

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****MITRACLIP XTR****Clip de réparation mitrale bord à bord**

Renouvellement d'inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 5 octobre 2021**Faisant suite à l'examen du 21 septembre 2021, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 5 octobre 2021.****Demandeur** : ABBOTT Medical France SAS (France)**Fabricant** : ABBOTT Laboratories / ABBOTT VASCULAR Cardiac Therapies (États-Unis)Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).**L'essentiel****Indications retenues****Insuffisance mitrale primaire**

Patients ayant une 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.

Insuffisance mitrale secondaire

Patients avec une insuffisance mitrale secondaire de grade 3+/4+ symptomatique malgré une prise en charge médicale optimale et remplissant les critères suivants :

- non éligibles à la chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire,
- ayant eu une hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans les 12 mois précédant l'intervention,
- ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche comprise entre 20 et 50%,
- et une surface de l'orifice régurgitant $> 0,3 \text{ cm}^2$ et un volume télé-diastolique indexé du ventricule gauche $\leq 96 \text{ mL/m}^2$.

Les patients ayant un ventricule gauche fortement dilaté (défini par un volume télédiastolique indexé du ventricule gauche $> 96 \text{ mL/m}^2$) et une insuffisance mitrale modérée ou moindre, démontré par un orifice régurgitant de la valve mitrale $\leq 0,3 \text{ cm}^2$, ne sont pas éligibles à la technique (non indication).

	Les critères cliniques et échocardiographiques 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.
Service rendu (SR)	Suffisant
Comparateurs retenus	Les autres dispositifs de la gamme MITRACLIP inscrits sur la LPPR.
Amélioration Service rendu (ASR)	ASR de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans
Données analysées	Aucune étude spécifique n'est disponible pour le dispositif MITRACLIP XTR. Les données retenues sont spécifiques de la première génération. Ont été analysées : – Les données actualisées de deux études prospectives, multicentriques, comparatives, randomisées : • COAPT avec le suivi de 466 patients à 3 ans ; • MITRA-FR avec le suivi de près de 300 patients à 2 ans. – Les résultats de l'étude post-inscription demandée, le registre MITRAGISTER. Un rapport d'étude intermédiaire est fourni avec les données de 1 832 patients.
Éléments conditionnant le Service rendu (SR) – Spécifications techniques – Modalités de prescription et d'utilisation	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. Celles mentionnées au chapitre 5.2. La Commission recommande la mise en œuvre de l'article L.1151-1 du code de la santé publique pour l'encadrement des actes associés.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Les résultats actualisés du registre MITRAGISTER devront être fournis ainsi que les résultats de l'étude RESHAPE-HF2. Par ailleurs, la demande de renouvellement devra apporter toutes les autres données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations. Ces données seront également demandées lors de la demande d'inscription de modèles de génération ultérieure.
Population cible	La population cible ne peut être estimée en l'absence de donnée spécifique aux indications retenues. À titre informatif, les avis des experts estiment une population de patients éligibles à la technique dans les indications retenues comprise entre 2 600 et 4 100 (1 600 dans l'insuffisance mitrale primaire et une fourchette large comprise entre 1 000 et 2 500 dans l'insuffisance mitrale secondaire).

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et références	4
1.3 Conditionnement	4
1.4 Revendications du demandeur	4
2. Historique du remboursement	5
3. Caractéristiques du produit	5
3.1 Marquage CE	5
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	6
3.4 Acte associé	6
4. Service rendu (SR)	7
4.1 Intérêt du produit	7
4.2 Intérêt de santé publique	21
4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)	22
5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)	23
5.1 Spécifications techniques minimales	23
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	23
6. Amélioration Service rendu (ASR)	24
6.1 Comparateurs retenus	24
6.2 Niveau d'ASR	24
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	24
8. Durée d'inscription proposée	24
9. Population cible	24

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – octobre 2021

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

1.2 Modèles et références

Les références faisant l'objet de la demande sont reprises en suivant :

Descriptif des produits	Références
Kit complet MITRACLIP XTR	MSK0602-XTR
Système de pose du clip	CDS0602-XTR
Cathéter guide orientable	SGC0302
Accessoires	
Stabilisateur	SZR01ST
Support élévateur	LFT01ST
Plateau de soutien	PLT01ST

1.3 Conditionnement

Les éléments implantables du système MITRACLIP XTR sont fournis de façon unitaire et stérile dans des sachets scellés.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande de renouvellement d'inscription concerne les indications suivantes :

« Insuffisance mitrale dégénérative

Patients ayant une 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.

Insuffisance mitrale secondaire

Patients avec une insuffisance mitrale secondaire de grade 3+/4+ symptomatique malgré une prise en charge médicale optimale et remplissant les critères suivants :

- non éligibles à la chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire,*
- ayant eu une hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans les 12 mois précédant l'intervention,*
- ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche comprise entre 20 et 50%,*

- et une surface de l'orifice régurgitant $> 0,3 \text{ cm}^2$ et un volume télédiastolique indexé du ventricule gauche $\leq 96 \text{ mL/m}^2$.

Les patients ayant un ventricule gauche fortement dilaté (défini par un volume télédiastolique indexé du ventricule gauche $> 96 \text{ mL/m}^2$) et une insuffisance mitrale modérée ou moindre, démontré par un orifice régurgitant de la valve mitrale $\leq 0,3 \text{ cm}^2$, ne sont pas éligibles à la technique (non indication).

Les critères cliniques et échocardiographiques 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. »

1.4.2 Comparateurs revendiqués

Les comparateurs revendiqués sont : « les autres MITRACLIP ».

1.4.3 ASR revendiquée

Il est revendiqué : « une absence d'amélioration du service rendu (ASR V) ».

2. Historique du remboursement

MITRACLIP XTR a été évalué par la Commission en 2018 pour l'indication de l'insuffisance mitrale primaire et en 2019 pour l'indication de l'insuffisance mitrale secondaire. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite aux arrêtés^{1,2} du 20/11/2018 (Journal officiel du 23/11/2018) et du 17/09/2020 (Journal officiel du 22/09/2020).

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe III, notification par l'organisme notifié BSI Group The Netherlands B.V. (n°2797), Pays-Bas.

