes (Hôpital Pontchaillou) – RENNES (35)
Hôpital de la Timone – MARSEILLE (13)	CHU Strasbourg – STRASBOURG (67)
CHU Montpellier – MONTPELLIER (34)	CHU Toulouse (Hôpital Rangueil) – TOULOUSE (31)
Institut Mutualiste Montsouris – PARIS (75)	Hôpital Privé de Parly 2 – LE CHESNAY (78)
CHU Angers – ANGERS (49)	CHU Besançon (Hôpital Jean Minjoz) – BESANCON (25)
Clinique Pasteur – TOULOUSE (31)	Hôpital Saint Joseph – MARSEILLE (13)
CHU Grenoble (Hôpital Michallon) – GRENOBLE (38)	CHU Clermont-Ferrand (Hôpital Gabriel-Montpied) – CLERMONT-FERRAND (63)

Six autres centres ont été formés mais n'ont pas encore réalisé les 5 premières procédures par compagnonnage :

Clinique Ambroise Paré – NEUILLY-sur-SEINE (92)	CHU Brest (Hôpital La Cavale Blanche) – BREST (29)
CH Annecy – ANNECY (74)	CHU Lille – LILLE (59)
CHU Caen – CAEN (14)	CHRU Tours – TOURS (37)

Trois autres centres sont en cours de formation :

CHU Rouen (Hôpital Charles Nicolle) – ROUEN (16)	Hôpital Européen Georges Pompidou (AP-HP) – PARIS (75)
Clinique du Tonkin – VILLEURBANNE (69)	

Par ailleurs, le laboratoire Abbott Vascular recommande que chaque praticien procède à la pose d'au moins 2 dispositifs MITRACLIP par mois pour maintenir un niveau suffisant d'expertise et de technicité.

5. Analyse des données

5.1. Efficacité/Sécurité

5.1.1. Etudes fournies

Abbott Vascular a réalisé une recherche documentaire en s'appuyant sur la base de données Medline. Seul le descripteur MITRACLIP a été utilisé et tous les articles portant sur des patients à haut risque chirurgical ou ayant une contre-indication à la chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire ont été fournis.

Pour être sélectionnés dans le cadre de l'analyse menée par la HAS, les critères d'éligibilité des études étaient l'évaluation de l'efficacité et la sécurité du dispositif MITRACLIP à court (1 mois de suivi) et/ou moyen terme dans des situations cliniques correspondant aux indications revendiquées par le fabricant. Les doublons d'études n'étaient pas retenus. Si plusieurs études portaient sur une même cohorte, seule l'étude présentant les résultats les plus complets était prise en compte. Ont été exclus de l'analyse : les articles généraux narratifs de type éditorial ou avis d'auteurs, les études rétrospectives, les posters, les abstracts et les études précliniques. La liste des études non retenues figure en *Annexe 2*.

Les éléments de preuve fournis par le fabricant étaient le programme d'étude clinique EVEREST (dont EVEREST I, EVEREST II et EVEREST II HRR), deux revues systématiques de la littérature et de nombreuses études observationnelles.

L'étude EVEREST II, publiée par Feldman *et al*., 2011 (6), est une étude prospective, multicentrique et randomisée visant à comparer le dispositif MITRACLIP (n=184) à la chirurgie de remplacement ou de réparation valvulaire mitrale (n=95) chez les patients ayant une insuffisance mitrale d'origine primaire ou secondaire de stade 3+/4+ éligibles à la chirurgie. Il s'agit d'une étude visant à montrer la non infériorité de MITRACLIP à la chirurgie sur un critère composite d'efficacité à 1 an de suivi réunissant la survie sans décès, sans chirurgie mitrale et sans fuite mitrale de grade > 2+. Il s'agissait également de montrer la supériorité de MITRACLIP en termes de tolérance à 30 jours. L'étude met en évidence la non infériorité du dispositif MITRACLIP par rapport à la chirurgie sur le critère principal d'efficacité (55% *vs* 73%, p=0,007) et la supériorité sur le critère de tolérance (évènements indésirables majeurs : 15% *vs* 48%, p<0,001). Cette démonstration est obtenue au prix d'une perte d'efficacité consentie importante pour déterminer la non infériorité des deux techniques (hypothèse : 25% sur la population en intention de traiter et 31% sur la population per protocole). De plus, la pertinence de la définition du critère de jugement principal d'efficacité (gravité différente des sous-critères), les conclusions sur la tolérance qui sont supportées par la diminution des saignements et des transfusions dans le groupe MITRACLIP (procédure mini-invasive, évènements indésirables majeurs sans la complication « transfusion » : 5% *vs* 10%, NS) et l'hétérogénéité des étiologies d'insuffisance mitrale limitent la portée des conclusions de l'étude. Néanmoins, cette étude souligne la faisabilité d'implantation du dispositif MITRACLIP, l'amélioration de la symptomatologie des patients et un taux de complications acceptable. Ceci est réalisé au détriment de la réduction de l'insuffisance mitrale au cours du temps par rapport à la chirurgie et de la récurrence des gestes chirurgicaux pour cause de dysfonction valvulaire mitrale. Cette étude confirme que la technique ne doit pas s'adresser à des patients tout venant mais uniquement pour des patients sélectionnés ayant un haut risque chirurgical ou une contre-indication à la chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire mitral. D'ailleurs, la demande du fabricant ne concernant que ces patients sélectionnés, les résultats de l'étude EVEREST II n'ont pas été rapportés en détail car ils ne pouvaient pas contribuer à valider l'indication revendiquée.

Au total, ont été retenues l'étude EVEREST II HRR (*High Risk Registry*) et 9 études de cohortes non comparatives réalisées chez des patients à haut risque chirurgical ou ayant une contre-indication à la chirurgie dont les résultats sont repris ci-dessous.

Etude EVEREST II HRR

Cette étude est fournie sous la forme d'un rapport d'étude et d'une publication Whitlow *et al.*, 2012 (7). L'analyse détaillée de l'étude EVEREST II HRR est reprise dans le résumé tabulé de l'*Annexe 3*. Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique à simple bras visant à évaluer la sécurité et l'efficacité du dispositif MITRACLIP pour la prise en charge de l'insuffisance mitrale de stade 3+/4+ chez des patients symptomatiques à haut risque chirurgical. Le haut risque chirurgical était objectivé par un score prédictif de mortalité ≥ 12% après évaluation du score STS ou après évaluation d'un chirurgien cardiovasculaire avec analyse des comorbidités pouvant ne pas être prises en compte dans le calcul du score STS. Les patients inclus dans l'étude ont un suivi prévisionnel jusqu'à 5 ans. Sont disponibles les résultats d'efficacité et de sécurité à 30 jours et 1 an de suivi.

Le critère de jugement principal était le taux de décès jusqu'à 30 jours de suivi, qui était comparé au taux prédictif de mortalité opératoire calculé à l'inclusion des patients. L'échantillon à recruter a fait l'objet d'un calcul de nombre de sujets nécessaires au vu de cette hypothèse. Les critères de jugement secondaires d'efficacité étaient la survie, la survie sans décès et sans insuffisance mitrale de grade supérieur à 2+, la symptomatologie du patient (statut NYHA), la qualité de vie selon le questionnaire SF-36, la fonction ventriculaire et le taux de ré-hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Une analyse *post hoc* a également été réalisée : la comparaison du taux de survie à 30 jours et 1 an des patients implantés avec MITRACLIP (n=78) avec un groupe de patients à haut risque chirurgical sous traitement médical bien mené (n=36). Les patients de ce groupe contrôle étaient des patients ayant été analysés pour l'éligibilité de la technique MITRACLIP dans le cadre de l'étude EVEREST II HRR mais qui n'ont finalement pas été inclus pour des raisons d'inadéquation de l'implantation du dispositif avec leur anatomie. Ce groupe contrôle a été mis en place rétrospectivement après avoir pris connaissance des résultats des patients inclus dans le groupe MITRACLIP. Le critère de jugement secondaire de sécurité visait à colliger toutes les complications observées jusqu'à 1 an de suivi.

A l'inclusion, les patients du groupe MITRACLIP étaient âgés de 76,7 ans ± 9,8 en moyenne avec un score de risque prédictif de mortalité opératoire de 18,2% ± 8. Il s'agissait de patients à haut risque chirurgical avec pour 88,5% (n non renseigné) des patients plus de 5 comorbidités associées (notamment une maladie coronarienne, des antécédents d'insuffisance cardiaque, d'infarctus du myocarde et de fibrillation auriculaire). Les patients étaient symptomatiques (70/78 en classe NYHA III/IV) avec une insuffisance mitrale de stade 3+/4+ (77/78). L'insuffisance mitrale était d'origine dégénérative pour 32/78 patients et d'origine fonctionnelle pour 46/78 patients.

Le critère de jugement principal était atteint avec un taux de décès jusqu'à 1 mois de suivi significativement inférieur au taux prédictif de mortalité opératoire calculé à l'inclusion des patients (taux de décès 7,7% avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95,472% de 14,8% ; taux prédictif de mortalité opératoire de 18,2% $IC_{95\%}$ [16,4%-20%]).

A 1 an de suivi, la survie dans le groupe MITRACLIP était de 75,6% ($IC_{95\%}$ [64.6%-84,7%]). Dans le groupe contrôle ce taux était de 55,6% ($IC_{95\%}$ non disponible) avec un p=0,0482 pour la comparaison entre les deux groupes.

Concernant le bénéfice clinique de la technique, il était noté une amélioration de la symptomatologie des patients, une amélioration de la composante de santé physique du questionnaire de qualité de vie SF-36 et de la fonction ventriculaire gauche. Le taux de ré-hospitalisation pour insuffisance cardiaque à 1 an de suivi était diminué par rapport aux caractéristiques des patients à l'inclusion. Il était toutefois rapporté un taux d'insuffisance mitrale de grade 3+/4+ de plus de 20% à 1 an de suivi.

Un taux global de complications de 26,9% et 42,3% était constaté à 1 mois et 1 an de suivi respectivement. Outre les décès qui ont été rapportés précédemment, les principales complications étaient des saignements majeurs nécessitant une transfusion sanguine de plus de 2 culots globulaires (n=19, 24,4% à 1 an) et des insuffisances rénales (n=5, 6,4% à 1 an). Deux AVC (2,6%) ont été recensés à 30 jours de suivi.

Au total, il s'agit d'une étude observationnelle portant sur un nombre limité de patients avec des étiologies d'insuffisance mitrale hétérogènes. Le groupe contrôle sélectionné et mis en place *a posteriori* limite l'interprétation des résultats de la comparaison du taux de survie de ces patients avec le groupe MITRACLIP. Néanmoins, cette étude met en évidence la faisabilité de la technique accompagnée d'une amélioration de la symptomatologie des patients et de la fonction ventriculaire. Cependant, ces résultats sont à mettre en regard de l'absence de remplacement des données manquantes sur ces critères pouvant ainsi surestimer le bénéfice clinique réel de la technique. Enfin, il est noté que le risque de conclure à tort sur le critère de jugement principal (α=4,258% en unilatéral) est deux fois plus important que la convention (α=2,5% en unilatéral).

Synthèse des études observationnelles

Les données procédurales et de suivi d'efficacité et de sécurité des études observationnelles retenues sont synthétisées dans le tableau suivant :

<table>
<tr><th>Etude</th><th>Type d'étude</th><th>Nb pts</th><th>Critère d'inclusion</th><th>Caractéristiques des patients</th><th>Succès procédural</th><th>Résultats d'efficacité</th><th>Résultats de sécurité</th><th>Données procédurales</th><th>Commentaires</th></tr>
<tr>
<td>Pleger et al., 2011 (8)</td>
<td>Etude observationnelle, prospective, non comparative, de faisabilité, monocentrique</td>
<td>51 évalués

36 sélection-nés</td>
<td>IM moyenne à sévère.

Patients à très haut risque chirurgical (score STS > 15%)</td>
<td>n=33

76 ans ± 13

♂ 20 (61%)

IM fonctionnelle : 21 (63%)
IM dégénérative : 12 (36%)

NYHA III/IV : 51 (100%)

FEVG : 39% ± 8
FEVG IM fonctionnelle : 35% ± 9
FEVG IM dégénérative : 42% ± 12

Euroscore logistique : 41% ± 7
STS : 24% ± 4</td>
<td>33/36</td>
<td>
<table>
<tr><th></th><th>J0</th><th>J30</th></tr>
<tr><td>IM</td><td>2,9 ± 0,2</td><td>1,7 ± 0,7</td></tr>
<tr><td>NYHA</td><td>3,38 ± 0,6</td><td>2,2 ± 0,4</td></tr>
<tr><td>FEVG</td><td>39% ± 8</td><td>37% ± 13</td></tr>
<tr><td>LVEDV</td><td>248 mL ± 100</td><td>213 mL ± 81</td></tr>
<tr><td>6 min test</td><td>194 m ± 44</td><td>300 m ± 70</td></tr>
</table>
</td>
<td>Pendant la procédure :
Pas de complications chez les patients pour lesquels la pose du clip n'a pas été possible

A30 jours :
- 0 décès
- 1 (3%) saignement majeur au site d'accès
- 1 (3%) assistance respiratoire pour une durée comprise entre 12 et 24 heures
- 2 (6%) thrombi dans l'oreillette gauche
- 1 délire postopératoire (3%)

1 décès à J31</td>
<td>Anesthésie générale

Guidage ETO

- 1 clip : 24
- 2 clips : 9</td>
<td>- Etude non comparative et monocentrique
- Données échocardiographiques relues par 2 experts indépendants
- Suivi et effectifs limités
- Absence de définition de la notion de succès procédural
- Effectifs sur lesquels portent les données d'efficacité non rapportés
- Source de financement non décrite</td>
</tr>
<tr>
<td>Wiebe et al., 2014 (9) Registre TRAMI</td>
<td>Etude observationnelle, non comparative, multicentrique

Collecte des données rétrospective jusqu'en juillet 2010 puis prospective</td>
<td>1002 dont 557 avec un Euro-score log ≥ 20

500pts analysés rétrosp.

