

Avis de la Commission

1^{er} juin 2005

CONCLUSIONS	
Nom :	PERIMOUNT MAGNA , valve aortique péricardique bovine
Modèles et références retenus :	Celles proposées par le fabricant : les bioprothèses 19, 21 et 23 mm
Fabricant :	EDWARDS LIFESCIENCES LLC (Etats-Unis d'Amérique)
Demandeur :	EDWARDS LIFESCIENCES SAS France
Données disponibles :	<u>Etudes :</u> cinq études rétrospectives non comparatives de suivi de cohorte de patients ayant bénéficié de l'implantation d'une valve de génération antérieure à la valve PERIMOUNT MAGNA. Le taux de survie actuarielle constaté dans la série disposant du plus de recul est de l'ordre 34 % à 12 ans. Une étude comparative menée sur 128 patients (suivi de 6 mois) ne montrant aucune différence clinique entre la valve du modèle MAGNA et celle de précédente génération. <u>Experts :</u> les experts consultés accordent une confiance suffisante dans le service attendu du dispositif.
Service Attendu :	Suffisant, en raison de : - l'intérêt thérapeutique pour le traitement des pathologies valvulaires aortiques. - l'intérêt de santé publique compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité des pathologies valvulaires aortiques.
Indications :	Remplacement de la valve aortique en cas de : - Sténose ou obstruction de la valve aortique, - Insuffisance valvulaire aortique.
<u>Eléments conditionnant le Service Attendu :</u> - Conditions de prescription et d'utilisation : - Spécifications techniques :	
	- Equipe médico-chirurgicale très entraînée, disposant d'un service de réanimation et d'un service de cardiologie permettant d'établir le diagnostic et de réaliser l'exploration hémodynamique d'urgence (cathétérisme et angiographie). - Intervention sous circulation extra-corporelle (CEC).
Amélioration du Service Attendu :	ASA de niveau V par rapport aux autres valves aortiques biologiques remboursées dans les indications retenues
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Conditions du renouvellement :	Des données de matériovigilance seront demandées lors du renouvellement d'inscription.
Population cible :	de l'ordre de 6 300 implantations par an

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

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

■ **Modèles et références**

6 tailles sont disponibles selon le diamètre : 19 ; 21 ; 23 ; 25 ; 27 et 29 mm.

Seules les trois plus petites tailles (19 ; 21 et 23 mm) font l'objet de la demande prise en charge

■ **Conditionnement** unitaire stérile.

La bioprothèse PERIMOUNT MAGNA est conditionnée dans un récipient renfermant un liquide de conservation stérile.

■ **Applications**

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

Historique du remboursement

La valve PERIMOUNT MAGNA est une évolution de la valve PERIMOUNT à positionnement aortique déjà admise au remboursement.

La valve PERIMOUNT MAGNA a déjà fait l'objet d'une demande de prise en charge en 2003. Ce dispositif avait obtenu un avis de service rendu suffisant accompagné d'une absence d'amélioration de service rendu comparativement aux autres valves aortiques péricardiques remboursées (avis de la CEPP - 11 juin 2003).

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ **Marquage CE**

Classe III, notification par le TÜV Product Service GmbH – Munich (0123) Allemagne

■ **Description**

La valve aortique péricardique PERIMOUNT MAGNA est une bioprothèse réalisée à partir de trois feuillets de péricarde bovin montés sur une armature de nature polymérique sur laquelle est fixé un anneau de suture

La valve PERIMOUNT MAGNA se distingue de la valve aortique péricardique PERIMOUNT standard de génération précédente par la collerette de fixation à l'anneau aortique du patient qui se situe désormais au-dessous de l'armature de la valve. Cet anneau de suture est conçu pour permettre un positionnement supra-annulaire de la prothèse.

■ **Fonctions assurées**

Remplacement valvulaire en cas de valvulopathie aortique.

■ **Acte ou prestation associée**

Les conditions d'implantation doivent être conformes à celles recommandées par la Société Française de Cardiologie¹.

L'acte associé au remplacement de la valve aortique par une bioprothèse est référencé à la Classification commune des actes médicaux (CCAM).

¹ Recommandations de la Société française de cardiologie concernant la prise en charge des valvulopathies acquises et des dysfonctions de prothèse valvulaire. Arch Mal Cœur Vaisseaux 2005 , 98 ; suppl : 5 – 61.