3.2 Description

Le système est composé d'un cathéter guide orientable avec un dilateur et d'un système de mise en place associant le clip, un manchon orientable et un cathéter de largage. Le clip MITRACLIP XTR est composé d'un alliage de nickel-titane 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. Les dimensions du système sont reprises dans le tableau suivant :

¹ Arrêté du 20/11/2018 portant inscription des systèmes de clip percutané pour valve mitrale MITRACLIP NTR et MITRACLIP XTR de la société ABBOTT France au titre III de la liste des produits et prestations remboursable prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 23/11/2018. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 21/09/2021]

² Arrêté du 17/09/2020 portant modification des systèmes de clip percutané pour valve mitrale MITRACLIP NTR et MITRACLIP XTR de la société ABBOTT France inscrits au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 22/09/2020. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 21/09/2021]

Cathéter de largage	
Longueur étendue (du manchon incurvé à 90°)	> 65 mm
Manchon orientable	
Longueur de travail utile	109,5 cm
Diamètre extérieur de la gaine distale du cathéter	5,3 mm (16 Fr)
Implant MITRACLIP XTR	
Largeur de préhension à 120° (au minimum)	22 mm
Largeur du clip à 180° (nominal)	25 mm
Largeur des bras (maximum)	5 mm
Longueur des bras (maximum)	12 mm
Cathéter-guide orientable	
Longueur utile	80,0 cm
Diamètre externe du corps proximal	8,1 mm (24 Fr)
Diamètre externe de l'extrémité / du corps distal du cathéter (franchissement septal)	7,7 mm (23 Fr)
Dilatateur	
Longueur utile	122,0 cm
Diamètre interne du corps	1,0 mm (3Fr)
Diamètre externe du corps	5,4 mm (16 Fr)
Diamètre externe de l'extrémité distale	1,5 mm (4 Fr)

3.3 Fonctions assurées

Un clip de réparation mitrale bord à bord 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 mitrale.

3.4 Acte associé

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 67, 26/04/2021), l'acte associé à la pose d'un clip de réparation mitrale bord à bord est référencé sous le chapitre « Actes thérapeutiques sur les valves cardiaques ».

DBBF198

Rétrécissement de l'orifice atrioventriculaire gauche par dispositif par voie veineuse transcutanée et voie transseptale avec guidage par échographie-doppler par voie transoesophagienne

La prise en charge de cet acte est assurée dans les indications des dispositifs médicaux ayant obtenu un service attendu suffisant et étant inscrits sur la LPPR.

4. Service rendu (SR)

4.1 Intérêt du produit

4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

4.1.1.1 Rappel des avis précédemment émis par la commission

Dans son avis du 24/03/2015 [\[lien\]](#) sur MITRACLIP, la Commission s'est prononcée pour un service attendu :

- suffisant, avec une ASA de niveau II par rapport à l'absence d'alternative dans l'indication de l'insuffisance mitrale sévère, d'origine dégénérative, symptomatique malgré une prise en charge optimale, non éligible à la chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire
- service insuffisant pour les autres indications relatives à la prise en charge de :
- l'insuffisance mitrale dégénérative de grade 3+/4+ chez des patients à haut risque chirurgical de remplacement ou de réparation valvulaire mitrale ;
- l'insuffisance mitrale fonctionnelle ou mixte de grade 3+/4+ chez des patients à haut risque ou contre-indiqués à la chirurgie de remplacement ou de réparation valvulaire mitrale.

L'évaluation de la Commission était basée sur les éléments suivants :

- 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 destinées à appuyer la commercialisation ou le remboursement de MITRACLIP dans des pays étrangers.

Concernant les dispositifs MITRACLIP NT, MITRACLIP NTR et MITRACLIP XTR, la Commission a rendu ses avis favorables au regard de l'équivalence technique des produits par rapport à la version initiale MITRACLIP en 2017 et 2018 (ASA V). Aucune donnée clinique spécifique à MITRACLIP NT, MITRACLIP NTR ou MITRACLIP XTR n'était disponible.

En 2019, la Commission a octroyé un service attendu suffisant et une amélioration du service attendu de niveau III (modérée) de MITRACLIP NTR et MITRACLIP XTR par rapport au traitement médical optimal seul pour l'extension d'indication aux patients ayant une insuffisance mitrale d'origine secondaire [\[lien\]](#). L'indication retenue était la suivante :

Patients avec une insuffisance mitrale secondaire de grade 3+/4+ symptomatique malgré une prise en charge médicale optimale et remplissant les critères suivants (validés par une équipe multidisciplinaire *ad hoc*) :

- non éligibles à la chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire,
- ayant eu une hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans les 12 mois précédant l'intervention, - ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche comprise entre 20 et 50%,
- et une surface de l'orifice régurgitant $> 0,3 \text{ cm}^2$ et un volume télédiastolique indexé du ventricule gauche $\leq 96 \text{ mL/m}^2$.

La Commission s'était basée sur des données spécifiques à la première génération MITRACLIP :

- Deux études prospectives, multicentriques, contrôlées, randomisées de supériorité visant à montrer l'intérêt de MITRACLIP en sus du traitement médical optimal :
- COAPT, dont le critère de jugement principal d'efficacité était le taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque à 24 mois de suivi chez 614 patients randomisés ;
- MITRA-FR, dont le critère de jugement principal d'efficacité était un taux composite de décès toutes causes et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque non programmée à 12 mois de suivi chez 307 patients randomisés.
- Une revue de la littérature associée à une méta-analyse ayant pris en compte 6 études non randomisées portant sur un total de 2 121 patients dont 93% avec une insuffisance mitrale secondaire. La durée médiane de suivi était de 400 jours et la méta-analyse visait à démontrer l'intérêt de MITRACLIP en sus du traitement médical optimal sur le taux de décès toutes causes et le taux de réhospitalisation.
- Une recommandation de pratique clinique européenne portant sur la prise en charge de valvulopathies.
- Une conférence de consensus européenne sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque.

Enfin, dans ses avis la Commission avait subordonné le renouvellement d'inscription à la présentation des résultats des études suivantes :

- d'une étude post-inscription : 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 avec un suivi réalisé à 1 mois de suivi, 1 an puis une fois par an pendant 3 ans et la description des caractéristiques des patients à l'inclusion (type et gravité d'insuffisance mitrale, classification NYHA, comorbidités...). À cet effet, MITRAGISTER, registre de l'insuffisance mitrale réalisé sous l'égide de la Société Française de Cardiologie a été mis en place,
- RESHAPE-HF2 (étude en cours de réalisation pour l'insuffisance mitrale secondaire).

4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

Huit publications / études non spécifiques sont fournies. Elles portent sur la première génération de MITRACLIP :

- la méta-analyse de Sun *et al.*³ visant à évaluer le pronostic des patients traités par MITRACLIP en fonction de la présence ou non d'une fibrillation auriculaire préexistante. Cette publication n'a pas été retenue au regard de la qualité de la majorité des études incluses. Sept études sur huit sont observationnelles avec le risque de non prise en compte de facteurs de confusion et enfin, l'analyse est réalisée quelle que soit l'indication d'implantation sans distinction possible des résultats en fonction de l'étiologie de l'insuffisance mitrale ou même de l'importance de la fuite mitrale ;
- le suivi à 36 mois des patients randomisés dans l'étude COAPT⁴. Cette étude a été retenue et est décrite en suivant ;
- des analyses *post hoc* de l'étude princeps COAPT :

³ Sun F, Liu H, Zhang Q, Lu F, Zhan H, Zhou J. Impact of atrial fibrillation on outcomes of patients treated by transcatheter mitral valve repair: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(40):e22195.

⁴ Mack M, Lindenfeld J, Abraham W, Kar S, Lim D, Mishell J, *et al.* 3-year outcomes of transcatheter mitral valve repair in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(8):1029-1040.