502 pts analysés prosp.</td>
<td>Patients non sélectionnés

Analyse du sous-groupe de pts à haut risque opératoire ayant un Euroscore logistique ≥ 20 (seuls les résultats de ce sous-groupe sont présentés)</td>
<td>77 ans [72-82]

♂ 64,8% (361)

IM faible : 0,4% (2/486)
IM moyenne : 4,9% (24/486)
IM sévère : 94,7% (460/486)

NYHA III/IV : 88,4% (488/552)

FEVG <30% : 37,4% (185/494)
30% < FEVG < 50% : 38,1% (188/494)
FEVG > 50% : 24,5% (121/494)

Euroscore logistique : 33% [25-47]
STS : 14% [8-22]</td>
<td>95,4% (522/547)</td>
<td>Pendant la procédure et le séjour hospitalier :
- Aucune IM : 6,2% (34/547)
- IM faible : 66,7% (365/547)
- IM moyenne : 23,8% (130/547)
- IM sévère : 3,3% (18/547)

Pendant le suivi :
Suivi moyen : 75 j [42-172]
Suivi complété par 58,1% des pts (307/528)

NYHA I/II : 61,8% (133*/215)
NYHA III/IV : 38,2% (81*/215)
* Manque 1 pt

EQ-5D : 0,9 [0,7-1]</td>
<td>Pendant la procédure :
- Complications procédurales : 8,9% (49/550)
- Réintervention percutanée : 1,8% (10/548)
- Conversion chirurgicale : 2,2% (12/548)

Pendant le séjour hospitalier :
- MACCE : 4,9% (27/546
- Décès : 4,3% (24/554)
- AVC : 0,7% (4/548)
- Infarctus du myocarde : 0
Autre complications majeures : 19,4% (108/557)
Dont :
Saignement majeur / transfusion : 13,7%</td>
<td>Durée moyenne de la procédure : 105,3 min ± 55,3

Nombre de clips par pt : 1,5 ± 0,6

Durée moyenne de séjour aux soins intensifs : 1 j [1-2]

Durée moyenne de l'hospitalisation : 10 j [6-17]</td>
<td>- Existence d'inclusions rétrospectives (la moitié des pts)
- Etiologie de l'IM non décrite
- Absence de définition de la notion de succès procédural
- Analyse en sous-groupe post hoc
- Source de financement partiellement décrite</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr><th>Etude</th><th>Type d'étude</th><th>Nb pts</th><th>Critère d'inclusion</th><th>Caractéristiques des patients</th><th>Succès procédural</th><th>Résultats d'efficacité</th><th>Résultats de sécurité</th><th>Données procédurales</th><th>Commentaires</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>QoL (EQ-5D[2]) : 0,8 [0,6-0,9]

Sélection des patients :
- cardiologue : 51,6% (287/556)
- chirurgien : 1,3% (7/556)
- équipe multidisciplinaire : 47,1% (262/556)</td><td></td><td></td><td>(75/546)
Insuffisance respiratoire : 3,5% (19/547)
Complication vasculaire majeure : 12/546 (2,2%)
Dialyse : 1,8% (10/544)
Réanimation : 1,8% (10/548)

Pendant le suivi :
Suivi moyen : 75 j [42-172]
Suivi complété par 58,1% des pts (307/528)
- Décès : 13,4% (41/307)
- Réhospitalisation : 38,6% (103/267)
- MACCE : 13,4% (41/307)
- Réintervention sur la valve mitrale : 1,4% (2/142)</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Armoiry et al., 2013 (10)</td><td>Etude observationnelle, prospective, non comparative, de faisabilité, multicentrique</td><td>62</td><td>IM sévère

Patients à haut risque chirurgical ou inopérables évalués par une équipe pluridisciplinaire (cardiologue interventionnel, chirurgien cardiaque, anesthésiste, échocardiographiste)

Compagnonnage par Abbott Vascular dans la sélection des patients</td><td>72,7 ans ± 11,4

♂ 71,7%

IM ≥ 3+ : 93,3%

IM primaire : 23%
IM secondaire : 73,8%
IM mixte : 3,2

NYHA III/IV : 81%

Euroscore logistique : 18,7% ± 13,1

Nb hospitalisations pour insuffisance cardiaque congestive dans les 12 mois précédent : 2,5 ± 2,6</td><td>Clip implanté : 95,2%

3 échecs de pose chez 2 patients due à l'anatomie compliquée</td><td>A la fin du séjour hospitalier :
<table><tr><th></th><th>J0</th><th>Fin séjour</th></tr><tr><td>IM n=53</td><td>3,5 ± 0,5</td><td>1,6 ± 0,8</td></tr><tr><td>FEVG n=49</td><td>39,9 % ± 14,8</td><td>36,2 % ± 14,3</td></tr><tr><td>LVEDD n=45</td><td>63,8 mm ± 10,6</td><td>61,4 mm ± 12,3</td></tr><tr><td>LVESD n=40</td><td>47,8 mm ± 13,7</td><td>48,2 mm ± 14,2</td></tr></table>A 6 mois :</td><td>Pendant le séjour hospitalier :
2 décès (3,2%) dont 1 pt ayant nécessité une conversion chirurgicale

2 réparations valvulaires chirurgicales

5 transfusions sanguines (en moyenne 3 culots globulaires ± 2,2)

Autres évènements indésirables : 11,3% dont :
- 1 clip implanté dans la mauvaise position
- 1 thrombose veineuse</td><td>Présence de 2 techniciens du laboratoire Abbott Vascular en salle

Anesthésie générale

Salle hybride ou de cathétérisme

Guidage fluoroscopique et ETO 3D

Equipe en salle : 1 anesthésiste, 1 échocardiographiste, 2 cardiologues interventionnels ou un cardiologue</td><td>- Etude non comparative
- Description de toutes les implantations réalisées en France sur la période décembre 2010 – septembre 2012-
- Absence de définition de la notion de haut risque chirurgical
- Effectif et suivi limités
- Interprétation des données échocardiographiques non centralisée
- Sources de financement</td></tr>
</table>

[2] EQ-5D : score = 1 → meilleur état de santé possible ; score = 0 → pire état de santé possible

Etude	Type d'étude	Nb pts	Critère d'inclusion	Caractéristiques des patients	Succès procédural	Résultats d'efficacité	Résultats de sécurité	Données procédurales	Commentaires
						<table><tr><th></th><th>J0</th><th>6M</th></tr><tr><td>FEVG n=16</td><td>39,7 % ± 15,4</td><td>39,7 % ± 16,6</td></tr><tr><td>LVEDD n=12</td><td>62,4 mm ± 8,7</td><td>61,6 mm ± 11,9</td></tr><tr><td>LVESD n=12</td><td>48 mm ± 13,2</td><td>47,2 mm ± 15,7</td></tr></table>	profonde - 1 saignement au site de ponction - 1 arythmie - 1 syndrome de détresse respiratoire - 1 faux anévrisme au site de ponction - 1 tamponnade **A 6 mois :** Survie estimée par la méthode de Kaplan-Meier : 83,1% avec 90% des pts en NYHA I/II	interventionnel et un chirurgien cardiaque Durée moyenne de la procédure : 192 min ± 87 Durée moyenne de l'hospitalisation : 10,9 j ± 8,8 ([4-43], médiane : 8j) Clopidogrel 3 à 6 mois + aspirine à faible dose indéfiniment Si traitement AVK, ajout d'aspirine - 1 clip : 83,1% - 2 clips : 16,9% (2 clips principalement pour des IM fonctionnelles, 90%)	partiellement décrites - 7 centres en France : Lyon, Montpellier, Nantes, Paris-Bichat, Massy, Rennes, Toulouse
Van den Branden *et al.*, 2012 (11)	Etude observationnelle, non comparative, de faisabilité, monocentrique	52	IM de stade 3+/4+ symptomatique ou si asymptomatique avec une FEVG < 60% ou un diamètre du ventricule gauche en fin de systole > 45 mm Patients à haut risque chirurgical (Euroscore logistique > 20% ou présence de facteurs de risque spécifiques associés à une augmentation de la morbi-mortalité)	73 ans ± 10 ♂ 36 (69,2%) IM 3+ : 24 (46,2%) IM 4+ : 28 (53,8%) IM fonctionnelle ischémique : 31 (59,6%) IM fonctionnelle non ischémique : 16 (30,8%) IM dégénérative : 5 (9,6%) NYHA III/IV : 51 (98,1%) FEVG : 36,6% ± 14,1 Euroscore logistique : 27,1% ± 17 STS 10,1% ± 7,6 Insuffisance cardiaque congestive : 42 (80,8%)	55 procédures chez 52 pts Succès : 53/55 (96,4%)	**A 6 mois :** n=44 IM 1+/2+ : 79% IM 3+ : 21% NYHA I/II : 84% NYHA III/IV : 16% <table><tr><th></th><th>J0</th><th>6M</th></tr><tr><td>6 min test n=31</td><td>300 m ±108</td><td>339 m ± 120</td></tr><tr><td>QoL n=44</td><td>57 ± 22</td><td>39 ± 21</td></tr><tr><td>FEVG n=42</td><td>36,6 % ± 14,1</td><td>39,3 % ± 14,2</td></tr><tr><td>LVEDD n=42</td><td>63,9 mm ± 10,3</td><td>61,9 mm ± 10,2</td></tr><tr><td>LVESD n=42</td><td>54 mm ±</td><td>52,9 mm±</td></tr></table>	**Pendant la procédure et le séjour hospitalier :** - 2 (3,6%) décès - 2 détachements partiels de clip ayant nécessité la pose d'un 2nd clip - 1 (1,8%) tamponnade - 1 (1,8%) complication transseptale - 2 (3,6%) saignements inguinaux dont 1 ayant nécessité une chirurgie **A 6 mois :** n=48 - 6 décès (11,5%) - 0 AVC - 1(2,1%) détachement partiel de clip - 6 ré-hospitalisations pour insuffisance	Guidage fluoroscopique et ETO 2D ou 3D Durée moyenne de la procédure : 147 min ± 70 Durée moyenne de la fluoroscopie : 42 min ± 22 - 1 clip : 46 (83,6%) - 2 clips : 6 (10,9%) - 3 clips : 1 (1,8%) Durée moyenne de séjour aux soins intensifs : 1 j [1-6] Durée moyenne de l'hospitalisation : 5 j [3-15]	- Etude non comparative et monocentrique - Caractère prospectif ou rétrospectif de l'étude non rapporté - Absence de définition de la notion de succès procédural - Données échocardiographiques non relues par un Core-Lab indépendant - Suivi et effectifs limités - Nombreuses données manquantes sur les résultats d'efficacité - Source de financement non décrite

<table>
<tr><th>Etude</th><th>Type d'étude</th><th>Nb pts</th><th>Critère d'inclusion</th><th>Caractéristiques des patients</th><th>Succès procédural</th><th>Résultats d'efficacité</th><th>Résultats de sécurité</th><th>Données procédurales</th><th>Commentaires</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>QoL (Minnesota Q[3]) : 57 ± 22

Test de marche de 6 minutes : 277 m ± 129</td><td></td><td><table><tr><td></td><td>12,8</td><td>13</td></tr><tr><td>LVEDV n=42</td><td>184 mL ± 72,4</td><td>172,9 mL ± 83,9</td></tr><tr><td>LVESV n=42</td><td>123,2 mL ± 65,3</td><td>114,4 mL ± 74,7</td></tr></table></td><td>cardiaque</td><td>100 mg/j d'aspirine pdt 6 mois + 75 mg/j de clopidogrel pdt 1 mois

Antibioprophylaxie de l'endocardite infectieuse recommandée pour 6 mois</td><td></td></tr>
<tr><td>Sürder et al., 2013 (12) Registre MitraSwiss</td><td>Etude observationnelle, prospective, non comparative, multicentrique</td><td>100</td><td>IM de stade 3+/4+ chez des patients à haut risque chirurgical après évaluation par une équipe multidisciplinaire (cardiologue interventionnel, chirurgien cardiaque, échocardiographiste, anesthésiste)

Haut risque chirurgical : Euroscore logistique >5% ou comorbidités non prise en compte dans ce score (fragilité, aorte porcelaine, thorax irradié, immunosuppresseurs)</td><td>77 ans (médiane)

♂ 67% (67)

IM 3+/4+ : 100% (100)

IM fonctionnelle / ischémique : 62% (62)
IM dégénérative : 38% (38)

NYHA III/IV : 82% (82)

FEVG : 48% ±19

Euroscore logistique médian : 16,9%</td><td>Implantation d'au moins 1 clip avec une IM résiduelle ≤ 2+ : 85%

10 premiers pts : 85%
10 derniers pts : 93%</td><td>Pendant le suivi (compris entre 6 et 12M) :

IM 1+/2+ : 78% (61)
IM 3+/4+ : 22% (17)

NYHA I/II : 80% (62)
NYHA III/IV : 20% (17)

<table><tr><th></th><th>J0</th><th>6-12M</th></tr><tr><td>FEVG n=77</td><td>48% ± 19</td><td>48% ± 16</td></tr><tr><td>LVEDD n=41</td><td>58,6 mm ± 12,1</td><td>55,8 mm ± 11,1</td></tr><tr><td>LVESD n=36</td><td>43,2 mm ± 15,8</td><td>41,4 mm ± 14</td></tr><tr><td>LVEDV n=52</td><td>158 mL ± 92</td><td>137 mL ± 63</td></tr><tr><td>LVESV n=52</td><td>93 mL ± 84</td><td>85 mL ± 67</td></tr></table>
Facteur prédictif d'efficacité à 6 mois : IM résiduelle à la sortie de l'établissement (1+ vs 2+ vs >2+)</td><td>Pendant la procédure ou le séjour hospitalier :
Taux de décès : 4%
Complications :
- 1 assistance circulatoire
- 6 saignements dont 2 majeurs
- 3 complications liées à la ponction transseptale
- 1 infection
- 8 insuffisances cardiaques congestives
- 2 arythmies
- 2 ruptures de cordage
- 1 rupture du muscle papillaire
- 1 rupture de cathéter
- 1 AVC
- 1 ventilation artificielle > 48h

