

Avis de la Commission

03 décembre 2003

Dispositif : PERICARBON FREEDOM STENTLESS, valve aortique péricardique bovine.

Modèles : 8 tailles sont disponibles selon le diamètre :15 ; 17 ; 19 ; 21 ; 23 ; 25 ; 27 et 29 mm.

Conditionnement : unitaire ; dispositif médical à usage unique stérile conditionné dans un récipient renfermant un liquide de conservation.

Fabricant et demandeur : SORIN BIOMEDICA CARDIO S.P.A.

Nature de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale
--

Secrétariat de la Commission : AFSSaPS – Unité des Dispositifs Médicaux

I - Caractéristiques du produit ou de la prestation

■ Marquage CE

Classe III, notification par Istituto Superiore di Sanità (0373)

■ Description

La bioprothèse PERICARBON FREEDOM STENTLESS est une valve cardiaque bio-prothétique ne contenant aucune armature métallique ou de polymère, constituée de péricarde bovin stabilisé dans une solution tamponnée phosphatée.

La valve PERICARBON FREEDOM STENTLESS se distingue de la valve aortique péricardique PERICARBON STENTLESS de génération précédente sur plusieurs points :

- introduction d'un passage additionnel de lavage chimique à la fin du procédé de fabrication pour éliminer le glutaraldéhyde présent en excès;
- remplacement de la solution de conservation de glutaraldéhyde par une solution tamponnée phosphatée et un agent bactériostatique;
- nouveau récipient interne;
- modification du holder ou support de la valve.

■ Fonctions assurées

Remplacement valvulaire en cas de valvulopathie aortique.

II – Service rendu

1 Caractère de gravité

La sténose aortique est une affection chronique conduisant au développement d'une insuffisance cardiaque et/ou d'une insuffisance coronaire. Lorsque les premiers symptômes de la sténose aortique apparaissent, la survie moyenne est alors inférieure à 2 à 3 ans.

L'insuffisance aortique se manifeste par une régurgitation du sang dans le cœur gauche. La surcharge hémodynamique qui en résulte se traduit par une insuffisance cardiaque et une angine de poitrine. En l'absence d'un traitement chirurgical adapté, une insuffisance aortique symptomatique se traduit par une mortalité supérieure à 10 %.

Les valvulopathies aortiques sont à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie. Elles engagent le pronostic vital.

2 Rapport performances/risques

Les bioprothèses valvulaires fabriquées à partir de péricarde bovin et traitées chimiquement pour réduire les risques de rejet et de calcification sont bien tolérées¹. Le recours à un produit biologique, permet de prévenir le risque de formation de thrombus à la surface de la bioprothèse évitant ainsi un traitement anticoagulant à vie et sa morbidité¹.

Les porteurs d'une bioprothèse sont des sujets à risque d'endocardite infectieuse et doivent recevoir une antibioprophylaxie adaptée lorsqu'ils subissent une procédure chirurgicale ou des soins dentaires.

La longévité des bioprothèses dépend de nombreux paramètres concernant le patient et son état de santé.

A – Données non spécifiques de la valve PERICARBON FREEDOM STENTLESS :

Les performances de la valve aortique PERICARBON FREEDOM STENTLESS sont argumentées à l'aide de plusieurs publications rapportant l'expérience acquise par différentes équipes chirurgicales lors de la pose du modèle antérieur de cette valve : la valve PERICARBON STENTLESS.

Etude de Casabona² (niveau de preuve 3³)

¹ Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task force on practice guidelines. *Circulation* 1998 ;98 : 1949 – 1984.

² Casabona R, et Al. *Ann Thorac Surg.* 1992 ;54 :681-684

³ Niveau de preuve scientifique de la littérature

Niveau de preuve scientifique de la littérature
Niveau 1 - Essais comparatifs randomisés de grande puissance (risques alpha et bêta faibles) - Méta-analyse
Niveau 2 - Essais comparatifs randomisés peu puissants (risque alpha et bêta élevés)
Niveau 3 - Essais comparatifs contemporains non randomisés - Etudes de cohorte
Niveau 4 - Essais comparatifs avec série historique
Niveau 5 - Série de cas

*Issu du Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations (p. 57). ANAES/Service Recommandations Professionnelles/Janvier 2000

Objectif : comparaison des performances hémodynamiques de 2 valves biologiques stentless (une porcine et une péricardique=PERICARBON STENTLESS), d'une valve biologique stentée et d'une valve mécanique.