- l'étude de Ben-Yehuda *et al.*⁵ visant à évaluer le pronostic des patients traités par MITRACLIP en fonction de la présence ou non d'une hypertension pulmonaire (≥ 50 mmHg) à l'inclusion ;
- l'étude de Hahn *et al.*⁶ visant à évaluer le pronostic des patients traités par MITRACLIP associé au traitement médical optimal ou par le traitement médical optimal seul en fonction ou non de la présence d'une régurgitation tricuspide à l'inclusion ;
- l'étude de Giustino *et al.*⁷ visant à décrire le suivi des patients randomisés dans l'étude COAPT en fonction de leur classification NYHA à l'inclusion ;
- l'étude de Lerakis *et al.*⁸ visant à évaluer les résultats de l'étude COAPT à 2 ans de suivi pour les sous-groupes de patients ayant une insuffisance cardiaque et soit une FEVG préservée ou altérée (FEVG $> 40\%$ vs FEVG $\leq 40\%$), soit une dysfonction ventriculaire gauche modérée ou sévère (FEVG $> 30\%$ vs FEVG $\leq 30\%$).

Ces analyses *post hoc* non prévues au protocole initial de l'étude COAPT par ailleurs déjà décrite n'ont pas été retenues. Au regard de l'absence de calcul du nombre de sujets nécessaires et en conséquence de l'absence de puissance nécessaire pour conclure, ces analyses ne sont intéressantes qu'à titre exploratoire pour générer des hypothèses ;

- le suivi à 24 mois des patients randomisés dans l'étude MITRA-FR⁹. Cette étude a été retenue et est décrite en suivant ;
- l'analyse intermédiaire du registre MITRAGISTER (étude post-inscription demandée) est retenue et détaillée en suivant (protocole et rapport d'étude fournis).

Enfin, la HAS a mené une analyse complémentaire pour apprécier l'activité des centres en exploitant les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI).

COAPT – suivi à 3 ans⁴

Pour rappel, COAPT est une étude de supériorité, prospective, contrôlée, randomisée, multicentrique visant à évaluer la sécurité et l'efficacité de la réparation mitrale par voie transcathéter avec MITRACLIP associée au traitement médical optimal *versus* le traitement médical optimal seul chez des patients ayant une insuffisance cardiaque, une régurgitation mitrale secondaire et restant symptomatiques malgré une prise en charge médicale optimale. La méthodologie de cette étude, les caractéristiques des patients et les résultats inhérents à l'analyse du critère de jugement principal et secondaires jusqu'à 24 mois de suivi ont déjà été explicités dans de précédents avis émis par la Commission ([MITRACLIP NTR](#) et [MITRACLIP XTR](#) du 19 novembre 2019).

Un total de 302 patients avait été randomisé dans le groupe MITRACLIP associé au traitement médical optimal et 312 dans le groupe traitement médical optimal seul. A 3 ans, le suivi est disponible pour 92,4% (231/250 : 4 retraits de consentement et 5 perdus de vue) des patients éligibles du groupe MITRACLIP + traitement médical optimal et pour 87,4% (235/269 : 30 retraits de consentement et 4 perdus de vue) des patients éligibles du groupe traitement médical optimal seul.

Les principaux résultats cliniques sont repris dans le tableau suivant :

⁵ Ben-Yehuda O, Shahim B, Chen S, Liu M, Redfors B, Hahn R, *et al.* Pulmonary hypertension in transcatheter mitral valve repair for secondary mitral regurgitation: the COAPT trial. *J Am Coll Cardiol.* 2020 ;76(22):2595-2606.

⁶ Hahn R, Asch F, Weissman N, Grayburn P, Kar S, Lim S, *et al.* Impact of tricuspid regurgitation on clinical outcomes: the COAPT trial. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(11) :1305-1314.

⁷ Giustino G, Lindenfeld J, Abraham W, Kar S, Lim D, Grayburn P, *et al.* NYHA functional classification and outcomes after transcatheter mitral valve repair in heart failure: the COAPT trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13(20)2317-2328.

⁸ Lerakis S, Kini A, Asch F, Kar S, Lim S, Mishell J, *et al.* Outcomes of transcatheter mitral valve repair for secondary mitral regurgitation by severity of left ventricular dysfunction. *EuroIntervention.* 2021. doi :10.4244/EIJ-D-20-01265.

⁹ Iung B, Armoiry X, Vahanian A, Boutitie F, Mewton N, Trochu JN, *et al.* Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(12) :1619-1627.

	MITRACLIP + traitement médical optimal (n=302)	Traitement médical optimal seul (n=312)	HR ou différence + IC _{95%}
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque à 36 mois	35,5%	68,8%	0,49 [0,37 ; 0,63]
Survie sans complication liée au dispositif à 36 mois	91,3% ± 2,1	-	-
Régurgitation mitrale ≤ 2+			
24 mois	99,4%	46%	-
36 mois	98,8%	79,6%	-
Décès toutes causes à 36 mois	42,8%	55,5%	0,67 [0,52 ; 0,85]
Décès ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque à 36 mois	58,8%	88,1%	0,48 [0,39 ; 0,59]
Évolution du score KCCQ entre l'état basal et 24 mois	7,8 ± 2,3	-12,1 ± 2,3	20 [13,7 ; 26,2]
Évolution de la distance de marche en 6 minutes entre l'état basal et 24 mois	-55 m ± 10,8	-93,5 m ± 10,9	38,5 [8,3 ; 68,7]
Hospitalisation toutes causes à 36 mois (taux annualisé nombre d'événements / nombre total de patients-100 années)	103,6	143,9	0,72 [0,57 ; 0,90]
Classe NYHA I ou II			
24 mois	59,2%	39,3%	-
36 mois	49%	30,2%	-

MITRA-FR – suivi à 2 ans⁹

Pour rappel, MITRA-FR est une étude de supériorité, prospective, contrôlée, randomisée, multicentrique visant à évaluer la sécurité et l'efficacité de la réparation mitrale par voie transcathéter avec MITRACLIP associée au traitement médical optimal *versus* le traitement médical optimal seul chez des patients ayant une insuffisance cardiaque, une régurgitation mitrale secondaire et restant symptomatiques malgré une prise en charge médicale optimale. La méthodologie de cette étude, les caractéristiques des patients et les résultats inhérents à l'analyse du critère de jugement principal et secondaires jusqu'à 12 mois de suivi ont déjà été explicités dans de précédents avis émis par la Commission ([MITRACLIP NTR](#) et [MITRACLIP XTR](#) du 19 novembre 2019).

Un total de 152 patients avait été randomisé dans le groupe MITRACLIP associé au traitement médical optimal et 155 dans le groupe traitement médical optimal seul. A 2 ans, le suivi est disponible pour 98% des patients éligibles du groupe MITRACLIP + traitement médical optimal et pour 92,1% des patients éligibles du groupe traitement médical optimal seul.