A 6 mois :
Taux de survie : 89,9% $IC_{95\%}$ [81,8-94,6]

A 1 an :
Taux de survie : 84,6% $IC_{95\%}$ [74,7-91]

Pendant le suivi :
- 1 remplacement de valve mitrale.
- Taux de réintervention</td><td>Anesthésie générale

Guidage fluoroscopique et ETO

Extubation dans les 2h suivant la procédure : 98%

Durée médiane pour la pose : 90 min
Pour les 10 premiers pts : 124 min
Pour les 10 derniers pts : 72,5 min

Durée médiane de séjour aux soins intensifs : 1,6 j

Durée médiane de l'hospitalisation : 6,5 j

- 1 clip : 54% (54)
- 2 clips : 40% (40)
- 3 clips ou plus : 4% (4)
- pose non réalisée/ pas possible : 2% (2)</td><td>- Etude non comparative et monocentrique
- Nombreuses données manquantes sur les résultats d'efficacité
- Données échocardiographiques non relues par un Core-Lab indépendant
- Source de financement décrite</td></tr>
</table>

[3] Auto-questionnaire de qualité de vie du Minnesota (spécifique de l'insuffisance cardiaque) : score compris entre 0 et 105 (105 correspondant à un fort retentissement de l'insuffisance cardiaque sur la qualité de vie du patient)

<table>
<tr><th>Etude</th><th>Type d'étude</th><th>Nb pts</th><th>Critère d'inclusion</th><th>Caractéristiques des patients</th><th>Succès procédural</th><th>Résultats d'efficacité</th><th>Résultats de sécurité</th><th>Données procédurales</th><th>Commentaires</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>à moyen terme : 5%</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Reichen-spurner et al., 2013 (13) Registre ACCESS-EU</td><td>Etude observationnelle, prospective, non comparative, multicentrique</td><td>567 pts, 117 IM dégéné-rative dont 33 à haut risque</td><td>Patients non sélectionnés

Analyse du sous-groupe de pts à IM dégénérative à haut risque opératoire ayant un Euroscore logistique ≥ 20 (seuls les résultats de ce sous-groupe sont présentés)</td><td>81,2 ans ± 5,2

♂ 15/33 (45,5%)

IM 3+/4+ : 31/33 (94%)

IM dégénérative : 33/33 (100%)

NYHA III/IV : 32/33 (96,9%)

FEVG 30-40% : 4/33 (12,1%)
FEVG >40% : 29/33 (87,9%)

Euroscore logistique : 33,1% ± 11,5</td><td>Non décrit pour les pts à haut risque</td><td>A la fin du séjour hospitalier :
IM ≤ 1+ : 14/29 (48,3%)

A 1 an :
IM ≤ 2+ : 16/20 (80%)

Amélioration d'1 classe NYHA : 12/21 (57%)
Amélioration de 2 classes NYHA ou + : 5/21 (24%)
NYHA I/II : 12/21 (57,1%)

<table><tr><th></th><th>J0</th><th>1 an</th></tr><tr><td>6 min test n=15</td><td>168m</td><td>247m</td></tr><tr><td>QoL* n=16</td><td>39</td><td>25</td></tr></table>
* Selon Minnesota Q.</td><td>A 30 jours :
Décès : 3/33 (9,1%)
Saignements : 2/33 (6,1%)
Infarctus du myocarde : 1/33 (3%)
Insuffisance rénale : 1/33 (3%)
Réanimation : 1/33 (3%)
Tamponnade : 1/33 (3%)

A 1 an :
Décès : 8/33 (24,2%)
AVC : 0
Insuffisance rénale : 4/33 (12,1%)
Saignements : 2/33 (6,1%)
Infarctus du myocarde : 1/33 (3%)
Réanimation : 1/33 (3%)
Tamponnade : 1/33 (3%)
Réintervention avec pose de clip : 1/33 (3%)
Chirurgie de la valve mitrale : 1/33 (3%)</td><td>Anesthésie générale

Guidage fluoroscopique et échocardiographique

Durée moyenne de la procédure : 98,1 min ± 55,3

Durée moyenne de la fluoroscopie : 23,2 min ±12,8

Durée moyenne de séjour aux soins intensifs : 2,4 j ±3,1

Durée moyenne de l'hospitalisation : 7,2 j ± 4,3</td><td>- Etude non comparative et monocentrique
- Effectif de patients à haut risque limité
- Données échocardiographiques non relues par un Core-Lab indépendant
- Nombreuses données manquantes sur l'efficacité
- Analyse en sous-groupe post hoc
- Source de financement non décrite (</td></tr>
<tr><td>Grasso et al., 2013 (14) Registre GRASP</td><td>Etude observationnelle, prospective, non comparative, monocentrique</td><td>117</td><td>IM de stade 3+/4+ chez des patients à haut risque chirurgical après évaluation par une équipe multidisciplinaire (cardiologue interventionnel et chirurgien)</td><td>72 ans ± 10

♂ 67% (78)

IM 3+/4+ : 115/117

IM fonctionnelle : 76% (89)
IM dégénérative : 24% (28)

NYHA III/IV : 80% (93)

FEVG : 38% ± 13

Euroscore logistique : 12 ± 14

Pour les patients avec IM fonctionnelle : plus de</td><td>Implantation du clip avec une IM résiduelle ≤ 2+ : 100% (117)</td><td>A la fin de la procédure :
n=117
IM 1+ : 63% (74)
IM 2+ : 37% (43)

A 30 jours :
Amélioration NYHA pour 77% des pts (appariés) par rapport à l'inclusion

IM 3+/4+ : 4% (suivi actuariel) pour IM dégénérative

IM 3+/4+ : 8% (suivi actuariel) pour IM fonctionnelle

A 1 an :</td><td>Pendant la procédure :
- 0 décès

A 30 jours :
4 complications majeures chez les pts IM fonctionnelle :
- 1 décès (0,9%)
- 1 AVC majeur (0,9%)
- 1 fibrillation atriale (0,9%)
- 1 transfusion sanguine (≥ 2 culots globulaires)

Survie sans décès, sans IM 3+/4+ et sans chirurgie de la valve mitrale : 96,4%</td><td>Anesthésie générale (sauf pour 1 pt ayant une CI → sédation consciente profonde)

Guidage fluoroscopique et ETO

Durée médiane pour la pose : 64 min [21-170]
Pour le 1er tiers des pts : 71 min [50-110]
Pour le 2nd tiers des pts : 65 min [49-90]
Pour le 3ème tiers des pts : 58 min [41-71]

- 1 clip : 59% (69)</td><td>- Etude non comparative et monocentrique
- Absence de définition a priori de la notion de haut risque chirurgical
- Données échocardiographiques non relues par un Core-Lab indépendant
- Source de financement non décrite</td></tr>
</table>

Etude	Type d'étude	Nb pts	Critère d'inclusion	Caractéristiques des patients	Succès procédural	Résultats d'efficacité	Résultats de sécurité	Données procédurales	Commentaires
				diabète, d'hypertension artérielle, d'antécédent d'infarctus du myocarde, de revascularisation et une FEVG plus basse		Amélioration NYHA pour 74% des pts (appariés) par rapport à l'inclusion IM 3+/4+ : 25% (suivi actuariel) pour IM dégénérative IM 3+/4+ : 7% (suivi actuariel) pour IM fonctionnelle	**A 1 an :** Taux de décès : 14% (11 dont 5 d'origine cardiaque) - 0 chirurgie sur la valve mitrale - 0 embolisation ou détachement de clip Survie sans décès, sans IM 3+/4+ et sans chirurgie de la valve mitrale : 75,8% **Pendant le suivi :** - Suivi moyen de 410 j ± 414 (médiane : 217 j) - 19 pts décédés (16,2%) à un tps médian de 353 j	- 2 clips : 40,2% (47) - 3 clips ou plus : 0,8% (1) 2 clips plus souvent utilisés dans l'IM dégénérative (64% *vs* 34%) Pas de conversion chirurgicale	
Treede *et al.*, 2012 (15)	Etude observationnelle, prospective, non comparative, de faisabilité, monocentrique	202	IM de stade 3+/4+ chez des patients à haut risque chirurgical après évaluation par une équipe multidisciplinaire (évaluation de l'Euroscore logistique, de la fonction ventriculaire gauche et des comorbidités par des cardiologues interventionnels et chirurgiens)	75 ans ± 9 ♂ 63% (127) IM 3+/4+ : 98.5% (199) IM fonctionnelle : 65% (131) IM dégénérative : 27% (55) IM mixte : 8% (16) NYHA III/IV : 98% (191/195) FEVG : 44% ± 16 Euroscore logistique : 36% [21-54] Insuffisance cardiaque chronique : 84% (169) Cardiomyopathie ischémique / dilatée / valvulaire : 41% (82) / 27% (54) / 5% (9)	Implantation d'au moins 1 clip avec une IM résiduelle ≤ 2+ : 92%	**A la fin de la procédure :** n=202 IM 1+/2+ : 186 IM 3+/4+ : 16 n=145 NYHA I/II : 86 NYHA III/IV : 59 **A 1 an :** n=88 pas IM : 2 IM 1+/2+ : 75 IM 3+/4+ : 11 n=97 NYHA I/II : 63 NYHA III/IV : 34 Pas de modification diamètre du ventricule gauche en fin de systole et en fin de diastole par rapport à l'inclusion	**A 30 jours** Taux de décès : 3,5% **A 1 an :** Survie estimée avec la méthode de Kaplan-Meier : 89,6% **Pendant le suivi :** 11 réinterventions (5 réparations, 6 remplacements valvulaires)	Salle hybride Guidage fluoroscopique + ETO 2D ou 3D Durée moyenne de l'intervention : 180 min [60-560] Durée moyenne pour la pose : 66 min [15-395] Durée moyenne de la fluoroscopie : 28 min [7-152] - 1 clip : 62% (165) - 2 clips : 32% (64) - 3 clips ou plus : 4% (7) Durée médiane d'hospitalisation : 9 j [1-73]	- Etude non comparative et monocentrique - Caractère prospectif ou rétrospectif de l'étude non rapporté. Néanmoins, l'étude de Franzen *et al.* 2010 qui est un doublon de cette étude précise qu'il s'agit d'une collecte prospective des données. - Absence de définition de la notion de haut risque chirurgical - Données échocardiographiques non relues par un Core-Lab indépendant - Source de financement non décrite

Etude	Type d'étude	Nb pts	Critère d'inclusion	Caractéristiques des patients	Succès procédural	Résultats d'efficacité	Résultats de sécurité	Données procédurales	Commentaires
Auricchio *et al.*, 2011 (16) Etude PERMIT-CARE	Etude observationnelle, prospective, non comparative, multicentrique	51	IM fonctionnelle moyenne à sévère Patients symptomatiques (NYHA III/IV) en dépit d'un traitement médical bien mené et réfractaires à la resynchronisation cardiaque (durée minimale de 6 mois) Patients à haut risque chirurgical : Euroscore logistique > 20%, STS > 12%, comorbidités non prise en compte dans ces scores	70,3 ans ± 9,2 ♂ 44 (86%) IM 3+/4+ : 51 (100%) Cardiomyopathie ischémique : 37 (73%) Cardiomyopathie non ischémique : 14 (27%) NYHA III/IV : 51 (100%) FEVG : 27,1% ± 8,7 Euroscore logistique : 29,7% ± 19,4 STS : 13,9% ± 14,6	Implantation d'au moins un clip avec une réduction de l'IM d'un grade : 49/51	Données chiffrées non disponibles : - Amélioration du statut NYHA au cours du temps - Diminution de l'IM au cours du temps - Remodelage du ventricule gauche observé dès 6 mois de suivi (LVEDV, LVESV et FEVG améliorés)	**Pendant la procédure :** - 7 insuffisances cardiaques aiguës - 5 saignements ayant nécessité une transfusion - 1 décès - 1 tamponnade - 1 conversion chirurgicale en urgence **Pendant le suivi médian de 14 mois :** 9 autres décès (en plus des 2 décès pendant la procédure) 5 hospitalisations : 2 pour décompensation cardiaque, 3 pour raisons non-cardiaques	Durée moyenne de la procédure : 172,1 min ± 82,9 Durée moyenne pour la pose : 102,8 min ± 62,9 Durée moyenne de fluoroscopie : 31,6 min ± 18,1 - 1 clip : 49% - 2 clips : 46% (autres : pts décédés pdt l'intervention)	- Etude non comparative - Effectif limité et non rapportés pour l'analyse des critères de jugement - Données échocardiographiques analysées par un expert indépendant - Données échocardiographiques chiffrées non disponibles - Taux de succès procédural non rapporté - Source de financement non décrite

Les études observationnelles retenues portent sur près de 1800 patients ayant un haut risque chirurgical ou une contre-indication à la chirurgie de remplacement ou de réparation valvulaire. L'Euroscore logistique moyen était compris entre 12 et 41% et le score STS moyen entre 10 et 24%. Dans la majorité des études, un tiers des patients avaient une insuffisance mitrale primaire et deux tiers des patients avaient une insuffisance mitrale secondaire. L'âge moyen était supérieur à 70 ans et les patients étaient symptomatiques dans plus de 80% des cas. Les données échocardiographiques à l'inclusion étaient évocatrices d'une altération de la fonction ventriculaire gauche.

Deux des études observationnelles retenues font référence à l'existence d'une courbe d'apprentissage de la technique d'implantation du dispositif MITRACLIP avec une répercussion sur la durée de réalisation de la procédure. L'influence sur les complications n'est pas décrite.