Service Attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

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

1.1.1 Pour les valves PERIMOUNT de génération précédente

Les performances de la valve aortique PERIMOUNT MAGNA sont argumentées à l'aide de cinq publications^{2, 3, 4, 5, 6} rapportant l'expérience acquise par différentes équipes chirurgicales lors de la pose du modèle de générations antérieure à cette valve : la valve PERIMOUNT standard. La valve PERIMOUNT MAGNA se distingue de la valve PERIMOUNT standard par la modification du profil de l'anneau de suture permettant un positionnement supra-annulaire de la bioprothèse.

Ces études rétrospectives non comparatives avaient toutes un même objectif de suivi de cohorte de patients ayant bénéficié de l'implantation d'une valve PERIMOUNT.

D'après ces données cliniques, Le taux actuariel d'absence de détérioration structurelle constaté chez les patients implantés avec une valve aortique PERIMOUNT est de l'ordre de 80 % à 10 ans. Le taux de survie actuarielle fluctue selon les études de 71 % à 10 ans², jusqu'à 34 % à 12 ans³.

1.1.2. Pour la valve PERIMOUNT MAGNA

Une seule étude concernant la valve PERIMOUNT MAGNA est exposée dans le dossier. Cette étude mono-centrique comparative non publiée⁷ expose le suivi hémodynamique à 6 mois d'une cohorte de patients implantés avec une valve aortique PERIMOUNT MAGNA (57 patients) ou avec la valve PERIMOUNT standard.

Les résultats portent sur les gradients de pression trans-valvulaire, la surface efficace de l'orifice valvulaire, la fraction de l'orifice valvulaire utilisée, et l'index de surface efficace rapportée à la surface corporelle. Les performances hémodynamiques sont satisfaisantes.

Par ailleurs, les experts consultés accordent une confiance suffisante dans le service attendu du dispositif, dans les indications de prise en charge retenues.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

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

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

Les bioprothèses valvulaires fabriquées à partir de tissu d'origine animale sont bien tolérées et ne favorisent pas la formation de thrombus mais leur durée de vie est inférieure à celle des prothèses mécaniques^{1, 8}.

Les bioprothèses en péricarde bovin sont implantées préférentiellement chez les sujets de plus de 65 ans et ceux chez qui un traitement anticoagulant est contre-indiqué^{1, 8}.

Une détérioration accélérée de la valve est à prévoir chez les sujets en période de croissance, les insuffisants rénaux et les sujets ayant une hypercalcémie. La pose d'une telle valve biologique n'est alors pas recommandée⁸.

² Aupart MR. et al. Ann Thorac Surg. 1996 ;61 : 615-620

³ N Banbury MK. et al. Ann Thorac Surg. 1998 ;66 (Suppl) : S73-76

⁴ Murakami T. et al. J Heart Valve Dis. 1996 ;5 : 4549

⁵ Neville PH. et al. Ann Thorac Surg. 1998 ;66 (Suppl) : S143-147

⁶ Pellerin M. et al. Ann Thorac Surg. 1995 ; 60 (Suppl) : S292-295

⁷ Botzenhardt F. et al. Communication réalisée lors du 3rd EACTS/ESTS joint meeting. Leipzig – Septembre 2004.

⁸ 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

De nouvelles bioprothèses à hémodynamique dite optimisée sont désormais proposées par de nombreux fabricants. Ces nouveaux substituts valvulaires se distinguent des autres par une modification du profil de l'anneau de suture permettant un positionnement supra-annulaire ce qui autorise l'implantation d'une prothèse de plus grande taille pour un anneau anatomique de taille égale. Cette amélioration hémodynamique n'est cependant pas actuellement quantifiable car trop d'éléments anatomiques, physiopathologiques ou techniques entrent en jeu pour que le progrès soit constant ou univoque.

Par ailleurs, les bioprothèses sans armatures dites « stentless » offriraient également une meilleure hémodynamique mais restent plus délicates implanter et leur comportement à long terme reste mal connu. La place, très controversée de ces substituts valvulaires « stentless », ne peut faire actuellement l'objet d'aucune recommandation systématique.

L'absence d'étude prospective comparative statistiquement correcte ne permet pas d'affirmer, avec certitude, la supériorité d'une valve biologique par rapport à une autre¹.

La valve aortique péricardique PERIMOUNT MAGNA se situe dans la stratégie thérapeutique au même niveau que les autres substituts valvulaires biologiques inscrits sur la Liste des Produits et Prestations.