Les principaux résultats cliniques entre l'état basal et 24 mois sont repris dans le tableau suivant (population en intention de traiter) :

	MITRACLIP + traitement médical optimal	Traitement médical optimal seul	HR + IC _{95%}
Critère de jugement principal (décès toutes causes ou hospitalisations non programmées pour insuffisance cardiaque)			
Patients-année	152	156	
n (taux par 100 patients-année)	97 (63,8)	102 (65,4)	1,01 [0,77 ; 1,34]
Critères de jugement secondaires			
Décès toutes causes			
Patients-année	230	229	
n (taux par 100 patients-année)	53 (23,1)	52 (22,8)	1,02 [0,70 ; 1,50]
Décès d'origine cardiovasculaire			
Patients-année	230	229	
n (taux par 100 patients-année)	47 (20,5)	48 (21,1)	0,99 [0,66 ; 1,48]
Hosp. non progr. pour IC			
Patients-année	152	156	
n (taux par 100 patients-année)	85 (55,9)	94 (62,3)	0,97 [0,72 ; 1,30]
Év. cardiovasculaires majeurs			
Patients-année	149	156	
n (taux par 100 patients-année)	99 (66,4)	102 (65,4)	1,05 [0,79 ; 1,39]

MITRAGISTER

MITRAGISTER est une étude mise en place sous l'égide de la Société Française de Cardiologie (SFC). Le demandeur utilise cette étude pour répondre à la demande de réalisation d'étude post-inscription par la CNEDiMTS. Il s'agit d'une étude observationnelle, non interventionnelle, prospective, multicentrique visant à inclure environ 500 patients bénéficiant de la pose d'un dispositif de la gamme MITRACLIP ou tout autre dispositif de cardiologie interventionnelle destiné à la réparation ou au remplacement de la valve mitrale sur une période d'inclusion de 2 ans. L'objectif est de suivre ces patients jusqu'à 2 ans pour déterminer les facteurs pronostiques associés à la survenue d'insuffisance cardiaque et à la mortalité toute cause en vue de la construction de nouvelles études cliniques randomisées.

Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir une valvulopathie mitrale sévère quelle qu'en soit l'étiologie (primaire, secondaire ou mixte), symptomatique malgré une prise en charge optimale et jugés non éligibles à la chirurgie à l'issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Le critère de jugement principal de cette étude était le recensement des décès toutes causes ou des hospitalisations non programmées pour insuffisance cardiaque à 6, 12 et 24 mois. Les critères de jugement secondaires à ces durées de suivi et en fonction des caractéristiques de l'insuffisance mitrale et de la pathologie cardiaque sous-jacente étaient les suivants : la survie globale, la survie sans événement cardio-vasculaire majeurs (y compris à 30 jours), la survenue d'hospitalisations non programmées pour insuffisance cardiaque, la symptomatologie et la tolérance de la procédure. Il était également prévu d'évaluer les caractéristiques cliniques et échographiques à l'origine de l'exclusion des patients pour un traitement interventionnel sur la valve mitrale.

Le rapport d'étude intermédiaire fourni date du 25/02/2021 et porte sur le sous-groupe de patients ayant bénéficié de la pose d'un dispositif de la gamme MITRACLIP (génération non identifiable). Entre 2016 et 2021, 1 832 patients ont bénéficié de la pose d'un dispositif de la gamme MITRACLIP dans 41 centres (dont 22 établissements publics) dans le cadre de ce registre avec une activité variable et un nombre d'implantation compris entre 1 et 245 selon les centres.

Les principales caractéristiques à l'inclusion sont reprises en suivant :

	n (%)
Année d'inclusion	
2016	25 (1,4%)
2017	253 (13,8%)
2018	447 (24,4%)
2019	536 (29,3%)
2020	526 (28,7%)
2021	45 (2,5%)
Caractéristiques	
Hommes / Femmes	1085 (59,3%) / 746 (40,7%)
Données manquantes	1 (0,1%)
Age moyen	79,2 ans $\pm$ 9,6
Classe NYHA	
I	20 (1,2%)
II	498 (29,2%)
III	884 (51,8%)
IV	305 (17,9%)
Données manquantes	125 (6,8%)
Étiologie de la valvulopathie mitrale	
IM I par prolapsus	1283 (70,6%)
IM II	333 (18,3%)
IM mixte	180 (9,9%)
Détérioration de plastie	9 (0,5%)
Détérioration de prothèse	5 (0,3%)
Maladie calcifiante de l'anneau	7 (0,4%)
Données manquantes	15 (0,8%)
Évaluation qualitative de la fuite mitrale pré-procédure	
II	29 (1,7%)
II/III	40 (2,3%)
III	278 (16,3%)
III/IV	290 (17%)
IV	1072 (62,7%)
Données manquantes	123 (6,7%)
FEVF pré-procédure moyenne	
Données manquantes	166 (9,1%)
Maladie coronaire	
Aucune	952 (58,7%)
Simple	282 (17,4%)
Double	202 (12,5%)
Triple	185 (11,4%)
Données manquantes	211 (11,5%)

	n (%)
Nombre d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (12 derniers mois)	
Aucune	393 (29,4%)
Une	626 (46,9%)
Deux	209 (15,7%)
Trois et plus	107 (8%)
Données manquantes	497 (27,1%)
Euroscore 2, moyen	5,9% ± 6,2

Les principales données procédurales sont reprises en suivant :

	n (%)
Durée moyenne de la procédure	1,7 h ± 0,8
Données manquantes	71 (3,9%)
Nombre de clips implantés	
1	694 (38,3%)
2	960 (52,9%)
3	151 (8,3%)
4	9 (0,5%)
Données manquantes	18 (1%)
Complication per-procédure	109 (6,2%)
Données manquantes	66 (3,6%)
Tamponnade	14 (0,8%)
AVC	2 (0,1%)
Choc	16 (0,9%)
Détachement partiel du clip	21 (1,2%)
Embolisation de la prothèse	3 (0,2%)
Prothèse mal implantée	9 (0,5%)
Autre	74 (4,2%)

La mortalité hospitalière observée était de 2,1%. Par ailleurs, sur l'ensemble de l'effectif, 200 décès ont été recensés pour un total de 1 299 années d'exposition, soit un taux de mortalité de 15,4 pour 100 patients-années IC_{95%} [13,4 ; 17,7].