Les taux de mortalité des patients à haut risque chirurgical ou inopérables pendant le séjour hospitalier et à 1 an de suivi étaient respectivement compris entre 0 et 4,3% et 10 et 24,2%. Les taux de mortalité à 1 an de suivi étaient également le reflet de l'impact des comorbidités associées.

En termes de données d'efficacité, suite à l'intervention plus de 70% des patients avaient une réduction de leur insuffisance mitrale avec un grade ≤ 2+. Il était également rapporté une amélioration de la distance de marche, de la symptomatologie et de la qualité de vie des patients par rapport à l'état basal. Les données échocardiographiques mettaient également en évidence l'incidence de la procédure MITRACLIP sur l'amélioration de la fonction ventriculaire gauche.

Néanmoins, toutes ces études sont observationnelles, monocentriques pour la moitié d'entre elles, sans bras comparateur et ayant inclus des étiologies multiples d'insuffisance mitrale. De nombreuses études portent également sur des effectifs restreints et/ou des suivis limités. La notion de haut risque chirurgical peut être variable en fonction des études retenues ou non défini *a priori* mais la plupart font appel à la consultation d'une équipe pluridisciplinaire composée de cardiologues, de chirurgiens cardiaques, d'échocardiographistes et d'anesthésistes. L'existence d'une courbe d'apprentissage de la technique est manifeste mais en l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible de distinguer le seuil au-delà duquel la technique est considérée comme étant acquise avec des complications moindres. Enfin, il peut être reproché l'absence de relecture des données échocardiographiques par des experts indépendants.

Dans la prise en charge de patients à haut risque chirurgical ou inopérables ayant une insuffisance mitrale, plusieurs études observationnelles non comparatives mettent en évidence la faisabilité de la technique sans complication, procédurale ou à court terme, majeure. Ces études rapportent des améliorations de l'insuffisance mitrale, du statut fonctionnel et de la qualité de vie des patients à court et moyen terme mais accompagnées de l'existence d'une régurgitation résiduelle pour 30% des patients pouvant aboutir à une ré-hospitalisation voire à une réintervention. Les registres retenus sont le reflet des implantations en vie réelle avec des implantations du dispositif MITRACLIP pour des patients ayant principalement une insuffisance mitrale symptomatique d'origine fonctionnelle avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche comprise entre 35 et 45%.

Ces études présentent de nombreux biais et sont de faible niveau méthodologique. Les données d'efficacité sont grevées de nombreuses données manquantes pouvant surestimer l'effet du traitement. Les patients implantés sont des patients ayant des étiologies multiples d'insuffisance mitrale avec des caractéristiques basales et des stratégies thérapeutiques différentes. Il est à souligner également que les études retenues ne renseignent pas le contrôle des traitements médicaux pris en parallèle qui peuvent avoir un retentissement sur la pathologie. Enfin, les complications à 1 an de suivi ne sont pas systématiquement renseignées dans les études.

Au total, aucune donnée comparative de qualité n'est disponible dans les indications revendiquées pour la demande de remboursement. Le faisceau de preuve est limité à des effectifs restreints et des durées de suivi courtes. L'efficacité ne peut être appréciée par type d'insuffisance mitrale et la notion de haut risque chirurgical peut être variable selon les études (mais l'implication d'une équipe multidisciplinaire pour la sélection des patients est systématique). Enfin, il existe une courbe d'apprentissage de la technique mais sans qu'elle ne soit prise en compte dans les essais.

Ainsi, les études retenues nécessitent d'être confirmées par des essais contrôlés randomisés par type d'insuffisance mitrale et en fonction de la stratégie thérapeutique la plus appropriée. Une période de suivi plus longue permettrait également d'estimer la durabilité du dispositif.

5.1.2. Recommandations de pratique clinique

Recommandations de pratique clinique sur la prise en charge des valvulopathies publiées par *l'European Society of* Cardiology (ESC) en 2012 (1)

Ces recommandations actualisent celles publiées en 2007. Elles sont fondées sur l'analyse des données scientifiques issues de la littérature et sur des accords professionnels enrichis des avis d'un groupe de lecture.

La procédure de suture bord à bord avec le dispositif MITRACLIP est abordée dans les deux chapitres liés à la prise en charge de l'insuffisance mitrale primaire et dans la prise en charge de l'insuffisance mitrale secondaire.

Dans la prise en charge de l'insuffisance mitrale primaire, ont été pris en compte les résultats de l'étude EVEREST II et les résultats de registres européens et américains. Il est noté que le taux de succès de la procédure (qualifié par une insuffisance mitrale post procédurale ≤ 2+) avoisine 75%, qu'il s'agit d'une procédure relativement sécurisée et bien tolérée même par des patients ayant un mauvais état clinique. Le critère associant la survie sans décès, sans chirurgie mitrale et sans insuffisance mitrale de stade 3+/4+ est de 55% à 1 an de suivi. Cette procédure est notée comme étant moins efficace que la chirurgie sur la réduction de l'insuffisance mitrale. Le suivi dans les études reste limité à 2 ans maximum et la récurrence de l'insuffisance mitrale est fréquente au cours du suivi avec 20% des patients de l'étude EVEREST II qui ont nécessité une réintervention dans la première année de suivi. Les critères échocardiographiques doivent être soigneusement analysés pour s'assurer de l'éligibilité des patients à la procédure MITRACLIP.

Dans la prise en charge de l'insuffisance mitrale secondaire, il est noté que l'expérience est limitée à un faible nombre de patients issus de l'étude EVEREST II et d'études observationnelles. Ces données suggèrent que la réparation bord à bord avec l'utilisation de MITRACLIP est faisable chez des patients ayant une insuffisance mitrale secondaire, en l'absence de forces de traction importantes, et peut améliorer à court terme la fonction ventriculaire gauche. Il est souligné que ces données préliminaires doivent être confirmées dans des études comparatives, randomisées portant sur un plus grand nombre de patients et avec un suivi plus long.

Au total, l'ESC considère que la procédure de réparation mitrale bord à bord avec le dispositif MITRACLIP peut être considérée chez des patients jugés inopérables ou à haut risque chirurgical par une équipe pluridisciplinaire (« heart-team ») avec une espérance de vie supérieure à un an :

- ayant une insuffisance mitrale primaire, sévère, symptomatique répondant aux critères échocardiographiques d'éligibilité (recommandation de classe IIb, niveau de preuve C) ;
- ayant une insuffisance mitrale secondaire, sévère, symptomatique malgré la mise en place d'un traitement médical optimal (incluant la resynchronisation, si indiquée) répondant aux critères échocardiographiques d'éligibilité (recommandation de classe IIb, niveau de preuve C).

Recommandations de pratique clinique sur la prise en charge des valvulopathies publiées par *l'American College of Cardiology (ACC) / American Heart Association (AHA) Task Force* en 2014 (17)

Ces recommandations actualisent celles publiées en 2008. Elles sont fondées sur des données scientifiques issues de la littérature. Avant adoption, ces recommandations ont fait l'objet d'une lecture critique par une quarantaine de relecteurs (représentants de sociétés savantes et autres parties prenantes).

La procédure de suture bord à bord avec le dispositif MITRACLIP est abordée dans les deux chapitres liés à la prise en charge de l'insuffisance mitrale primaire et dans la prise en charge de l'insuffisance mitrale secondaire. Néanmoins dans ce dernier cas, aucune recommandation n'a été émise dans la mesure où ce dispositif n'est pas approuvé pour une utilisation clinique aux Etats-Unis.

Dans la prise en charge de l'insuffisance mitrale primaire, les recommandations s'appuient sur l'essai contrôlé randomisé EVEREST II. La procédure et le dispositif n'ont pas mis en évidence de problèmes de sécurité majeurs mais l'efficacité a été moindre que dans le groupe de réparation valvulaire en constatant plus de fuites résiduelles dans le groupe MITRACLIP. Néanmoins, le dispositif réduisait la sévérité de l'insuffisance mitrale, améliorait les symptômes et empêchait le remodelage du ventricule gauche.

Au total, l'ACC/AHA considère que la procédure de réparation mitrale bord à bord avec le dispositif MITRACLIP peut être considérée chez les patients inopérables, ayant une insuffisance mitrale primaire chronique, une symptomatologie sévère (classe NYHA III ou IV) malgré une prise en charge médicale optimale de l'insuffisance cardiaque, une anatomie valvulaire compatible avec la pose du dispositif et une espérance de vie raisonnable (recommandation de classe IIb, niveau de preuve B).

Recommandations de pratique clinique sur le diagnostic et la prise en charge de l'insuffisance cardiaque aiguë et chronique par *l'European Society of Cardiology (ESC)* en 2012 (4)

Ces recommandations actualisent celles publiées en 2008. Elles sont fondées sur l'analyse des données scientifiques issues de la littérature et sur des accords professionnels enrichis des avis d'un groupe de lecture.

Le sujet de la procédure de suture bord à bord est abordé mais n'a fait l'objet d'aucune gradation de recommandation. Le dispositif MITRACLIP est indiqué pour améliorer la symptomatologie de patients ayant une insuffisance mitrale secondaire avec un haut risque chirurgical ou jugés inopérables et pour lesquels il existe une indication de réparation valvulaire. Cette conclusion a été formulée suite à l'analyse de l'étude de cohorte à simple bras EVEREST ayant inclus des patients asymptomatiques éligibles à la chirurgie (79% des patients avaient une insuffisance mitrale mixte et 21% des patients une insuffisance mitrale fonctionnelle pure).

Recommandations de pratique clinique sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque par *l'American College of Cardiology Foundation (ACCF) / American Heart Association (AHA)* en 2013 (18)

Les recommandations de l'ACCF/AHA sont fondées sur des données scientifiques issues de la littérature. Avant adoption, ces recommandations ont fait l'objet d'une lecture critique par une quarantaine de relecteurs (représentants de sociétés savantes et autres parties prenantes).

Selon les recommandations, la réparation de la valve mitrale par voie transcatheter avec le dispositif MITRACLIP ou par voie chirurgicale, suite à une insuffisance mitrale fonctionnelle est de bénéfice incertain et devrait être considérée après une sélection rigoureuse des patients en échec d'une prise en charge médicale optimale de l'insuffisance cardiaque (recommandation de classe IIb, niveau de preuve B). Pour le dispositif MITRACLIP, cette recommandation se base sur une série de cas de 50 patients ayant une insuffisance cardiaque systolique terminale et une insuffisance mitrale symptomatique de sévérité ≥ 3+.

Au total, les recommandations retenues sont de bonne qualité méthodologique. Les objectifs des recommandations sont décrits clairement avec une mise en place d'un système de gradation et une revue par des experts externes. Toutes les recommandations retenues n'ont pas fait l'objet de gradation pour l'indication de pose du dispositif MITRACLIP. Les conflits d'intérêts de chaque collaborateur ont été recherchés. Les sources de financement ont été annoncées. La méthodologie d'élaboration des recommandations européennes, notamment la stratégie de recherche documentaire, n'est pas ou peu décrite ainsi que les critères d'inclusion ou de non inclusion des preuves. Néanmoins, le guide de rédaction disponible sur le site www.escardio.org indique qu'une revue de la littérature est effectuée via *différentes bases de données*[4].

Les conclusions des recommandations de pratique clinique européennes et américaines sont consensuelles sur l'intérêt du dispositif MITRACLIP pour la prise en charge de patients à haut risque chirurgical ayant une insuffisance mitrale primaire symptomatique et une espérance de vie raisonnable. Les recommandations de pratique clinique insistent sur la nécessité de bien sélectionner les patients en analysant précisément l'anatomie de la valve mitrale qui doit être compatible avec la pose du dispositif MITRACLIP. Quant à la prise en charge de l'insuffisance mitrale secondaire, les recommandations de pratique clinique européennes et américaines sont plus contrastées constatant que le bénéfice du dispositif reste incertain au regard d'études cliniques portant sur de petites cohortes. Les recommandations européennes encouragent la réalisation d'essais comparatifs, randomisés de plus grande ampleur.

5.1.3. Rapports d'évaluation des technologies de santé

National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE, 2009 (Royaume-Uni) (19)

En août 2009, le NICE a émis des recommandations sur la prise en charge des patients concernés par l'implantation du dispositif MITRACLIP. Les recommandations s'appuient sur 5 publications toutes décrivant l'étude de faisabilité EVEREST. Les effectifs étaient faibles et la durée de suivi

[4] ESC, 2012. Recommendations for guideline production. http://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/ESC%20Guidelines%20for%20Guidelines%20Update%202010.pdf [consulté le 14/04/2015]

limitée. Les conclusions soulignent que le niveau des preuves disponibles pour la prise en charge du dispositif MITRACLIP est faible tant en termes de quantité que de qualité. Néanmoins, l'utilisation de cette technologie a été rendu possible sous certaines conditions :

- pour les patients inopérables : seulement dans un contexte de recherche clinique. Les critères de jugement recueillis devraient être : l'évaluation de la symptomatologie, du statut fonctionnel du patient, de la fonction cardiaque, des évènements indésirables et de la survie ;
- pour les patients éligibles à la chirurgie : informer les autorités, informer le patient des incertitudes liées à l'efficacité et la sécurité de la technique et recueillir son consentement éclairé et enfin renseigner de façon systématique la base de données nationale *UK Central Cardiac Audit Database*.

De plus, il est souligné l'importance de l'implication d'une équipe multidisciplinaire entraînée associant un chirurgien cardiaque et un cardiologue interventionnel (ayant une expertise en échocardiographie ou avec le soutien d'un échocardiographiste) tant pour la sélection des patients que pour l'intervention.

Depuis 2009, aucune mise à jour de cette évaluation n'a été publiée.