Méthodologie : étude prospective multicentrique avec comparaison historique.

Critères d'inclusion : implantation d'une valve aortique.

Nombre de sujets inclus : 57

Durée de suivi : 12 mois

Critère de jugement : évaluation hémodynamique échocardiographique.

Résultats :

Taille de valve (mm)	Type de valve	N	Vitesse maximale au travers de la valve (m/s)	Surface effective de la valve (cm ²)
23	Stentless Porcine	5	2,22±0,6	1,59±0,3
	PERICARBON STENTLESS	8	1,93±0,3	1,50±0,06
	Stentée porcine	8	2,47±0,2 [#]	1,40±0,05*
	Mécanique	8	2,72±0,1 [#]	1,44±0,1
25	Stentless Porcine	10	1,91±0,3	1,76±0,3
	PERICARBON STENTLESS	6	1,85±0,3	1,63±0,1
	Stentée porcine	16	2,30±0,3 [#]	1,58±0,1*
	Mécanique	15	2,4±0,6 [#]	1,35±0,1 [#]
27	Stentless Porcine	5	1,98±0,4	1,76±0,04
	PERICARBON STENTLESS	8	1,86±0,5	1,77±0,1
	Stentée porcine	3	2,23±0,2	1,60±0,1
	Mécanique	5	2,40±0,7	1,40±0,1 [#]
29	Stentless Porcine	6	1,80±0,1	2,20±0,4
	PERICARBON STENTLESS	7	1,55±0,5	1,99±0,4
	Stentée porcine	3	1,80±0,1	1,88±0,04
	Mécanique	1	2,2	1,52

[#] : p<0,05 versus les deux valves stentless - * p<0,05 versus la valve stentless porcine.

Les résultats hémodynamiques (vitesse maximale au travers de la valve et surface effective de la valve) sont meilleurs avec les valves stentless (proche des paramètres obtenus avec des valves naturelles). La significativité statistique n'est obtenue que pour les plus petites tailles de valve (23 et 25 mm).

Etude de Jin⁴ (niveau 3³)

Objectif : comparaison des performances hémodynamiques d'une valve stentless porcine et d'une valves stentless péricardique (PERICARBON STENTLESS).

Méthodologie : étude prospective monocentrique (1 seul chirurgien implanteur + 1 seul échocardiographe).

Critères d'inclusion : implantation d'une valve aortique stentless.

Nombre de sujets inclus : 169 (age moyen 73±6 ans)

Durée de suivi : 12 mois

Critère de jugement : évaluation hémodynamique échocardiographique.

⁴ Jin XY. Et Al. Ann Thorac Surg. 2001 ;71 : S311 - 314.

Résultats :

<u>Paramètres lors de la sortie d'hospitalisation :</u>	Valve porcine N = 80	Valve péricardique (PERICARBON STENTLESS) N = 89	p
Diamètre de sortie du ventricule gauche (mm)	20,3±2,6	20,4±3,0	NS
Débit maximal de sortie du ventricule gauche (cm/s)	130±25	118±24	0,001
Vitesse intégrale de sortie du ventricule gauche (cm)	20,8±4,8	19,2±4,4	0,025
Débit de sortie de la valve aortique (cm/s)	218±45	196±49	0,003
Vitesse intégrale de sortie de la valve aortique (cm)	34,1±8,1	32,7±9,0	NS
Durée du flux systolique de sortie de la valve aortique (ms)	233±36	242±39	NS
Débit moyen du flux systolique de sortie de la valve aortique (mL/s)	297±97	263±83	0,015
Gradient moyen de pression (mmHg)	6,5±3,8	5,8±3,6	NS
Accroissement systolique du diamètre du sinus aortique (%)	4,9±4,2	7,7±5,7	0,001