Les autres résultats d'efficacité et de sécurité rapportés à 6, 12 et 24 mois sont repris en suivant :

	6 mois (n=1029)	12 mois (n=697)	24 mois (n=351)
Classe NYHA			
I	277 (34,7%)	180 (32,6%)	90 (34,4%)
II	405 (50,7%)	284 (51,4%)	129 (49,2%)
III	97 (12,1%)	80 (14,5%)	36 (13,7%)
IV	20 (2,5%)	8 (1,4%)	7 (2,7%)
Données manquantes	230 (22,4%)	145 (20,8%)	89 (25,4%)
FEVG moyenne	50,9% ± 14,3	51,6% ± 14,1	52,3% ± 13,2
Données manquantes	206 (20%)	148 (21,2%)	92 (26,2%)
Évaluation qualitative de la fuite mitrale			
0	43 (4,9%)	37 (6,4%)	13 (4,7%)
I	299 (34,1%)	191 (33%)	94 (34,3%)
I/II	147 (16,7%)	77 (13,3%)	36 (13,1%)
II	214 (24,4%)	158 (27,3%)	85 (31%)
II/III	75 (8,5%)	46 (8%)	14 (5,1%)
III	44 (5%)	33 (5,7%)	18 (6,6%)
III/IV	22 (2,5%)	19 (3,3%)	8 (2,9%)
IV	34 (3,9%)	17 (2,9%)	6 (2,2%)
Données manquantes	151 (14,7%)	119 (17,1%)	77 (21,9%)
Réhospitalisation depuis la procédure ou le dernier suivi	244 (25,5%)	140 (22,1%)	66 (21,6%)
Données manquantes	74 (7,2%)	63 (9%)	45 (12,8%)
Réintervention mitrale			
Non	881 (94,1%)	612 (97,9%)	304 (97,7%)
Oui, chirurgie	27 (2,9%)	6 (1%)	1 (0,3%)
Oui, cardiologie interventionnelle	23 (2,5%)	4 (0,6%)	5 (1,6%)
Oui, les deux	4 (0,4%)	3 (0,5%)	0
Oui, sans précision	1 (0,1%)	0	1 (0,3%)
Données manquantes	93 (9%)	72 (10,3%)	93 (9%)

Le registre MITRAGISTER est fourni par le demandeur pour répondre à la demande d'étude post-inscription de la Commission. Le protocole prévoyait l'inclusion de 500 patients et les résultats portent sur une cohorte de plus de 1 800 patients impliquant 41 centres rendant compte de la pérennité de cette étude observationnelle. Cependant, les données présentées sont des résultats agrégés sans distinction possible selon la nature de l'insuffisance mitrale. Par ailleurs, les résultats portant sur l'efficacité (symptomatologie, FEVG, évaluation de la fuite mitrale) sont des paramètres à interpréter avec la plus grande précaution au regard du nombre important de données manquantes.

Analyse complémentaire sur l'activité des centres

La pratique de l'acte de pose du dispositif MITRACLIP est limitée à des centres experts dont les compositions du plateau technique et des équipes soignantes sont clairement documentées dans l'arrêté du 6 octobre 2016 pris en application de l'article L.1151-1 du code de la santé publique (Annexe 1). Cet arrêté prévoit également un seuil minimal de réalisation d'acte de pose de MITRACLIP de 24 par an. Afin d'identifier les établissements réalisant l'acte de pose de MITRACLIP (DBBF198), le

programme DIAMANT de l'ARS Ile-de-France a été utilisé pour exploiter les données nationales à partir du PMSI. Sur la période de 2017 à 2020, 3 349 procédures ont été réalisées dans 54 établissements. L'activité de ces centres est décrite dans le tableau suivant :

		2017	2018	2019	2020	Total général
Alsace-Cham-pagne-Ardenne-Lorraine	540023264 - CHRU DE NANCY	■	■	13	■	31
	570000646 - HOPITAL-CLINIQUE CLAUDE BERNARD			■	11	■
	570005165 - CHR METZ-THONVILLE			■	12	22
	670780055 - HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG	■	12	12	■	36
Aquitaine-Limou-sin-Poitou-Cha-rentes	330780081 - CLINIQUE SAINT- AUGUSTIN	■	■	12	20	40
	330781196 - CHU DE BORDEAUX	28	64	75	90	257
	860014208 - CENTRE HOSP. UNIVERSITAIRE DE POITIERS			■	13	■
	■			■		■
Auvergne-Rhône-Alpes	380780080 - CHU DE GRENOBLE ALPES	12	23	12	16	63
	420784878 - CHU DE SAINT-ETIENNE	12	24	28	33	97
	630780989 - CHU DE CLERMONT-FERRAND	■	■	14	15	34
	690041124 - MEDIPOLE HOPITAL PRIVE			38	46	84
	690780648 - CLINIQUE DE LA SAUVEGARDE	■	■	15	27	49
	690781810 - HOSPICES CIVILS DE LYON	■		25	30	■
	690782834 - CLINIQUE DU TONKIN	14	25			39
	■			■	■	■
	740781133 - CH ANNECY GENEVOIS			13	12	25
Bourgogne-Franche-Comté	210780581 - CHU DIJON BOURGOGNE		■	■	11	22
	250000015 - CHRU BESANCON	■	13	18	16	49
Bretagne	290000017 - CHRU BREST	■	■	■	19	43
	350005179 - CHRU RENNES	21	39	43	70	173
Centre	370000085 - NCT+ SITE SAINT-GATIEN	■	11	■	11	40
	370000481 - CHU DE TOURS	■	13	21	40	84
Ile-de-France	750100125 - HU PITIE SALPETRIERE APHP	■	■	13	■	28
	750100232 - HU PARIS NORD SITE BICHAT APHP	21	24	19	27	91
	750150104 - INSTITUT MUTUALISTE MONTSOURIS	23	32	34	38	127
	750803447 - HU PARIS OUEST SITE G POMPIDOU APHP	19	24	25	27	95
	780300406 - HOPITAL PRIVE DE PARLY II	■	■	12	■	37
	910300219 - HOPITAL PRIVE JACQUES CARTIER	■	22	12	18	62
	920000684 - HOPITAL MARIE LANNELONGUE				12	12
	920300753 - CLINIQUE CHIRURGICAL AMBROISE PARE			■	11	■
	930300645 - CENTRE CARDIOLOGIQUE DU NORD	12	28	27	24	91
	940100027 - HU HENRI MONDOR SITE HENRI MONDOR APHP	■	11	19	■	39
Nord-Pas-de-Ca-lais-Picardie	590000162 - POLYCLINIQUE DU BOIS LILLE	■	19	22	16	64
	590780193 - CHR LILLE	■	14	29	50	96

		2017	2018	2019	2020	Total général
	800000044 - CHU AMIENS PICARDIE			20	26	52
Normandie	140000100 - CHU DE CAEN NORMANDIE				12	27
	140017237 - HOPITAL PRIVE ST MARTIN-CAEN				16	28
	760780239 - CHU ROUEN				26	38
Occitanie	300780152 - NOUVEL HOPITAL PRIVE LES FRANCISCAINES			12	18	30
	310780259 - CL PASTEUR	49	66	62	63	240
	310781406 - CHU TOULOUSE	20	34	46	55	155
	340015502 - CL DU MILLENAIRE		20	36	33	98
	340780477 - CHU MONTPELLIER		18	23	11	56
Pays de la Loire	440000289 - CHU DE NANTES	18	24	34	43	119
	490000031 - CENTRE HOSPITALIER REGIONAL D'ANGERS		39	29	34	107
Provence-Alpes-Côte d'Azur	060794013 - CTRE CARDIO MEDICO CHIRURGICAL TZANCK		16	12	22	56
	130784051 - HOPITAL PRIVE CLAIRVAL		11	15	11	47
	130785652 - HOPITAL SAINT JOSEPH	11	24	27	32	94
	130786049 - APHM DIRECTION GENERALE		21	37	36	100
Réunion	970408589 - CHU DE LA REUNION			11	14	28
	Total général	384	728	1 008	1 229	3 349
	Nombre de patients distincts	375	701	973	1 156	3 167

Depuis la création de l'acte DBBF198 et en 4 années d'activité, l'implantation du dispositif MITRACLIP a été multipliée par un facteur de 3 dénotant la montée en charge de cet acte. L'activité n'est toujours pas arrivée à un plateau et continue à augmenter et ce même en 2020 malgré la crise sanitaire. Sur les 54 établissements identifiés, 39 ont une activité de plus de 2 ans d'antériorité. Parmi ces 39 centres, 20 ont un seuil d'activité ≥ 24 réalisations d'acte par an conformément aux critères d'encadrement des centres fixés par voie d'arrêté. Notons également 2 centres ayant atteint ce seuil au bout de 2 années d'antériorité dont 1 ayant stoppé son activité en 2018.