Ludwig Boltzmann Institut - LBI, 2012 (Autriche) (20)

Le LBI a émis des recommandations sur la prise en charge des patients concernés par l'implantation du dispositif MITRACLIP. Les conclusions s'appuient sur une revue systématique de la littérature avec l'analyse :

- d'un essai contrôlé randomisé (EVEREST II) et d'une étude de cohorte prospective pour les patients éligibles à la chirurgie de remplacement valvulaire ;
- 9 études de cohortes prospectives pour les patients inopérables ou considérés à haut risque chirurgical.

La durée de suivi de ces études était de 1 an. Le niveau des preuves disponibles pour les patients éligibles à la chirurgie était considéré comme étant faible à modéré compte tenu des limites méthodologiques de l'essai contrôlé randomisé et de l'absence de groupe contrôle dans l'étude observationnelle. Pour les patients inopérables ou à haut risque chirurgical, le niveau de preuve était considéré comme étant très faible au regard des dessins des études retenues avec l'absence de groupe contrôle. Ainsi, le niveau de preuve global était considéré insuffisant pour comparer cette nouvelle technologie aux alternatives thérapeutiques de prise en charge de l'insuffisance mitrale. Au final, la prise en charge par la collectivité n'était pas recommandée aussi bien pour les patients éligibles à la chirurgie que pour les patients inopérables.

National Health Committee - NHC, 2013 (Nouvelle-Zélande) (21)

En 2013, le NHC a réalisé une revue de la littérature sur les données cliniques et économiques disponibles pour le dispositif MITRACLIP sur la période janvier 2005 – février 2013. Les critères et modalités de sélection des études n'étaient pas clairement détaillés. Ont été pris en compte, le programme de recherche clinique EVEREST (EVEREST I, EVEREST II et EVEREST High Risk Study), des données issues de registres et d'études observationnelles et enfin deux évaluations des technologies de santé.

Au total, les conclusions de l'évaluation rapportent que la procédure est sûre mais qu'elle n'est pas aussi efficace que la chirurgie, qu'elle n'est pas coût-efficace et que potentiellement elle peut augmenter les coûts de prise en charge. Il est ainsi recommandé que cette procédure ne fasse pas l'objet d'un financement public par la Nouvelle-Zélande.

Food and Drug Administration - FDA, 2013 (Etats-Unis) (22)

En 2010, la FDA s'était prononcée une première fois sur le dispositif MITRACLIP. La demande concernait la prise en charge des patients opérables ou à haut risque chirurgical ayant une insuffisance mitrale d'origine dégénérative ou fonctionnelle. L'étude contrôlée randomisée EVEREST II avait été fournie. Au motif que les résultats de cette étude ne permettaient pas de

conclure à un rapport bénéfice/risque favorable du dispositif MITRACLIP par rapport à la chirurgie, la FDA avait refusé ce dispositif.

Suite à des discussions entre le fabricant et la FDA pour mieux cibler les patients pouvant tirer le meilleur bénéfice clinique de la technique, une seconde demande a été déposée dans la prise en charge des patients ayant une insuffisance mitrale dégénérative symptomatique moyenne à sévère et ayant une contre-indication à la chirurgie de réparation ou de remplacement de la valve mitrale. Ont été fournis les résultats poolés des registres EVEREST II HRR et REALISM HR[5]. Les experts ont noté que cette étude montrait que la technique était suffisamment sûre pour des patients ayant un haut risque chirurgical et que le rapport bénéfice/risque était favorable dans cette population. Néanmoins, il était souligné de nombreuses limites méthodologiques qui empêchaient les experts de se prononcer sur l'efficacité de MITRACLIP. La principale limite de cette analyse était l'association de patients ayant une insuffisance mitrale d'origine primaire et d'origine secondaire. Les experts de la FDA considèrent que l'insuffisance mitrale dégénérative doit être corrigée par un geste chirurgical et qu'il n'existe pas de traitement médial optimal alternatif. Au contraire, dans la prise en charge de l'insuffisance mitrale fonctionnelle, le traitement médical s'articule autour des traitements médicamenteux de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque et/ou de la resynchronisation cardiaque pour certains patients. Ainsi, le bénéfice clinique de MITRACLIP dans la prise en charge de l'insuffisance mitrale fonctionnelle ne peut être discerné de l'impact du traitement médical bien mené dans des études à simple bras. Ainsi, après discussion avec la FDA, une étude ancillaire au programme de développement clinique EVEREST a été fournie. Il s'agissait d'extraire *a posteriori* des registres EVEREST II HRR et REALISM HR une cohorte de 127 patients inopérables ou à haut risque chirurgical ayant une insuffisance mitrale dégénérative[6]. Malgré le dessin rétrospectif de l'étude et la sélection *a posteriori* des patients limitant l'interprétation statistique des résultats, le dispositif MITRACLIP a obtenu l'agrément PMA (*PreMarket Approval*) en octobre 2013 considérant que cette étude permettait de s'assurer de la sécurité, de l'efficacité et du profil bénéfice/risque favorable du dispositif MITRACLIP dans la prise en charge de patients à risque chirurgical prohibitif ayant une insuffisance mitrale d'origine dégénérative. Dans cette population de patients, il était également souligné l'existence d'un besoin non couvert. Pour information, les réponses du panel d'experts ont été les suivantes :

- les données de sécurité sont-elles suffisantes → Oui : 8 ; Non : 0.
- Les données d'efficacité sont-elles suffisantes → Oui : 5 ; Non : 4.
- La balance bénéfice/risque est-elle favorable → Oui : 5 ; Non : 3.

L'obtention de l'agrément était assortie de deux demandes de mise en place d'étude :

- Un registre prospectif incluant 2 000 patients avec 5 ans de suivi pour déterminer la sécurité et l'efficacité à long terme du dispositif ainsi que l'interprétation en vie réelle de la notion de risque chirurgical prohibitif pour s'assurer de l'usage approprié du dispositif dans les indications retenues.
- La mise en place d'un sous-groupe de patients de la première étude pour étudier l'efficacité et la sécurité du dispositif ainsi que les caractéristiques à l'inclusion dans l'objectif de déterminer une catégorie de patients pour lesquels l'effet du traitement pourrait être maximisé.

Suite à l'obtention de l'agrément PMA, Medicare a octroyé le remboursement du dispositif MITRACLIP en août 2014 aux patients ayant une insuffisance mitrale d'origine dégénérative contre-indiqués à la chirurgie.

Medical Services Advisory Committee – MSAC, 2014 (Australie) (24)

En 2014, Abbott Vascular a déposé auprès du MSAC une demande d'évaluation en vue de la prise en charge du dispositif MITRACLIP par la collectivité. Cette demande fait suite à un premier refus

[5] Les résultats du registre américain REALISM HR (*High Risk*) n'ont pas été fournis dans le cadre de la demande d'inscription de MITRACLIP sur la LPPR.

[6] Cette étude a été publiée depuis : Lim *et al*., 2013 (23). Dans la mesure où il s'agit d'une étude rétrospective, *post hoc*, elle n'a pas été retenue dans le cadre de l'analyse de la HAS.

du MSAC en 2012 pour la prise en charge de patients ayant une insuffisance mitrale et un haut risque chirurgical comme alternative à la chirurgie ou au traitement médical.

Les données analysées dans cette nouvelle demande sont celles qui ont été fournies par le fabricant : l'étude EVEREST II, 6 registres internationaux, une étude sur le pronostic à long terme des patients traités médicalement ayant une insuffisance mitrale fonctionnelle et une dysfonction ventriculaire gauche et une analyse coût-utilité.

Les conclusions de l'évaluation soulignent qu'il reste difficile de définir la population qui pourrait tirer un bénéfice clinique de l'intervention avec la pose d'un dispositif MITRACLIP au vu des données cliniques fournies. A l'heure de l'évaluation, aucun résultat n'était disponible sur la comparaison de cette intervention avec la prise en charge médicale. De même, il est souhaité un suivi à plus long terme de cette technique. Cependant, il est noté l'existence d'essais comparatifs en cours de réalisation sur des patients ayant une insuffisance mitrale fonctionnelle. Concernant le modèle économique déposé, le MSAC s'interroge sur sa validité et considère qu'il existe une sous-estimation des coûts. Ce modèle reprend les résultats de l'essai EVEREST II qui n'apportent pas de données comparatives suffisamment conclusives et à long terme. Au total, considérant le faible niveau de preuve des données d'efficacité, de sécurité et de coût-efficacité, le MSAC ne recommande pas le financement public du dispositif MITRACLIP dans la prise en charge de l'insuffisance mitrale.

D'une évaluation technologique à l'autre, les mêmes études cliniques ont été retrouvées. Pourtant, les conclusions des agences divergent. Parmi les 5 évaluations authentifiées :
- *3 ne recommandent pas la prise en charge du dispositif MITRACLIP au motif de l'incertitude du bénéfice clinique et de la sécurité de la technique ainsi que de son coût ;*
- *2 agences recommandent la prise en charge du dispositif MITRACLIP mais avec des indications différentes. Le NICE propose la prise en charge de la technique pour des patients ayant une insuffisance mitrale (quelle que soit son étiologie) éligibles à la chirurgie de remplacement ou de réparation de la valve mitrale. La FDA, quant à elle, recommande de limiter la prise en charge aux seuls patients ayant une insuffisance mitrale d'origine dégénérative ayant un risque chirurgical prohibitif.*

5.2. Matériovigilance

Le tableau suivant résume le nombre total de réclamations par rapport au nombre d'unités commercialisées :

	International (hors US)	Europe	France
Période	Entre septembre 2008 et mars 2014		Du 1er décembre[7] 2010 à mars 2014
Unités commercialisées			
Système de pose MITRACLIP	19 432	17 519	236
Cathéter guide	13 492	12 221	179
Nombre de réclamations			
Système de pose MITRACLIP	1 736	1 520	21
Cathéter guide	428	336	6
Nombre de signalements de matériovigilance			
Système de pose MITRACLIP	328	259	12
Cathéter guide	73	39	1

Les plus fréquentes réclamations décrites pour le système MITRACLIP sont les suivantes :

[7] 1er décembre 2010 : date de la première implantation en France

Type de signalement	Nombre au niveau international (hors US)
Capture incomplète	271
Positionnement difficile	201
Difficulté au retrait	169
Ouverture ou fermeture difficile du clip	155
Maintien difficile sur la valve mitrale	126
Rupture	114
Problème mécanique	104
Courbure	53
Déploiement difficile	52
Détachement d'un composant	47

Les plus fréquentes réclamations décrites pour le cathéter guide sont les suivantes :

Type de signalement	Nombre au niveau international (hors US)
Fuite	150
Positionnement difficile	27
Problème mécanique	27
Déchirure	26
Rupture	22
Déformation	17
Détachement d'un composant	16
Dommage du dispositif par un autre accessoire	15
Résistance	12
Difficulté au retrait	11

Les conséquences cliniques de ces incidents rapportées au fabricant sont les suivantes :

Type de signalement	Nombre en Europe
Pour le dispositif MITRACLIP	
Traitement non chirurgical additionnel nécessaire (pose de 2° clip possible)	84
Insuffisance mitrale	78
Hospitalisation requise ou prolongée	73
Dommage tissulaire	57
Décès	52
Pas de conséquence pour le patient	51
Intervention chirurgicale	46
Traitement médicamenteux	46
Insuffisance cardiaque	25
Report d'un traitement / d'une intervention	20
Pour le cathéter guide	
Hémorragie	19
Traitement médicamenteux	16
Hématome	15
Pas de conséquence pour le patient	13
Traitement non chirurgical additionnel nécessaire (pose de 2° clip possible)	10
Procédure chirurgicale	8
Hospitalisation requise ou prolongée	6
Thrombose	5
Report d'un traitement / d'une intervention	5
Hypotension	5

5.3. Données à venir

De nombreuses études sont en cours de réalisation. La plupart sont des études observationnelles ou des registres.

Sont à signaler également la réalisation de 3 essais contrôlés randomisés visant à comparer le dispositif MITRACLIP associé au traitement médical optimal *versus* traitement médical optimal seul dans la prise en charge de l'insuffisance mitrale secondaire : l'étude COAPT aux Etats-Unis (identifiant ClinicalTrials : NCT01626079), l'étude RESHAPE-HF en Europe (identifiant ClinicalTrials : NCT01772108) et l'étude MITRA-FR en France (identifiant ClinicalTrials : NCT01920698). Il s'agit d'études réalisées chez des patients ayant une insuffisance mitrale secondaire sévère symptomatique avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche basse malgré une prise en charge médicale optimale. Le critère de jugement principal de l'étude COAPT est le nombre de réhospitalisations pour insuffisance cardiaque à 1 an de suivi. Le critère de jugement principal des études RESHAPE-HF et MITRA-FR est un critère composite associant la survie et l'absence de réhospitalisations pour insuffisance cardiaque à 1 an de suivi. Selon les études, les résultats liés à l'évaluation du critère de jugement principal sont attendus pour 2016 (RESHAPE-HF et MITRA-FR) ou 2018 (COAPT).

Est également en discussion le protocole de l'étude nommée HiRide, destinée à comparer le dispositif MITRACLIP à la chirurgie de réparation valvulaire mitrale chez des patients à haut risque chirurgical ayant une insuffisance mitrale primaire d'origine dégénérative.

6. Estimation de la population cible

Les données épidémiologiques françaises disponibles ne permettent pas d'évaluer avec exactitude la prévalence de l'insuffisance mitrale de grade 3+/4+ chez des patients symptomatiques ayant un haut risque chirurgical ou une contre-indication à la chirurgie.