Au vu des données fournies, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au traitement des pathologies valvulaires cardiaques avec la valve PERIMOUNT MAGNA.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

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

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

2.2 Epidémiologie de la pathologie

Les études épidémiologiques estiment la prévalence d'un rétrécissement aortique à 5 % chez les sujets de plus de 75 ans, 3 % ayant une sténose aortique serrée, la moitié d'entre eux étant asymptomatiques⁹. Compte tenu du déclin de la maladie rhumatismale, la majorité des rétrécissements aortiques se développe sur une valve aortique tricuspide initialement normale, et sont diagnostiqués à partir de la 6^{ème} décennie.

Peu de données épidémiologiques sont disponibles concernant l'insuffisance aortique. Les résultats de l'étude Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease¹⁰ montrent que le profil étiologique de l'insuffisance aortique s'est modifié ces dernières années dans les pays industrialisés¹¹ : les atteintes dystrophiques sont actuellement les plus fréquentes (de l'ordre de 50% des atteintes enregistrées), alors que les insuffisances aortiques rhumatismales deviennent plus rares (15%).

2.3 Impact

Le remplacement valvulaire par une bioprothèse a fait la preuve de son efficacité, avec un risque thromboembolique limité en l'absence de traitement anticoagulant au long cours^{1, 8}. Cependant, les tissus biologiques utilisés subissent une dégénérescence faisant intervenir plusieurs facteurs.

⁹ Lindroos M. et al. J Am Coll Cardiol 1993 ; 21 : 1220-1225

¹⁰ Lung B. et al. Eur Heart J. 2003 ; 24 :1231-1243

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

Certains dépendent de la valve elle-même¹² (architecture de la valve, traitement chimique du tissu biologique...). D'autres facteurs dépendent du malade lui-même : âge et site d'implantation par exemple.

D'importantes améliorations dans la durabilité (diminution du taux de déchirures) semblent être obtenues avec les valves de dernière génération¹³. Néanmoins la détérioration d'une bioprothèse est considérée comme un inconvénient majeur des valves biologiques du fait des risques périopératoires associés à une nécessaire ré-intervention chez des patients souvent âgés. Le risque opératoire est supérieur à celui d'une primo-opération, surtout en cas d'endocardite ou de geste plurivalvulaire¹.

D'autres valves aortiques péricardiques sont déjà disponibles et prises en charge. La valve aortique péricardique PERIMOUNT MAGNA répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

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

Au total, la Commission considère que le service attendu de la valve aortique péricardique PERIMOUNT MAGNA est suffisant pour son inscription sur la liste des produits et prestations remboursables dans les indications retenues.

Eléments conditionnant le Service Attendu

- Spécifications techniques minimales

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

- Modalités d'utilisation et de prescription

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

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

¹³ Nollert G. et al. J Thorac Cardiovasc Surg 2003 ; 126 : 965-968

Amélioration du Service Attendu

Le dossier détaille une étude comparant les performances de la valve PERIMOUNT MAGNA à la valve de génération antérieure (la PERIMOUNT standard).

Cette étude mono-centrique non publiée⁷ compare à 6 mois les paramètres hémodynamiques de deux cohortes de patients implantés avec une valve d'un modèle MAGNA (57 patients) ou d'un modèle PERIMOUNT standard (71 patients).

Les résultats portent sur les critères suivants :

- Gradient de pression transvalvulaire au repos et à l'effort,
- Surface efficace de l'orifice valvulaire,
- Fraction de l'orifice valvulaire utilisée,
- Index de surface efficace rapportée à la surface corporelle.

Les performances hémodynamiques de la valve du modèle MAGNA sont supérieures à celles du modèle standard uniquement pour certains critères mesurés et certaines tailles d'anneau aortique. Cette supériorité de la MAGNA n'est en particulier jamais retrouvée pour le groupe des patients ayant les plus petits diamètres aortiques (≤ 21 mm). Ce sous-groupe devrait obtenir le plus grand bénéfice hémodynamique du positionnement supra-annulaire de la valve.

Aucune différence clinique ne peut donc être faite entre les deux substituts valvulaires considérés.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service attendu (ASA V) de la valve aortique péricardique PERIMOUNT MAGNA par rapport aux autres valves aortiques biologiques remboursées dans les indications retenues.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Des données de matériovigilance seront demandées lors du renouvellement d'inscription.

Durée d'inscription proposée :

5 ans

Population cible

Les données 2003 du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) concernant les remplacements valvulaires aortiques indiquent la répartition suivante :

	Nombre d'actes
Remplacement de la valve aortique par bioprothèse	6 327
Remplacement de la valve aortique par valve mécanique	4 944
TOTAL	11 271

Ainsi il y aurait environ 11 300 interventions chirurgicales de remplacement valvulaire aortique. Parmi ceux-ci, 6 300 ont été réalisés avec une bioprothèse.