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

Aucune étude spécifique aux dispositifs faisant l'objet de la demande n'est fournie. Toutefois, la Commission ayant reconnu l'équivalence technique de ces dispositifs par rapport à la première génération de MITRACLIP, les résultats cliniques des données non spécifiques précédemment retenues peuvent être extrapolés au bénéfice des dispositifs faisant l'objet de la demande.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

COAPT – suivi à 3 ans⁴

Les événements indésirables à 3 ans de suivi sont repris ci-après :

	MITRACLIP + traitement médical optimal (n=302)	Traitement médical optimal seul (n=312)	HR ou différence + IC _{95%}
Décès toutes causes	42,8%	55,5%	0,67 [0,52 ; 0,85]
Décès cardiovasculaire	36%	47,4%	0,65 [0,49 ; 0,85]
Lié à l'ins. cardiaque	21,6%	34,7%	0,51 [0,35 ; 0,74]
Non lié à l'ins. cardiaque	18,4%	19,8%	0,88 [0,58 ; 1,34]
Décès non cardiovasculaire	10,6%	15,5%	0,74 [0,43 ; 1,27]
Hospitalisation toutes causes	77,7%	93,3%	0,70 [0,58 ; 0,84]
Cardiovasculaire	64,6%	86,7%	0,58 [0,48 ; 0,72]
Liée à l'ins. cardiaque	46,5%	81,5%	0,43 [0,34 ; 0,54]
Non liée à l'ins. cardiaque	40,8%	40,6%	0,98 [0,73 ; 1,31]
Non cardiovasculaire	56,9%	62,3%	0,89 [0,71 ; 1,12]
Décès ou hosp. pour ins. cardiaque	59,0%	88,0%	0,48 [0,39 ; 0,59]
Décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour ins. cardiaque	54,6%	85,1%	0,47 [0,38 ; 0,58]
Intervention sur la valve mitrale non planifiée	3,8%	49,2%	0,10 [0,05 ; 0,20]
Réparation transcathéter	3,5%	47,1%	0,10 [0,05 ; 0,20]
Chirurgie	0,4%	3,3%	0,12 [0,02 ; 0,97]
Pontage aortocoronarien ou intervention coronarienne percutanée	4%	4,9%	0,70 [0,29 ; 1,66]
Pontage aortocoronarien	0%	0,7%	-
Intervention coronarienne percutanée	4,0%	4,3%	0,83 [0,34 ; 2,05]
AVC	7,7%	9,8%	0,80 [0,41 ; 1,57]
Infarctus du myocarde	7,7%	13,3%	0,65 [0,35 ; 1,23]
Implantation d'un défibrillateur	3,4%	3,1%	0,96 [0,36 ; 2,56]
Implantation d'un dispositif d'assistance ventriculaire gauche ou transplantation cardiaque	7,3%	11,4%	0,49 [0,25 ; 0,94]
Implantation d'un dispositif d'assistance ventriculaire gauche	5,4%	8,6%	0,48 [0,22 ; 1,04]
Transplantation cardiaque	2,6%	4,9%	0,45 [0,15 ; 1,30]

Les complications liées au dispositif sont reprises en suivant :

	A 30 jours	A 12 mois	A 24 mois	A 36 mois
Taux global	1,4%	3,3%	5,2%	8,7%
Complications liées au dispositif	1,4%	1,4%	1,4%	1,4%

	A 30 jours	A 12 mois	A 24 mois	A 36 mois
Attachement d'un seul feuillet	0,7%	0,7%	0,7%	0,7%
Embolisation du dispositif	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%
Endocardite nécessitant une chirurgie	0	0	0	0
Sténose mitrale nécessitant une chirurgie	0	0	0	0
Autre complication ayant mené à une chirurgie	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%
Progression de l'insuffisance cardiaque	0	2,0%	3,8%	7,4%
Implantation d'un dispositif d'assistance ventriculaire gauche	0	1,2%	2,6%	5,4%
Transplantation cardiaque	0	0,8%	1,3%	2,6%

MITRA-FR – suivi à 2 ans⁹

Les événements indésirables à 2 ans de suivi sont repris ci-après (n, taux par 100 patients-année) :

	MITRACLIP + traitement médical optimal	Traitement médical optimal seul
Tous les événements indésirables	129 (84,9)	128 (82,1)
Transplantation cardiaque ou assistance circulatoire mécanique	7 (4,6)	9 (5,8)
AVC ischémique ou hémorragique	7 (4,6)	3 (1,9)
Mise en place d'une thérapie de remplacement rénal	6 (3,9)	2 (1,3)
Hémorragie sévère	13 (8,6)	6 (3,8)
Infection	32 (21,1)	30 (19,2)

MITRAGISTER

cf. 4.1.1.2 Données non spécifiques.

Matéριοvigilance

MITRACLIP XTR

Les données de matériovigilance rapportées à la fois au niveau français, européen et mondial pour le système MITRACLIP XTR concernent la période de 2018 à mars 2021 :

- France : incidence 3,92%. Les principales occurrences observées concernent : des mouvements involontaires (n=17), des coaptations incomplètes (n=12), des images de faible résolution (n=8), des procédures ou méthodes inappropriées ou incorrectes (n=7) et des blocages mécaniques (n=6).
- Europe : incidence 2,69%. Les principales occurrences observées concernent : des coaptations incomplètes (n=140), des mouvements involontaires (n=75), des images de faible résolution (n=48), des migrations (n=29), des utilisations hors AMM (n=29), des ouvertures ou fermetures difficiles (n=28), des positionnements difficiles ou retardés (n=25), des retraits difficiles (n=21), des expulsions (n=20), des blocages mécaniques et des événements indésirables sans identification du dispositif ou de son problème d'utilisation (n=56).

- Monde : incidence 2,87%. Les principales occurrences observées concernent : des procédures ou méthodes inappropriées ou incorrectes (n=158), des mouvements involontaires (n=84), des expulsions (n=55), des chasses difficiles (n=35), des utilisations hors AMM (n=32), des migrations (n=31) et des activations difficiles ou retardées (n=30).