La population rejointe peut être estimée à partir des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). Il s'agit de recenser les actes chirurgicaux de réparation de la valve mitrale avec ou sans pose d'anneau[8]. Au total, il y aurait en moyenne 4 707 actes de réparations valvulaires mitrales :

Code	Libellé	Nombre d'actes		
		2011	2012	2013
DBMA002	Valvoplastie atrioventriculaire gauche, par thoracotomie avec CEC	2 504	2 622	2 724
DBMA003	Annuloplastie atrioventriculaire gauche, par thoracotomie avec CEC	1 947	2 143	2 182
	Total	**4 451**	**4 765**	**4 906**

A partir des données du PMSI et de l'étude de Iung *et al.* (31,8% des patients symptomatiques ayant une valvulopathie sévère sont contre-indiqués à la chirurgie) ; la population rejointe peut être estimée à 2 200 patients par an, en France. Selon cette même étude, 61,3% des insuffisances mitrales sont d'origine dégénérative et 7,3% d'origine ischémique (3).

Cette estimation ne prend pas en compte les facteurs suivants :

- les patients à haut risque chirurgical compte tenu de l'absence de donnée épidémiologique fiable ;
- tous les patients ne sont pas éligibles à la technique MITRACLIP compte tenu de contre-indications anatomiques ou de type d'insuffisance mitrale.

[8] En excluant les actes de commissurotomie et de dilatation intraluminale destinés à la prise en charge de la sténose mitrale. Sont également exclus les actes de remplacements qui sont effectués généralement chez des patients pour lesquels une réparation de la valve mitrale est jugée impossible.

7. Conclusion sur le SA et l'ASA

En l'état actuel des connaissances, la HAS recommande de limiter les implantations du dispositif MITRACLIP aux patients avec insuffisance mitrale sévère, d'origine dégénérative, symptomatique malgré une prise en charge médicale optimale, non éligibles à la chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire et répondant aux critères échocardiographiques d'éligibilité. La HAS insiste sur la validation des critères et de la contre-indication chirurgicale par une équipe multidisciplinaire *ad hoc* et seuls les patients ayant une espérance de vie supérieure à un an devraient avoir accès à la procédure. Dans cette indication, la HAS considère qu'il n'existe aucune alternative et que le besoin n'est pas couvert. Ainsi, il a été octroyé dans cette indication une amélioration du service attendu importante (ASA II) par rapport à l'absence d'alternative avec une estimation de la population rejointe de 1 350 patients par an en France. Dans les autres indications (insuffisance mitrale d'origine fonctionnelle ou mixte) et/ou pour des risques opératoires moins élevés, le service attendu a été considéré comme étant insuffisant au vu de la place indéterminée du clip de réparation mitrale bord à bord MITRACLIP dans la stratégie thérapeutique. Cette place reste à évaluer avec des essais le comparant aux traitements de référence. La prise en charge de l'insuffisance mitrale fonctionnelle est en cours de recherche clinique dans plusieurs essais nationaux et internationaux et la HAS encourage l'inclusion des patients dans ces études.

Compte tenu de la difficulté de la technique d'implantation, de la courbe d'apprentissage qui en résulte et de la stricte sélection des patients, la HAS recommande que l'implantation de MITRACLIP soit encadrée, conformément à l'article L 1151-1 du Code de la santé publique. La HAS propose *a minima* les modalités de réalisation suivantes.

La sélection des patients éligibles à la procédure doit être réalisée lors de la réunion multidisciplinaire *ad hoc* devant impliquer un chirurgien cardio-vasculaire et thoracique, un cardiologue interventionnel, un cardiologue clinicien, un échocardiographiste et un anesthésiste-réanimateur. L'obtention de l'avis d'un gériatre est très fortement recommandée. Des spécialistes cliniques du laboratoire Abbott Vascular peuvent être consultés pour vérifier la compatibilité de l'anatomie valvulaire à la pose du dispositif.

Doivent être présents en salle d'intervention, un anesthésiste-réanimateur, un infirmier anesthésiste, un échocardiographiste et un cardiologue interventionnel ou rythmologue interventionnel ayant l'expérience de la ponction transseptale (au moins 30 procédures par an). Pour la gestion des risques de tamponnade, doit être disponible un chirurgien cardio-vasculaire et thoracique ou un cardiologue ayant la compétence du drainage péricardique percutané.

En termes de formation, tout opérateur d'un centre amené à être habilité doit :

- avoir l'expérience de la ponction transseptale avec au moins 30 procédures par an (43) ;
- avoir acquis dans le cadre d'une formation initiale spécifique au dispositif implanté la connaissance nécessaire à cette activité et la maintenir ;
- avoir une formation pratique par compagnonnage à la technique : les 20 premières procédures sont accompagnées par un proctor médical et les 50 premières par un spécialiste clinique du laboratoire Abbott Vascular.

L'échocardiographiste doit également bénéficier de la même formation initiale au dispositif implanté et la même formation pratique par compagnonnage.

La HAS recommande également un seuil minimal d'activité fixé à 2 implantations de dispositif MITRACLIP par mois et par opérateur.

Le plateau technique doit être un centre médico-chirurgical regroupant sur le même site les plateaux techniques de cardiologie interventionnelle et de chirurgie cardiaque, ou un centre regroupant sur le même site les plateaux techniques de cardiologie interventionnelle et de

rythmologie accrédité par l'Agence Régionale de Santé (ARS) pour les procédures d'ablation de fibrillation atriale.

La procédure doit être réalisée en salle de cathétérisme avec définition optimale d'images radiologiques et ambiance conforme à celle d'un bloc opératoire en termes d'asepsie.

Enfin, la HAS recommande que soit mis en place un registre réalisé avec la participation des professionnels de santé concernés visant à documenter *a minima* chez tous les patients implantés en France : les décès, les réinterventions pour cause de dysfonction valvulaire mitrale, les fuites mitrales de stade 3+/4+ et l'évolution de l'insuffisance cardiaque. Le suivi devrait être réalisé à 1 mois de suivi, 1 an puis une fois par an pendant 3 ans. Les caractéristiques des patients à l'inclusion devront être renseignées (type et gravité d'insuffisance mitrale, classification NYHA, comorbidités…).

Annexe 1 – Classification de l'insuffisance mitrale

Classification de CARPENTIER :

Insuffisance mitrale de type I	jeu valvulaire normal (perforation, fente, dilatation de l'anneau)
Insuffisance mitrale de type II	jeu valvulaire exagéré (prolapsus valvulaire)
Insuffisance mitrale de type III	jeu valvulaire restreint (rétractions valvulaires et/ou de l'appareil sous valvulaire, dysfonctionnement des piliers)

Annexe 2 – Etudes non retenues

Les deux revues systématiques de la littérature n'ont pas été exploitées pour les raisons suivantes :

- La publication de Vakil *et al.,* 2014 (25) portant sur l'analyse de 16 études : la méthodologie d'élaboration est trop peu décrite et les études sont trop hétérogènes pour pooler leurs résultats et tirer des conclusions.
- La publication de Munkholm-Larsen *et al.,* 2014 (26) portant sur l'analyse de 12 études ayant inclus des patients à haut risque chirurgical : les études sont trop hétérogènes en termes d'étiologie de l'insuffisance mitrale et sur la définition du haut risque chirurgical pour pooler leurs résultats et tirer des conclusions.

La plupart des études incluses dans ces revues systématiques ont néanmoins été décrites individuellement par ailleurs.

Parmi les études observationnelles, n'ont pas été retenues :

- les études de Herrmann *et al.,* 2006 et 2008 (27, 28), Biner *et al.,* 2012 (29), et Gaemperli *et al.,* 2012 (30) ne rapportant que des résultats hémodynamiques. Aucune donnée de sécurité n'est disponible.
- L'étude EVEREST I et EVEREST II publiées par Feldman *et al.,* 2009 (31) et 2011 (6), études multicentriques visant à montrer la faisabilité, l'efficacité et la sécurité de la technique chez des patients éligibles à la chirurgie de remplacement ou de réparation valvulaire mitrale.
- L'étude de Tamburino *et al.,* 2010 (32), étude bicentrique dont potentiellement 21/31 patients sont inclus dans l'étude de Grasso *et al.,* 2013 (14) retenue par ailleurs (nombre de patients plus important et suivi plus long).
- L'étude de Franzen *et al,.* 2010 (33), étude monocentrique avec période d'inclusion superposable à l'étude de Treede *et al.,* 2012 (15) retenue par ailleurs et réalisée dans le même centre (nombre de patients plus important et suivi plus long).
- Les études de Franzen *et al.,* 2011 (34) et Neuss *et al.,* 2013 (35), études rétrospectives.
- L'étude de Divchev *et al.,* 2012 (36), étude prospective avec un suivi à trop court terme (données procédurales et pendant l'hospitalisation).
- L'étude de Van den Branden *et al.,* 2010 (37) n'a pas été retenue car il s'agit d'un doublon de l'étude Van den Branden *et al.,* 2012 (11) retenue par ailleurs (étude monocentrique avec période d'inclusion se chevauchant).
- L'étude d'Ussia *et al.,* 2012 (38) étude monocentrique dont la période d'inclusion est superposable à l'étude de Grasso *et al.,* 2013 (14) retenue par ailleurs.
- Les études de Baldus *et al.,* 2012 (39) et Schillinger *et al.,* 2013, (analyse *post hoc* d'un sous-groupe de patients âgés de plus de 76 ans) (40), rapportant les résultats du registre allemand TRAMI. Ce registre vise à décrire les données d'efficacité et de sécurité de patients tout venant et pas seulement chez les patients inopérables ou à haut risque chirurgical. Par contre, la publication de Wiebe *et al.,* 2014 (9) avec l'analyse *post hoc* du sous-groupe de patients du registre TRAMI à haut risque chirurgical (Euroscore logistique > 20%) a été retenue (seuls ces résultats sont rapportés).
- L'étude de Biner *et al.,* 2012 (29), étude ancillaire à EVEREST I et EVEREST II, avec une analyse *post hoc* d'un sous-groupe de patients sur des données hémodynamiques post-procédurales.
- L'étude de Rudolph *et al.,* 2013 (41) dont l'objectif n'était pas de décrire l'efficacité et la sécurité du dispositif MITRACLIP mais de rechercher les facteurs prédictifs de complications en fonction de l'étiologie de l'insuffisance mitrale.
- L'étude de Lim *et al.,* 2013 (23), étude rétrospective ancillaire au programme de développement clinique EVEREST (EVEREST II, EVEREST II HR, registre REALISM).
- L'étude de Maisano *et al.,* 2013 (42) rapportant les résultats du registre européen post-marketing ACCESS-EU. Ce registre vise à décrire les données d'efficacité et de sécurité de patients tout venant et pas seulement chez les patients inopérables ou à haut risque chirurgical. Par contre, la publication de Reichenspurner *et al.,* 2013 (13) avec l'analyse *post*

hoc du sous-groupe de patients du registre ACCESS-EU ayant une insuffisance mitrale dégénérative et un haut risque chirurgical a été retenue (seuls ces résultats sont rapportés).

Annexe 3 – Résumé tabulé de l'étude EVEREST II HRR

Référence	**Etude EVEREST II HRR** **Whitlow PL, Feldman T, Pedersen WR, Lim S, Kipperman R, Smalling R, *et al*.** Acute and 12-month results with catheter-based mitral valve leaflet repair. J Am Coll Cardiol. 2012;59(2):130-9. Rapport d'étude fourni.
Type de l'étude	Etude prospective multicentrique à simple bras.
Date et durée de l'étude	Suivi jusqu'à 5 ans.
Objectif de l'étude	Evaluer la sécurité et l'efficacité du dispositif MITRACLIP pour la prise en charge de l'insuffisance mitrale de stade 3+/4+ chez des patients symptomatiques à haut risque chirurgical.
METHODE	

Critères de sélection	**Critères d'inclusion :**
	• patient majeur ayant une insuffisance mitrale chronique de stade 3+/4+.
	• Patient à haut risque chirurgical défini par un score de mortalité opératoire ≥ 12% avec les considérations suivantes :
	  ▶ STS > 12%.
	  ▶ Si STS < 12%, au moins l'une des comorbidités suivantes : aorte porcelaine, plaque d'athérome sur l'aorte, thorax irradié, antécédent de médiastinite, IM fonctionnelle avec FEVG < 40%, âge > 75 ans avec FEVG < 40%, antécédents de pontages aortocoronaires avec pontages perméables, au moins deux antécédents de chirurgie thoracique, cirrhose hépatique, ou au moins trois des critères suivants définis par le STS : créatinine > 2,5 mg/dL, antécédent de chirurgie thoracique, âge > 75 ans, FEVG < 35%.
	• Patients dont l'anatomie de la valve mitrale est favorable à l'implantation de MITRACLIP.
	Critères de non inclusion :
	• Infarctus du myocarde dans les deux semaines précédant la procédure.
	• FEVG < 20% et/ou LVESD > 60 mm.
	• Surface de la valve mitrale < 4cm².
	• Antécédent de chirurgie sur les feuillets de la valve mitrale.
	• Masse, thrombus, végétation intracardiaques.
	• Endocardite infectieuse à la phase active.

Cadre et lieu de l'étude	25 centres aux Etats-Unis.
Produits étudiés	MITRACLIP. Comparaison sur la survie à 30 jours et à 1 an avec un groupe contrôle : traitement médical bien mené. Les patients inclus dans le groupe contrôle étaient des patients ayant été analysés pour l'éligibilité de la technique MITRACLIP mais qui n'ont finalement pas été inclus dans cette étude pour des raisons anatomiques principalement (anatomie inadéquate pour l'implantation du dispositif).
Critère de jugement principal	Mortalité, de la fin de l'hospitalisation jusqu'à 30 jours de suivi.
Critères de jugement secondaires	**Critères d'efficacité – à 12 mois :** • Survie • Survie sans décès et sans IM > 2+ • Statut NYHA • Qualité de vie selon le questionnaire SF-36 • Fonction ventriculaire • Taux de ré-hospitalisation pour insuffisance cardiaque **Critères de sécurité :** Evaluation des complications à 1 mois et 12 mois.