La population cible de la valve aortique péricardique PERIMOUNT MAGNA est donc de l'ordre de 6 300.

ANNEXE

Etude	Présentation au congrès de l'Association Européenne de Chirurgie Cardio-Thoracique (EACTS) en septembre 2004 à Leipzig ⁷																																							
objectif	Comparaison des performances des valves MAGNA et des valves du modèle standard																																							
Type d'étude	étude comparative prospective																																							
Patients	128 patients age moyen 75 ans PERIMOUNT MAGNA (n=57) PERIMOUNT Standard (n=71).																																							
Durée de suivi	6 mois																																							
Critères d'évaluation	- Gradient de pression transvalvulaire au repos et à l'effort - Surface efficace de l'orifice valvulaire - Fraction de l'orifice valvulaire utilisée - Index de surface efficace rapportée à la surface corporelle																																							
Résultats	- <u>Gradient de pression transvalvulaire au repos et à l'effort :</u>																																							
	<table><tr><th>Diamètre annulaire</th><th>PERIMOUNT MAGNA (gradient de pression au repos en mm Hg)</th><th>PERIMOUNT Standard (gradient de pression au repos en mm Hg)</th></tr><tr><td>≤ 21 mm</td><td>9.0 +/- 5.4</td><td>11.3+/-4.5</td></tr><tr><td>22-23 mm</td><td>7.3 +/- 3.3*</td><td>10.5+/-3.7*</td></tr><tr><td>> 23 mm</td><td>8.3 +/-4.4</td><td>10.3+/4.9</td></tr></table>						Diamètre annulaire	PERIMOUNT MAGNA (gradient de pression au repos en mm Hg)	PERIMOUNT Standard (gradient de pression au repos en mm Hg)	≤ 21 mm	9.0 +/- 5.4	11.3+/-4.5	22-23 mm	7.3 +/- 3.3*	10.5+/-3.7*	> 23 mm	8.3 +/-4.4	10.3+/4.9																						
	Diamètre annulaire	PERIMOUNT MAGNA (gradient de pression au repos en mm Hg)	PERIMOUNT Standard (gradient de pression au repos en mm Hg)																																					
	≤ 21 mm	9.0 +/- 5.4	11.3+/-4.5																																					
	22-23 mm	7.3 +/- 3.3*	10.5+/-3.7*																																					
	> 23 mm	8.3 +/-4.4	10.3+/4.9																																					
	*: $p < 0.05$																																							
	<table><tr><th rowspan="2">Diamètre annulaire</th><th colspan="3">PERIMOUNT MAGNA (gradient de pression à l'effort en mm Hg)</th><th colspan="3">PERIMOUNT Standard (gradient de pression à l'effort en mm Hg)</th></tr><tr><th>Repos</th><th>25 W</th><th>50 W</th><th>Repos</th><th>25 W</th><th>50 W</th></tr><tr><td>≤ 21 mm</td><td>10.4</td><td>10.6</td><td>14.7</td><td>12.5</td><td>14.0</td><td>17.5</td></tr><tr><td>22-23 mm</td><td>9.2</td><td>8.1*</td><td>9.9*</td><td>9.9</td><td>12.8*</td><td>16.0*</td></tr><tr><td>> 23 mm</td><td>7.1</td><td>9.1*</td><td>10.8*</td><td>12.2</td><td>14.0*</td><td>16.9*</td></tr></table>						Diamètre annulaire	PERIMOUNT MAGNA (gradient de pression à l'effort en mm Hg)			PERIMOUNT Standard (gradient de pression à l'effort en mm Hg)			Repos	25 W	50 W	Repos	25 W	50 W	≤ 21 mm	10.4	10.6	14.7	12.5	14.0	17.5	22-23 mm	9.2	8.1*	9.9*	9.9	12.8*	16.0*	> 23 mm	7.1	9.1*	10.8*	12.2	14.0*	16.9*
	Diamètre annulaire	PERIMOUNT MAGNA (gradient de pression à l'effort en mm Hg)			PERIMOUNT Standard (gradient de pression à l'effort en mm Hg)																																			
		Repos	25 W	50 W	Repos	25 W	50 W																																	
≤ 21 mm	10.4	10.6	14.7	12.5	14.0	17.5																																		
22-23 mm	9.2	8.1*	9.9*	9.9	12.8*	16.0*																																		
> 23 mm	7.1	9.1*	10.8*	12.2	14.0*	16.9*																																		
*: $p < 0.05$																																								