Cathéter guide SGC0302

Les données de matériovigilance rapportées à la fois au niveau français, européen et mondial pour le cathéter guide SGC0302 concernent la période de 2016 à mars 2021 :

- France : incidence 0,41%. Les principales occurrences observées concernent : des matériaux fendus, coupés ou déchirés (n=2), des déformations due à une contrainte de compression (n=2) et des événements indésirables sans identification du dispositif ou du problème d'utilisation (n=7).
- Europe : incidence 0,31%. Les principales occurrences observées concernent : des fuites (n=27), des matériaux fendus, coupés ou déchirés (n=8), des insertions difficiles (n=7), des ruptures (n=6) et des événements indésirables sans identification du dispositif ou du problème d'utilisation (n=55).
- Monde : incidence 0,58%. Les principales occurrences observées concernent : des fuites (n=49), des ruptures (n=14), des insertions difficiles (n=12), des échecs de positionnement (n=11), des mouvements involontaires (n=10), des matériaux fendus, coupés ou déchirés (n=10) et des événements indésirables sans identification du dispositif ou du problème d'utilisation (n=126).

4.1.1.5 Bilan des données

Il a été finalement retenu le suivi à 3 ans de l'étude COAPT, le suivi à 2 ans de l'étude MITRA-FR ainsi que les résultats intermédiaires de MITRAGISTER (étude post-inscription). Il avait également été demandé les résultats de l'étude RESHAPE-HF2, étude contrôlée, randomisée, prospective, multicentrique, européenne visant à comparer MITRACLIP associé au traitement médical optimal versus le traitement médical seul pour les patients atteints d'insuffisance mitrale secondaire de grade 3+/4+. Les inclusions des patients étant toujours en cours, les résultats demandés n'ont pu être fournis. En conclusion, les résultats des nouveaux éléments de preuve sont cohérents avec les études fournies lors des primo-inscriptions de chacune des indications avec des résultats divergents pour les études COAPT et MITRA-FR ce qui avait amené la Commission à retenir l'indication de l'insuffisance mitrale secondaire uniquement chez un sous-groupe de patients.

En ce qui concerne MITRAGISTER, il s'agit d'une étude pérenne dont les inclusions continuent au titre de l'année 2021. Cependant, les résultats rapportés ne sont pas exhaustifs. En effet, ils ne sont pas représentatifs de tous les patients implantés en France puisque les résultats de 1 762 patients ont été rapportés dans le registre entre 2017 et 2020 alors qu'il est recensé dans le PMSI 3 349 actes réalisés chez 3 167 patients uniques sur la même période. De même, cette étude rapporte l'activité de 41 centres alors que 54 centres au total ont pratiqué l'implantation du dispositif MITRACLIP. Enfin, les résultats de MITRAGISTER ne permettent ni de distinguer les résultats cliniques de l'implantation de MITRACLIP selon l'étiologie de l'insuffisance mitrale ni d'appréhender le total respect des indications admises au remboursement notamment en ce qui concerne les patients atteints d'insuffisance mitrale secondaire.

Néanmoins, l'intégralité des résultats cliniques fournis ne sont pas de nature à remettre en cause l'efficacité et la sécurité de la gamme MITRACLIP dans les indications retenues.

En ce qui concerne l'activité des centres, en prenant en compte l'appropriation de la technique d'implantation ainsi qu'un délai de plus de 2 ans d'antériorité de réalisation de l'acte de pose de MITRACLIP, parmi les 52 centres actifs en 2020, seuls 21 établissements atteignaient un seuil d'activité ≥ 24 implantations par an conformément à l'arrêté du 6 octobre 2016 limitant la pratique de l'acte de pose de MITRACLIP ; ces 21 établissements assurant près de 70% de l'activité totale de cet acte.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

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 n'existe. La prise en charge chirurgicale de patients asymptomatiques dépend notamment de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, du volume téléstolique 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 événements 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, l'implantation d'un clip de réparation mitrale bord à bord par voie mini-invasive a un intérêt dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de l'insuffisance mitrale sévère, symptomatique d'origine dégénérative pour des patients en impasse thérapeutique après consultation d'une Heart Team (recommandation de classe IIB-b)¹⁰.

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. Les recommandations européennes sur la prise en charge des **valvulopathies** soulignent l'intérêt d'intervenir chez les patients avec insuffisance mitrale sévère (surface de l'orifice régurgitant $\text{SOR} \geq 40 \text{ mm}^2$ ou 30 mm^2 si orifice elliptique et volume régurgitant $\text{VR} \geq 60 \text{ mL}$ ou 45 mL si bas débit) restant symptomatiques malgré une prise en charge médicale optimale après consultation d'une Heart Team (recommandation de grade I-B)¹⁰. Les dernières recommandations introduisent également la possibilité de considérer une prise en charge percutanée combinée (TAVI ou revascularisation coronarienne percutanée suivie d'une réparation mitrale transcutanée) en cas

¹⁰ Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, *et al.* 2021 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. Eur J Cardiothorac Surg.2021;ezab389. doi:10.1093/ejcts/ezab389.

d'insuffisance mitrale secondaire persistante chez des patients ayant plusieurs pathologies cardiaques et considérés non appropriés à un geste chirurgical par une Heart Team (recommandation de classe IIa-C)¹⁰. Pour les patients sans autre pathologie cardiaque concomitante, la réparation mitrale bord à bord doit être considérée chez des patients sélectionnés, symptomatiques non éligibles à une chirurgie et avec une chance de répondre au traitement (recommandation de classe IIa-B)¹⁰.

Les dernières recommandations européennes portant sur la thématique de l'**insuffisance cardiaque** proposent la réparation mitrale bord-à-bord pour des patients sélectionnés avec une insuffisance mitrale secondaire, non éligibles à la chirurgie, ne nécessitant pas de revascularisation coronarienne, restant symptomatiques malgré un traitement médical optimal et remplissant les critères d'éligibilité pour obtenir une réduction des hospitalisations liée à l'insuffisance cardiaque (recommandation de classe IIa-B)¹¹. Cette procédure peut également être proposée pour améliorer les symptômes chez des patients sélectionnés avec une insuffisance mitrale secondaire, non éligibles à la chirurgie, ne nécessitant pas de revascularisation coronarienne, restant très symptomatiques malgré une prise en charge optimale mais ne remplissant pas les critères d'éligibilité laissant supposer une diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (recommandation de classe IIb-C)¹¹.

Au vu des données, la Commission estime que MITRACLIP XTR a une place dans la prise en charge de l'insuffisance mitrale.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au clip de réparation mitrale bord à bord MITRACLIP XTR pour des patients ayant une insuffisance mitrale sévère, symptomatique d'origine dégénérative en impasse thérapeutique non éligibles à la chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire mitral et d'un sous-groupe de patients ayant une insuffisance mitrale secondaire de grade 3+/4+ et restant symptomatiques malgré une prise en charge médicale optimale.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 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 $22\% \pm 3$, un taux de décès d'origine cardiaque de $14\% \pm 3$ et un taux d'événements cardiaque (associant les décès d'origine cardiaque, l'insuffisance cardiaque ou l'apparition d'une fibrillation auriculaire) de $33\% \pm 3$. 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 pronostic¹².