<u>Après 1 an :</u>	Valve porcine N = 76	Valve péricardique (PERICARBON STENTLESS) N = 62	p
Diamètre de sortie du ventricule gauche (mm)	20,6±2,6	20,3±3,0	NS
Débit maximal de sortie du ventricule gauche (cm/s)	121±21	118±18	NS
Vitesse intégrale de sortie du ventricule gauche (cm)	23,7±4,8	24,5±5,1	NS
Débit de sortie de la valve aortique (cm/s)	192±38	181±41	NS
Vitesse intégrale de sortie de la valve aortique (cm)	37,0±8,8	37,2±10,0	NS
Durée du flux systolique de sortie de la valve aortique (ms)	283±32	298±36	0,009
Débit moyen du flux systolique de sortie de la valve aortique (mL/s)	285±89	265±78	NS
Gradient moyen de pression (mmHg)	4,2±2,6	3,7±2,6	NS
Accroissement systolique du diamètre du sinus aortique (%)	6,9±4,9	8,0±6,0	NS

Après une année de suivi, les paramètres hémodynamiques rapportés ne montrent aucune différence entre les deux valves stentless comparées.

B – Données spécifiques de la valve PERICARBON FREEDOM STENTLESS :

Trois études ayant fait l'objet de présentation à des congrès exposent des données préliminaires obtenue lors de l'implantation de la valve PERICARBON FREEDOM STENTLESS.

Etude de Mazzucco⁵ (niveau 3³)

Objectif : rapporter les données préliminaires de la pose de la valve PERICARBON FREEDOM STENTLESS.

Méthodologie : suivi de cohorte prospectif multicentrique.

Critères d'inclusion : implantation d'une valve aortique stentless.

Nombre de sujets inclus : 81 (age moyen 73±6 ans)

Durée de suivi : 6 mois

Critères de jugement : Mortalité, évaluation hémodynamique.

Résultats :

3 décès post-opératoires.

2 décès après la période de suivi post-opératoire.

⁵ Mazzucco Et Al .15th Annual Meeting EATCS, Lisbon, 2001.(abstract)

Données hémodynamiques : (diamètre moyen des valves implantées : 23 ± 2 mm)

	Gradient de pression trans-valvulaire
en sortie d'hospitalisation	$12,8 \pm 6,8$ mmHg
à 6 mois	$8,4 \pm 3,0$ mmHg

Etude de Graham⁶ (niveau 5³)

Objectif : rapporter les données préliminaires de la pose de la valve PERICARBON FREEDOM STENTLESS.

Méthodologie : étude rétrospective monocentrique.

Critères d'inclusion : implantation d'une valve aortique stentless.

Nombre de sujets inclus : 75

Durée de suivi : 14 mois

Critères de jugement : Mortalité, évaluation hémodynamique post-opératoire.

Résultats :

2 décès post-opératoires.

7 décès après la période de suivi post-opératoire.

Données hémodynamiques :

Diamètre de la valve (mm)	N	Gradient de pression trans-valvulaire mmHg
21	5	12 ± 5
23	20	9 ± 2
25	28	9 ± 6
27	14	9 ± 4
29	8	8 ± 3

Etude de Martinelli⁷ (niveau 5³)

Objectif : évaluation post-opératoire de l'hémodynamique valvulaire avec la PERICARBON FREEDOM STENTLESS.

Méthodologie : étude rétrospective monocentrique.

Critères d'inclusion : implantation d'une valve aortique stentless.

Nombre de sujets inclus : 33 (âge moyen $77,5 \pm 5,1$ ans)

Durée de suivi : 9 mois

Critères de jugement : Mortalité, évaluation hémodynamique post-opératoire.

Résultats :

2 décès post-opératoires.

2 décès après la période de suivi post-opératoire.

Données hémodynamiques :

- Diamètre moyen des valves implantées : 24 ± 2 mm
- Gradient de pression trans-valvulaire moyen $14,3 \pm 6,6$ mmHg

⁶ Graham R. Et Al. ECVCS, Reykjavik 2002 (abstract).

⁷ Martinelli L. Et Al. SICCH, Rome 2002 (abstract).

La Commission remarque les bonnes performances hémodynamiques à court terme, ainsi que l'intérêt potentiel sur le remodelage ventriculaire gauche. La difficulté d'implantation des substituts valvulaires de type « stentless » est généralement responsable d'une morbidité spécifique par allongement du temps de clampage aortique. Néanmoins dans le cas de la valve PERICARBON FREEDOM STENTLESS les études présentées dans le dossier ne rapportent pas de difficulté de pose particulière.