<table>
<tr><td>Taille de l'échantillon</td><td>Hypothèse du calcul du nombre de sujets nécessaire : mortalité procédurale de 4%, taux prédictif de mortalité de 15%, puissance de 90%, risque de première espèce en unilatéral α de 5% → 70 patients à inclure. Une analyse intermédiaire prévue au protocole a été menée → prise en compte de l'inflation du risque α en le ramenant à 4,528% (pas d'influence sur le nombre de patients à inclure dans l'étude).</td></tr>
<tr><td>Méthode de randomisation</td><td>Absence de méthode de randomisation.</td></tr>
<tr><td>Méthode d'analyse des résultats</td><td>Analyse en intention de traiter.

Pour l'estimation du taux prédictif de mortalité opératoire était utilisée l'estimation réalisée par le score STS ou l'estimation du chirurgien si le score STS était < 12%.

Pour les critères de jugement secondaires d'efficacité, appariement des patients survivants.

Utilisation des tests :
• exact de Clopper-Pearson pour le critère de jugement principal ;
• t de Student (apparié ou non) pour les données continues ;
• exact de Fisher pour les données catégorielles ;
• de Bowker pour les données ordinales.</td></tr>
<tr><td colspan="2">RESULTATS</td></tr>
<tr><td>Nombre de sujets analysés</td><td>MITRACLIP : n=78.
Traitement médical : n=36 (86% traitement médical, 14% chirurgie de la valve mitrale).</td></tr>
<tr><td>Durée du suivi</td><td>Pour le groupe MITRACLIP : 30 jours, 6 mois, 12 mois.

Pour le groupe traitement médical : 12 mois</td></tr>
<tr><td>Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>MITRACLIP
n=78</th><th>Ttt médical
n=36</th><th>p</th></tr>
<tr><td>Age</td><td>76,7 ans ± 9,8</td><td>77,2 ans ± 13</td><td rowspan="4">NS</td></tr>
<tr><td>> 75 ans</td><td>48/78 (61,5%)</td><td>23/36 (63,9%)</td></tr>
<tr><td>♂</td><td>49/78 (62,8%)</td><td>18/36 (50%)</td></tr>
<tr><td>Comorbidités</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>≥ 5 comorbidités</td><td>88,5%</td><td>77,8%</td><td rowspan="2">NS</td></tr>
<tr><td>Maladie coronarienne</td><td>64/76 (84,2%)</td><td>25/35 (71,4%)</td></tr>
<tr><td>Antécédent d'insuffisance cardiaque</td><td>78/78 (100%)</td><td>30/36 (83,3%)</td><td>0,0007</td></tr>
<tr><td>Pathologie pulmonaire chronique</td><td>27/78 (34,6%)</td><td>11/36 (33,3%)</td><td rowspan="8">NS</td></tr>
<tr><td>Insuffisance rénale modérée à sévère</td><td>18/78 (23,1%)</td><td>11/35 (31,4%)</td></tr>
<tr><td>Diabète</td><td>32/78 (41%)</td><td>15/36 (41,7%)</td></tr>
<tr><td>Antécédent de pathologie cérébrovasculaire</td><td>14/78 (17,9%)</td><td>8/36 (22,2%)</td></tr>
<tr><td>Antécédent de pathologie vasculaire périphérique</td><td>14/77 (18,2%)</td><td>8/35 (22,9%)</td></tr>
<tr><td>Infarctus du myocarde</td><td>43/77 (55,8%)</td><td>12/33 (36,4%)</td></tr>
<tr><td>Fibrillation auriculaire</td><td>45/73 (61,6%)</td><td>19/36 (52,8%)</td></tr>
<tr><td>Antécédent de chirurgie cardiovasculaire</td><td>52/78 (66,6%)</td><td>25/35 (69,5%)</td></tr>
<tr><td>Stimulateur ou défibrillateur cardiaque</td><td>27/77 (35,1%)</td><td>6/36 (16,7%)</td><td>0,02</td></tr>
<tr><td>Intervention coronaire percutanée</td><td>30/78 (38,5%)</td><td>11/36 (30,6%)</td><td rowspan="9">NS</td></tr>
<tr><td>NYHA III/IV</td><td>70/78 (89,7%)</td><td>26/31 (83,9%)</td></tr>
<tr><td>FEVG</td><td>54,4% ± 13,7</td><td>55,2% ± 18,1%</td></tr>
<tr><td>IM dégénérative</td><td>32/78 (41%)</td><td>23/36 (36,1%)</td></tr>
<tr><td>IM fonctionnelle</td><td>46/78 (59%)</td><td>13/36 (63,9%)</td></tr>
<tr><td>IM 3+/4+</td><td>77/78 (98,7%)</td><td>36/36 (100%)</td></tr>
<tr><td>Taux prédictif de mortalité opératoire (score STS ou estimation du chirurgien si STS < 12%)</td><td>18,2% ± 8</td><td>17,4% ± 7,4</td></tr>
<tr><td>Taux prédictif de mortalité opératoire (score STS ou si le chirurgien l'estime à 12% avec un STS < 12%)</td><td>16% ± 6,6</td><td>16,4% ± 7,2</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Données procédurales

Anesthésie générale.
Guidage fluoroscopique et ETO.
Salle de cathétérisme.

Durée moyenne de la procédure : 190 min ± 80.
Durée moyenne pour la pose : 145 min ± 75.
Durée moyenne de la fluoroscopie : 53 min ± 29.
Durée de séjour aux soins intensifs : 52,3 h ± 80,6
Durée de l'hospitalisation : 3,9 j ± 6,4

0 clip : 3/78 (3,8%).
1 clip : 46/78 (59%).
2 clips : 29/78 (37,2%).
→ soit 3 échecs de pose (1 impossibilité de réduire de façon satisfaisante l'IM, 1 complication transseptale aboutissant à une tamponnade, 1 thrombus intracardiaque).
Succès procédural : 94,9% (4 échecs : voir les 3 causes de non implantation décrites précédemment auquel il faut ajouter 1 détachement partiel du clip).

Suite à la réalisation de la procédure : 325 mg/j d'aspirine pendant 6 mois et 75 mg/j de clopidogrel pendant 30 jours.

Résultats inhérents au critère de jugement principal

Critère de jugement principal de sécurité :
Taux de décès de la fin de l'hospitalisation jusqu'à 1 mois :

- MITRACLIP → 7,7%, borne supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95,472% : 14,8%
- Taux prédictif →
  - Moyenne : 18,2% $IC_{95\%}$ [16,4%-20%]
  - Médiane : 15% $IC_{95\%}$ [15%-16,6%]

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires

Critères d'efficacité :

- Survie à 12 mois : 75,6% $IC_{95\%}$ [64,6%-84,7%]

	MITRACLIP	Ttt médical	p
Taux de décès procédural / à 1 mois	7,7%	8,3%	NS
Survie à 1 an	75,6%	55,6%	0,0482

- Survie sans décès et sans IM > 2+ à 12 mois : 53,8% $IC_{95\%}$ [42,2%-65,2%]

	J0	12M
IM 1+	0/78 (0%)	17/54 (31,5%)
IM 1+/2+	0/78 (0%)	13/54 (24,1%)
IM 2+	1/78 (1,3%)	12/54 (22,2%)
IM 3+	60/78 (76,9%)	9/54 (16,7%)
IM 4+	17/78 (21,8%)	3/54 (5,6%)

- Mesure du bénéfice clinique à 12 mois :
  - Statut NYHA III/IV : 48/54 (88,9%) à J0 *vs* 14/54 (25,9%) à 12 mois (patients appariés)
  - QoL (SF-36), 47 patients appariés

	J0	12M	Difference 12M-J0
Composante de santé physique	32,1 ± 9,6	36,1 ± 10,8	4 ± 10,6 IC95% [0,8-7,1]
Composante de santé mentale	45,5 ± 12,6	48,7 ± 11,9	3,2 ± 11,7 IC95% [-0,2-6,7]

  - Fonction ventriculaire, n=54

	J0	12M	Difference 12M-J0
LVEDV	171,8 mL ± 50,5	139,7 mL ± 42,6	-32,1 mL ± 28,1
LVESV	82,2 mL ± 42,1	72,2 mL ± 35,8	-10 mL ± 21,5

  - Taux de ré-hospitalisation pour insuffisance cardiaque (n=78) : 0,65 IC95% [0,50-0,86] à J0 *vs* 0,36 IC95% [0,24-0,54] à 12 mois

Complications (n=78)

	J30		12M	
	% pts	Nb évènements	% pts	Nb évènements
Décès	6 (7,7%)	6	18 (23,1%)	18
Infarctus du myocarde	2 (2,6%)	2	4 (5,1%)	5
Réintervention pour chirurgie de réparation ou remplacement de la valve mitrale	0	0	0	0
Conversion chirurgicale en urgence	0	0	0	0
AVC	2 (2,6%)	2	2 (2,6%)	2
Insuffisance rénale	3 (3,8%)	3	5 (6,4%)	5
Infection	0	0	0	0
Ventilation > 48 h	2 (2,6%)	2	2 (2,6%)	2
Complication gastro-intestinale nécessitant une chirurgie	1 (1,3%)	1	3 (3,8%)	3
Fibrillation auriculaire	0	0	0	0
Septicémie	0	0	3 (3,8%)	3
Transfusion ≥ 2 culots globulaires	14 (17,9%)	22	19 (24,4%)	31
Total	**21 (26,9%)**	**38**	**33 (42,3%)**	**69**

Commentaires

- Mise en place du groupe contrôle après avoir pris connaissance des résultats des patients inclus dans le groupe MITRACLIP : biais de sélection et d'évaluation majeurs.
- Inclusion des patients ayant une insuffisance mitrale d'étiologie multiple.
- Adjudication des décès (origine cardiaque ou non) et évènements indésirables par un comité central pour le groupe MITRACLIP mais par les sites pour le groupe contrôle.
- Critère de jugement principal de sécurité : risque de première espèce en unilatéral (α=4,258%) deux fois plus important que la convention (α=2,5% en unilatéral).
- Aucun ajustement du risque α n'a été effectué sur les critères secondaires et les analyses *post hoc* pour prendre en compte la multiplicité des critères.
- Données échocardiographiques révisées par un Core-Lab indépendant.
- Absence de méthode de remplacement des données manquantes pour les données fonctionnelles et les données échocardiographiques pouvant ainsi surestimer le bénéfice clinique réel de MITRACLIP.
- Etude financée par le laboratoire Evalve.

Références

1. European Society of Cardiology, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ*, et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Eur Heart J 2012;33(19):2451-96.

2. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. Lancet 2006;368(9540):1005-11.

3. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW*, et al.* A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe. The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. Eur Heart J 2003;24(13):1231-43.

4. European Society of Cardiology, Heart Failure Association, McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A*, et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Eur Heart J 2012;33(14):1787-847.

5. Société française d'anesthésie et de réanimation, Martin C, Auboyer C, Dupont H, Gauzit R, Kitzis M*, et al.* Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (patients adultes). Actualisation 2010. Paris: SFAR; 2010. http://www.sfar.org/article/669/antibioprophylaxie-en-chirurgie-et-medecine-interventionnelle-patients-adultes-cc-2010

6. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS*, et al.* Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. N Engl J Med 2011;364(15):1395-406.

7. Whitlow PL, Feldman T, Pedersen WR, Lim DS, Kipperman R, Smalling R*, et al.* Acute and 12-month results with catheter-based mitral valve leaflet repair: the EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) high risk study. J Am Coll Cardiol 2012;59(2):130-9.

8. Pleger ST, Mereles D, Schulz-Schonhagen M, Krumsdorf U, Chorianopoulos E, Rottbauer W*, et al.* Acute safety and 30-day outcome after percutaneous edge-to-edge repair of mitral regurgitation in very high-risk patients. Am J Cardiol 2011;108(10):1478-82.

9. Wiebe J, Franke J, Lubos E, Boekstegers P, Schillinger W, Ouarrak T*, et al.* Percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system according to the predicted risk by the logistic EuroSCORE: preliminary results from the German Transcatheter Mitral Valve Interventions (TRAMI) Registry. Catheter Cardiovasc Interv 2014;84(4):591-8.

10. Armoiry X, Brochet E, Lefevre T, Guerin P, Dumonteil N, Himbert D*, et al.* Initial French experience of percutaneous mitral valve repair with the MitraClip: a multicentre national registry. Arch Cardiovasc Dis 2013;106(5):287-94.

11. Van den Branden BJ, Swaans MJ, Post MC, Rensing BJ, Eefting FD, Jaarsma W*, et al.* Percutaneous edge-to-edge mitral valve repair in high-surgical-risk patients: do we hit the target? JACC Cardiovasc Interv 2012;5(1):105-11.

12. Sürder D, Pedrazzini G, Gaemperli O, Biaggi P, Felix C, Rufibach K*, et al.* Predictors for efficacy of percutaneous mitral valve repair using the MitraClip system: the results of the MitraSwiss registry. Heart 2013;99(14):1034-40.

13. Reichenspurner H, Schillinger W, Baldus S, Hausleiter J, Butter C, Schäefer U*, et al.* Clinical outcomes through 12 months in patients with degenerative mitral regurgitation treated with the MitraClip® device in the ACCESS-EU phase I investigators. Eur J Cardiothorac Surg 2013;44(4):e280-8.

14. Grasso C, Capodanno D, Scandura S, Cannata S, Immè S, Mangiafico S*, et al.* One- and twelve-month safety and efficacy outcomes of patients undergoing edge-to-edge percutaneous mitral valve repair (from the GRASP Registry). Am J Cardiol 2013;111(10):1482-7.

15. Treede H, Schirmer J, Rudolph V, Franzen O, Knap M, Schluter M*, et al.* A heart team's perspective on interventional mitral valve repair: percutaneous clip implantation as an important adjunct to a surgical mitral valve program for treatment of high-risk patients. J Thorac Cardiovasc Surg 2012;143(1):78-84.