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 cardiopathie¹². Chez des patients ayant une insuffisance mitrale ischémique, les taux de décès toutes causes confondues et de mortalité cardiaque étaient respectivement de $62\% \pm 5$ et $50\% \pm 6$ à 5 ans de suivi.

¹¹ McDonagh T, Metra M, Adamo M, Gardner R, Baumbach A, Böhm M, *et al.* 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021 ;ehab368. doi :10.1093/eurheartj/ehab368.

¹² 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.

L'insuffisance mitrale est à l'origine d'une dégradation marquée de la qualité de vie et est une affection grave engageant le pronostic vital des patients.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

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 ans¹³ :

	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 cas¹⁴.

4.2.3 Impact

Chaque dispositif de la gamme MITRACLIP répond à un besoin déjà couvert.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Le clip de réparation mitrale bord à bord MITRACLIP XTR présente un intérêt de santé publique de par son effet dans le traitement de l'insuffisance mitrale qui est une pathologie grave engendrant une dégradation de la qualité de vie.

4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service rendu (SR) est suffisant pour le renouvellement d'inscription du clip de réparation mitrale bord à bord MITRACLIP XTR sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes :

Insuffisance mitrale primaire

¹³ 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.

¹⁴ 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.

Patients ayant une 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.

Insuffisance mitrale secondaire

Patients avec une insuffisance mitrale secondaire de grade 3+/4+ symptomatique malgré une prise en charge médicale optimale et remplissant les critères suivants :

- non éligibles à la chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire,
- ayant eu une hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans les 12 mois précédant l'intervention,
- ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche comprise entre 20 et 50%,
- et une surface de l'orifice régurgitant $> 0,3 \text{ cm}^2$ et un volume télédiastolique indexé du ventricule gauche $\leq 96 \text{ mL/m}^2$.

Les patients ayant un ventricule gauche fortement dilaté (défini par un volume télédiastolique indexé du ventricule gauche $> 96 \text{ mL/m}^2$) et une insuffisance mitrale modérée ou moindre, démontré par un orifice régurgitant de la valve mitrale $\leq 0,3 \text{ cm}^2$, ne sont pas éligibles à la technique (non indication).

Les critères cliniques et échocardiographiques 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.

5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

La Commission recommande la prorogation de l'encadrement des centres tel que défini dans l'arrêté du 22 octobre 2020 modifiant l'arrêté du 6 octobre 2016 limitant la pratique de l'acte de « rétrécissement de l'orifice atrioventriculaire gauche par dispositif par voie veineuse transcutanée et voie transseptale avec guidage par échographie-doppler par voie transoesophagienne » à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de santé du code de santé publique.

La Commission note la forte croissance de la réalisation de l'acte lié à l'implantation des dispositifs de la gamme MITRACLIP. Néanmoins, cette croissance a pu être perturbée par la crise sanitaire liée à la COVID-19. Même si la Commission recommande de conserver le seuil des 24 procédures tels que défini à l'article 2 de l'arrêté du 6 octobre 2016, elle recommande également un temps d'adaptation de 2 ans pour atteindre ce seuil et de modifier cet arrêté en conséquence.

Par ailleurs, la Commission regrette que le recueil des données du registre MITRAGISTER soit non exhaustif et ce malgré les obligations relatives aux modalités de suivi de pose des dispositifs de la gamme MITRACLIP qui imposent l'envoi exhaustif des données conformément à l'article 4 de l'arrêté du 6 octobre 2016. Néanmoins, la Commission recommande la poursuite de ce registre avec une évolution vers l'exploitation des bases de données du SNDS afin d'améliorer son exhaustivité dès lors

que la validité de ce nouveau mode de recueil des données soit validé et que tous les centres implantateurs puissent participer.

Enfin, la Commission recommande la suppression du dernier alinéa de l'article 1 de l'arrêté du 6 octobre 2016 celui-ci étant caduque : « *l'établissement est ou a été centre d'inclusion de l'étude clinique MITRA-FR financée dans le cadre du Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) national et avoir inclus au moins trois patients au sein de cette étude* ».

6. Amélioration Service rendu (ASR)

6.1 Comparateurs retenus

Comparateur : les autres dispositifs de la gamme MITRACLIP inscrits sur la LPPR.

6.2 Niveau d'ASR

Les données cliniques actualisées ne remettent pas en cause le profil d'efficacité et de sécurité de la gamme MITRACLIP. Par ailleurs, il n'y a pas d'argument pour recommander l'utilisation préférentielle d'un dispositif MITRACLIP par rapport à un autre.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration Service rendu (ASR) (ASR V) de MITRACLIP XTR par rapport aux autres MITRACLIP inscrits sur la LPPR dans les mêmes indications.

7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

Les résultats actualisés du registre MITRAGISTER devront être fournis ainsi que les résultats de l'étude RESHAPE-HF2. Par ailleurs, la demande de renouvellement devra apporter toutes les autres données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

Ces données seront également demandées lors de la demande d'inscription de modèles de génération ultérieure.

8. Durée d'inscription proposée

5 ans

9. Population cible

La population cible représente le nombre de patients susceptibles de bénéficier de l'implantation du clip de réparation mitrale. Son estimation est habituellement réalisée en prenant en compte d'une part, les données épidémiologiques aux pathologies visées par l'emploi de ces dispositifs et d'autre part, leur place dans la stratégie thérapeutique.

Dans le cas des dispositifs de la gamme MITRACLIP, il n'existe pas de donnée épidémiologique spécifique dans la littérature relative aux indications retenues.

Les avis des experts rapportent les données suivantes :

- de l'ordre de 1 600 dans l'indication de l'insuffisance mitrale primaire ;
- une fourchette large comprise entre 1 000 et 2 500 patients dans l'indication de l'insuffisance mitrale secondaire.

La population rejointe peut être estimée à partir du programme DIAMANT de l'ARS Ile-de-France avec l'exploitation des données nationales à partir du PMSI :

	2017	2018	2019	2020
Nombre de patients uniques ayant bénéficié de l'acte DBBF198 ¹⁵	375	701	973	1 156

L'augmentation constante du nombre d'acte s'explique par la création récente de l'acte (2017) et l'extension des indications admises au remboursement en 2020. Cependant, compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID-19 et de la déprogrammation de nombreuses interventions chirurgicales, les données portant sur la population rejointe au titre de l'année 2020 sont à prendre en compte avec précaution et sont données à titre informatif.

La population cible ne peut être estimée en l'absence de donnée spécifique aux indications retenues. À titre informatif, les avis des experts estiment une population de patients éligibles à la technique dans les indications retenues comprise entre 2 600 et 4 100 (1 600 dans l'insuffisance mitrale primaire et une fourchette large comprise entre 1 000 et 2 500 dans l'insuffisance mitrale secondaire).