- <u>Surface efficace de l'orifice valvulaire</u>																																								
<table><tr><th>Diamètre annulaire</th><th>PERIMOUNT MAGNA Surface efficace de l'orifice valvulaire (cm²)</th><th>PERIMOUNT Standard Surface efficace de l'orifice valvulaire (cm²)</th></tr><tr><td>≤ 21 mm</td><td>1.69 +/- 0.53</td><td>1.38 +/- 0.58</td></tr><tr><td>22-23 mm</td><td>2.24 +/- 0.57*</td><td>1.72 +/- 0.67*</td></tr><tr><td>> 23 mm</td><td>3.32 +/- 0.61</td><td>2.02 +/- 0.41</td></tr></table>						Diamètre annulaire	PERIMOUNT MAGNA Surface efficace de l'orifice valvulaire (cm ²)	PERIMOUNT Standard Surface efficace de l'orifice valvulaire (cm ²)	≤ 21 mm	1.69 +/- 0.53	1.38 +/- 0.58	22-23 mm	2.24 +/- 0.57*	1.72 +/- 0.67*	> 23 mm	3.32 +/- 0.61	2.02 +/- 0.41																							
Diamètre annulaire	PERIMOUNT MAGNA Surface efficace de l'orifice valvulaire (cm ²)	PERIMOUNT Standard Surface efficace de l'orifice valvulaire (cm ²)																																						
≤ 21 mm	1.69 +/- 0.53	1.38 +/- 0.58																																						
22-23 mm	2.24 +/- 0.57*	1.72 +/- 0.67*																																						
> 23 mm	3.32 +/- 0.61	2.02 +/- 0.41																																						
*: $p < 0.05$																																								
- <u>Fraction de l'orifice valvulaire utilisée</u>																																								
<table><tr><th>Diamètre annulaire</th><th>PERIMOUNT MAGNA Fraction d'orifice efficace (%)</th><th>PERIMOUNT Standard Fraction d'orifice efficace (%)</th></tr><tr><td>≤ 21 mm</td><td>52.3 +/-16.9</td><td>41.3 +/- 16.2</td></tr><tr><td>22-23 mm</td><td>54.4 +/-13.6*</td><td>42.8 +/- 16.2*</td></tr><tr><td>> 23 mm</td><td>47.5 +/- 11.8</td><td>42.7 +/- 9.4</td></tr></table>						Diamètre annulaire	PERIMOUNT MAGNA Fraction d'orifice efficace (%)	PERIMOUNT Standard Fraction d'orifice efficace (%)	≤ 21 mm	52.3 +/-16.9	41.3 +/- 16.2	22-23 mm	54.4 +/-13.6*	42.8 +/- 16.2*	> 23 mm	47.5 +/- 11.8	42.7 +/- 9.4																							
Diamètre annulaire	PERIMOUNT MAGNA Fraction d'orifice efficace (%)	PERIMOUNT Standard Fraction d'orifice efficace (%)																																						
≤ 21 mm	52.3 +/-16.9	41.3 +/- 16.2																																						
22-23 mm	54.4 +/-13.6*	42.8 +/- 16.2*																																						
> 23 mm	47.5 +/- 11.8	42.7 +/- 9.4																																						
*: $p < 0.05$																																								
- <u>Index de surface efficace rapportée à la surface corporelle</u>																																								
<table><tr><th>Diamètre annulaire</th><th>PERIMOUNT MAGNA Index de surface efficace de l'orifice valvulaire (cm²/m²)</th><th>PERIMOUNT Standard Index de surface efficace de l'orifice valvulaire (cm²/m²)</th></tr><tr><td>≤ 21 mm</td><td>1.04</td><td>0.81</td></tr><tr><td>22-23 mm</td><td>1.18</td><td>0.95</td></tr><tr><td>> 23 mm</td><td>1.26</td><td>1.06</td></tr></table>						Diamètre annulaire	PERIMOUNT MAGNA Index de surface efficace de l'orifice valvulaire (cm ² /m ²)	PERIMOUNT Standard Index de surface efficace de l'orifice valvulaire (cm ² /m ²)	≤ 21 mm	1.04	0.81	22-23 mm	1.18	0.95	> 23 mm	1.26	1.06																							
Diamètre annulaire	PERIMOUNT MAGNA Index de surface efficace de l'orifice valvulaire (cm ² /m ²)	PERIMOUNT Standard Index de surface efficace de l'orifice valvulaire (cm ² /m ²)																																						
≤ 21 mm	1.04	0.81																																						
22-23 mm	1.18	0.95																																						
> 23 mm	1.26	1.06																																						