16. Auricchio A, Schillinger W, Meyer S, Maisano F, Hoffmann R, Ussia GP*, et al.* Correction of mitral regurgitation in nonresponders to cardiac resynchronization therapy by MitraClip improves symptoms and promotes reverse remodeling. J Am Coll Cardiol 2011;58(21):2183-9.

17. American College of Cardiology, American Heart Association, Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA*, et al.* 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease. J Am Coll Cardiol 2014;63(22):e57-185.

18. American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J*, et al.* 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure. Circulation 2013;128(16):e240-327.

19. National Institute for Health and Clinical Excellence. Percutaneous mitral valve leaflet repair for mitral

regurgitation. NICE interventional procedure guidance 309. Manchester: NICE; 2009. http://www.nice.org.uk/guidance/ipg309/resources/guidance-percutaneous-mitral-valve-leaflet-repair-for-mitral-regurgitation-pdf

20. Ludwig Boltzmann Institut. Perkutane mitralklappenintervention mittels Mitralclip bei Mitralklappeninsuffizienz. Update 2012, systematischer review. . Wien: LBI-HTA; 2012.

21. National Health Committee. Percutaneous interventions for Mitral Regurgitation. Technology note. Wellington: NHC; 2013. http://nhc.health.govt.nz/system/files/documents/publications/percutaneous-interventions-for-mrt.pdf

22. Food and Drug Administration. MitraClip® Clip Delivery System. FDA summary of safety and effectiveness data (SSED). Silver Spring: FDA; 2013. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/P100009b.pdf

23. Lim DS, Reynolds MR, Feldman T, Kar S, Herrmann HC, Wang A*, et al.* Improved functional status and quality of life in prohibitive surgical risk patients with degenerative mitral regurgitation after transcatheter mitral valve repair. J Am Coll Cardiol 2014;64(2):182-92.

24. Medical Services Advisory Committee. Public summary document. Application No. 1192.1 – The reduction of severe mitral regurgitation through tissue approximation using transvenous/transseptal techniques. Canberra: Australian Government; 2014. http://msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1387C0671D63E5CCCA257C70001948F3/$File/1192.1-%20MSACPSD%20-%20Mitraclip%20%28D14-1599383%29.DOCX

25. Vakil K, Roukoz H, Sarraf M, Krishnan B, Reisman M, Levy WC*, et al.* Safety and efficacy of the MitraClip(® system for severe mitral regurgitation: a systematic review. Catheter Cardiovasc Interv 2014;84(1):129-36.

26. Munkholm-Larsen S, Wan B, Tian DH, Kearney K, Rahnavardi M, Dixen U*, et al.* A systematic review on the safety and efficacy of percutaneous edge-to-edge mitral valve repair with the MitraClip system for high surgical risk candidates. Heart 2014;100(6):473-8.

27. Herrmann HC, Rohatgi S, Wasserman HS, Block P, Gray W, Hamilton A*, et al.* Mitral valve hemodynamic effects of percutaneous edge-to-edge repair with the MitraClip™ device for mitral regurgitation. Catheter Cardiovasc Interv 2006;68(6):821-8.

28. Herrmann HC, Kar S, Siegel R, Fail P, Loghin C, Lim S*, et al.* Effect of percutaneous mitral repair with the MitraClip® device on mitral valve area and gradient. EuroIntervention 2009;4(4):437-42.

29. Biner S, Siegel RJ, Feldman T, Rafique AM, Trento A, Whitlow P*, et al.* Acute effect of percutaneous MitraClip therapy in patients with haemodynamic decompensation. Eur J Heart Fail 2012;14(8):939-45.

30. Gaemperli O, Moccetti M, Surder D, Biaggi P, Hurlimann D, Kretschmar O*, et al.* Acute haemodynamic changes after percutaneous mitral valve repair: relation to mid-term outcomes. Heart 2012;98(2):126-32.

31. Feldman T, Kar S, Rinaldi M, Fail P, Hermiller J, Smalling R*, et al.* Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. J Am Coll Cardiol 2009;54(8):686-94.

32. Tamburino C, Ussia GP, Maisano F, Capodanno D, La Canna G, Scandura S*, et al.* Percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system: acute results from a real world setting. Eur Heart J 2010;31(11):1382-9.

33. Franzen O, Baldus S, Rudolph V, Meyer S, Knap M, Koschyk D*, et al.* Acute outcomes of MitraClip therapy for mitral regurgitation in high-surgical-risk patients: emphasis on adverse valve morphology and severe left ventricular dysfunction. Eur Heart J 2010;31(11):1373-81.

34. Franzen O, van der Heyden J, Baldus S, Schlüter M, Schillinger W, Butter C*, et al.* MitraClip® therapy in patients with end-stage systolic heart failure. Eur J Heart Fail 2011;13(5):569-76.

35. Neuss M, Schau T, Schoepp M, Seifert M, Hölschermann F, Meyhöfer J*, et al.* Patient selection criteria and midterm clinical outcome for MitraClip therapy in patients with severe mitral regurgitation and severe congestive heart failure. Eur J Heart Fail 2013;15(7):786-95.

36. Divchev D, Kische S, Paranskaya L, Schneider H, Rehders T, Ortak J*, et al.* In-hospital outcome of patients with severe mitral valve regurgitation classified as inoperable and treated with the MitraClip® device. J Interv Cardiol 2012;25(2):180-9.

37. Van den Branden BJ, Post MC, Swaans MJ, Rensing BJ, Eefting FD, Plokker HW*, et al.* Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique in a high-risk population. Neth Heart J 2010;18(9):437-43.

38. Ussia GP, Cammalleri V, Sarkar K, Scandura S, Immè S, Pistritto AM*, et al.* Quality of life following percutaneous mitral valve repair with the MitraClip System. Int J Cardiol 2012;155(2):194-200.

39. Baldus S, Schillinger W, Franzen O, Bekeredjian R, Sievert H, Schofer J*, et al.* MitraClip therapy in daily clinical practice: initial results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. Eur J Heart Fail 2012;14(9):1050-5.

40. Schillinger W, Hünlich M, Baldus S, Ouarrak T, Boekstegers P, Hink U*, et al.* Acute outcomes after MitraClip(® therapy in highly aged patients: results from

the German TRAnscatheter Mitral valve Interventions (TRAMI) Registry. EuroIntervention 2013;9(1):84-90.

41. Rudolph V, Lubos E, Schlüter M, Lubs D, Goldmann B, Knap M*, et al.* Aetiology of mitral regurgitation differentially affects 2-year adverse outcomes after MitraClip therapy in high-risk patients. Eur J Heart Fail 2013;15(7):796-807.

42. Maisano F, Franzen O, Baldus S, Schäfer U, Hausleiter J, Butter C*, et al.* Percutaneous mitral valve interventions in the real world. Early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. J Am Coll Cardiol 2013;62(12):1052-61.

43. Société Française de Cardiologie, Piot O, Anselme F, Bovéda S, Chauvin M, Daubert JC, Defaye P, Deharo JC et al. Guidelines issued by the French Society of Cardiology concerning the competence, performance and environment required in the practice of diagnostic and interventional cardiac electrophysiology. Arch Cardiovasc Dis. 2011 Nov;104(11):586-90.

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

24 mars 2015

CONCLUSIONS

MITRACLIP, clip de réparation mitrale bord à bord

Demandeur : ABBOTT France SAS (France)

Fabricant : Evalve Inc (Etats-Unis)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 4)

Indications retenues :	Patients avec insuffisance mitrale sévère, d'origine dégénérative, symptomatique malgré une prise en charge médicale optimale, non éligibles à la chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire et répondant aux critères échocardiographiques d'éligibilité. Tous ces critères et en particulier la contre-indication chirurgicale doivent être validés par une équipe multidisciplinaire *ad hoc.* Les patients ayant une espérance de vie inférieure à un an compte tenu de comorbidités extracardiaques ne sont pas éligibles à la technique (non indication).
Service Attendu (SA) :	Dans les indications retenues : **Suffisant,** en raison de : • **l'intérêt thérapeutique** du clip de réparation mitrale bord à bord pour le traitement de l'insuffisance mitrale sévère, symptomatique, d'origine dégénérative, • **l'intérêt de santé publique attendu** compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie. Pour le traitement de l'insuffisance mitrale dégénérative modérée (3+) à sévère (4+) chez les patients à haut risque chirurgical : • **Insuffisant** Pour le traitement de l'insuffisance mitrale mixte modérée (3+) à sévère (4+) chez les patients à haut risque chirurgical ou non éligibles à la chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire : • **Insuffisant** Pour le traitement de l'insuffisance mitrale fonctionnelle modérée (3+) à sévère (4+) chez les patients à haut risque chirurgical ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche > 40% et n'ayant pas été hospitalisés pour insuffisance cardiaque dans les 12 mois précédents : • **Insuffisant**

Comparateur retenu :	Absence d'alternative
Amélioration du SA :	**ASA de niveau II**
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	• Dix études observationnelles, prospectives, non comparatives documentant la faisabilité d'implantation du dispositif MITRACLIP et les résultats d'efficacité et de sécurité à court et moyen terme chez des patients à haut risque chirurgical ou non éligibles à un geste chirurgical correcteur ayant une insuffisance mitrale de stade 3+/4+ d'origine dégénérative ou fonctionnelle. • Quatre recommandations de pratique clinique (deux recommandations sur la prise en charge des valvulopathies et deux recommandations sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque). • Cinq évaluations des technologies de santé supportant la commercialisation ou le remboursement de MITRACLIP dans des pays étrangers.

Éléments conditionnant le SA : Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel.
Modalités de prescription et d'utilisation :	Compte tenu de la difficulté de la technique d'implantation d'un clip de réparation mitrale bord à bord, de la courbe d'apprentissage qui en résulte et de la stricte sélection des patients, la Commission recommande que l'implantation de MITRACLIP soit encadrée, avec la mise en œuvre de l'article L 1151-1 du Code de la santé publique. <u>Sélection des patients</u> La sélection des patients éligibles à la procédure doit être réalisée lors de la réunion multidisciplinaire *ad hoc* impliquant un chirurgien cardio-vasculaire et thoracique, un cardiologue interventionnel, un cardiologue clinicien, un échocardiographiste et un anesthésiste-réanimateur. L'obtention de l'avis d'un gériatre est très fortement recommandée. Des spécialistes cliniques du laboratoire Abbott Vascular peuvent être consultés pour vérifier la compatibilité de l'anatomie valvulaire à la pose du dispositif. <u>Composition des équipes et formation requise</u> Doivent être présents en salle d'intervention, un anesthésiste-réanimateur, un infirmier anesthésiste, un échocardiographiste et un cardiologue interventionnel ou rythmologue interventionnel ayant l'expérience de la ponction transseptale (au moins 30 procédures par an). Pour la gestion des risques de tamponnade, doit être disponible un chirurgien cardio-vasculaire et thoracique ou un cardiologue ayant la compétence du drainage péricardique percutané. En termes de formation, tout opérateur d'un centre amené à être habilité doit : • avoir l'expérience de la ponction transseptale avec au moins 30 procédures par an ; • avoir acquis dans le cadre d'une formation initiale spécifique au dispositif implanté la connaissance nécessaire à cette activité et la maintenir ;

	• avoir une formation pratique par compagnonnage à la technique : les 20 premières procédures sont accompagnées par un proctor médical et les 50 premières par un spécialiste clinique du laboratoire Abbott Vascular. L'échocardiographiste doit également bénéficier de la même formation initiale au dispositif implanté et la même formation pratique par compagnonnage. La Commission recommande également un seuil minimal d'activité fixé à 2 implantations de dispositif MITRACLIP par mois et par opérateur. <u>Environnement technique</u> Le plateau technique doit être un centre médico-chirurgical regroupant sur le même site les plateaux techniques de cardiologie interventionnelle et de chirurgie cardiaque, ou un centre regroupant sur le même site les plateaux techniques de cardiologie interventionnelle et de rythmologie agréé par l'Agence Régionale de Santé (ARS) pour les procédures d'ablation de fibrillation atriale. La procédure doit être réalisée en salle de cathétérisme avec définition optimale d'images radiologiques et ambiance conforme à celle d'un bloc opératoire en termes d'asepsie.
Conditions du renouvellement :	La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats d'un registre réalisé avec la participation des professionnels de santé concernés visant à documenter a minima chez tous les patients implantés en France : les décès, les réinterventions pour cause de dysfonction valvulaire mitrale, les fuites mitrales de stade 3+/4+ et l'évolution de l'insuffisance cardiaque. Le suivi des patients devrait être réalisé à 1 mois de suivi, 1 an puis une fois par an pendant 3 ans. Les caractéristiques des patients à l'inclusion devront être renseignées (type et gravité d'insuffisance mitrale, classification NYHA, comorbidités…).
Population cible :	Environ 1 350 patients par an.

Avis 2 définitif

REPUBLIQUE FRANCAISE

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS N° 2015.0032/AC/SEAP du 1er avril 2015 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'inscription sur la Liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale de l'acte de « Pose de clip sur la valve mitrale par voie veineuse transcutanée avec ponction transseptale »

Le collège de la Haute Autorité de santé, ayant valablement délibéré en sa séance du 1er avril 2015,

Vu l'article L.162-1-7 du code de la sécurité sociale,
Vu l'avis de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé du 24 mars 2015 portant sur le dispositif médical MITRACLIP, clip de réparation mitrale bord à bord,

ADOPTE L'AVIS SUIVANT :

Le collège est favorable à l'inscription de l'acte de « Pose de clip sur la valve mitrale par voie veineuse transcutanée avec ponction transseptale » sur la Liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale, selon les conditions énoncées dans l'avis de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé du 24 mars 2015 visé ci-dessus.

Le présent avis sera publié au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 1er avril 2015

Pour le collège,
le président,
Pr Jean-Luc Harousseau

signé

Toutes les publications de l'HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr

ISBN 978-2-11-139048-5