Au total, le rapport performances / risques de la valve aortique PERICARBON FREEDOM STENTLESS est favorable, dans les indications retenues.

3 Exposé des alternatives et place dans la stratégie

Lorsque le remplacement de la valve aortique est jugé indispensable, celui-ci peut être effectué par une prothèse valvulaire mécanique ou par une bioprothèse.

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

Les bioprothèses valvulaires fabriquées à partir de tissu d'origine animale sont bien tolérées et ne favorisent pas la formation de thrombus mais leur durée de vie est inférieure à celle des prothèses mécaniques¹.

Les bioprothèses sans armatures dites « stentless » auraient une meilleure hémodynamique mais sont plus délicates implanter et leur comportement à long terme reste moins bien connu. La place, très controversée de ces substituts valvulaires « stentless », ne peut faire actuellement l'objet d'aucune recommandation systématique.

Au total, la valve aortique péricardique PERICARBON FREEDOM STENTLESS se situe dans la stratégie thérapeutique au même niveau que les autres substituts valvulaires biologiques inscrits sur la Liste des Produits et Prestations.

4 Intérêt pour la santé publique

Le traitement des valvulopathies aortiques présente un intérêt pour la santé publique compte tenu du caractère de gravité de ces pathologies.

En conclusion, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le service rendu par la valve PERICARBON FREEDOM STENTLESS est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale.

III – Eléments conditionnant le service rendu

■ Indications

Remplacement de la valve aortique en cas de :

- Sténose ou obstruction de la valve aortique,
- Insuffisance valvulaire aortique.

■ Modalités de prescription et d'utilisation

- Equipe médico-chirurgicale très entraînée, disposant d'un service de réanimation et d'un service de cardiologie permettant d'établir le diagnostic et de réaliser l'exploration hémodynamique d'urgence (cathétérisme et angiographie).
- Intervention sous circulation extra-corporelle (CEC).

■ Spécifications techniques minimales

Sans objet.

IV – Amélioration du service rendu

Le dossier ne comporte pas de données comparant la valve PERICARBON FREEDOM STENTLESS aux autres substituts valvulaires biologiques aortiques inscrits.

Au total, dans les indications retenues, la Commission d'Evaluation des Produits et Prestation s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service rendu (ASR V) de la valve PERICARBON FREEDOM STENTLESS par rapport aux autres valves aortiques biologiques remboursées.

V – Conditions du renouvellement

Des données recueillies avec un recul de 5 ans minimum devront être présentées lors de la demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations remboursables.

Le renouvellement sera subordonné à la présentation de données actualisées d'un suivi minimal de 5 ans des dispositifs implantés confirmant le rapport performances/risques favorable de la valve PERICARBON FREEDOM STENTLESS.

VI – Population cible

Selon les experts, 15 000 substituts valvaires cardiaques (aortiques et mitrales) ont été implantés en France en 2002. La répartition entre les patients bénéficiant d'un substitut mécanique et ceux recevant une bioprothèse n'est pas connue exactement mais semble se partager de façon égale. Ainsi, la population cible des bioprothèses valvulaires cardiaques (tous modèles confondus) n'est pas supérieure à 7 500 par an.

RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION D’EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

NOM :	PERICARBON FREEDOM STENTLESS, valve aortique péricardique bovine
SR :	Suffisant
Eléments conditionnant le SR	
Indications :	- Sténose ou obstruction de la valve aortique, - Insuffisance valvulaire aortique.
Conditions de prescription et d'utilisation :	- Equipe médico-chirurgicale très entraînée, disposant d'un service de réanimation et d'un service de cardiologie permettant d'établir le diagnostic et de réaliser l'exploration hémodynamique d'urgence (cathétérisme et angiographie). - Intervention sous circulation extra-corporelle (CEC).
Spécifications techniques :	-
ASR :	<i>Absence d'amélioration du service rendu (ASR V) de la valve PERICARBON FREEDOM STENTLESS, par rapport aux autres valves aortiques biologiques remboursées.</i>
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Conditions du renouvellement :	<i>Le renouvellement sera subordonné à la présentation de données actualisées d'un suivi minimal de 5 ans des dispositifs implantés confirmant le rapport performances/risques favorable de la valve PERICARBON FREEDOM STENTLESS.</i>
Population cible :	Pas de conclusion