

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

28 septembre 2005

CONCLUSIONS	
Nom :	FREEDOM SOLO , valve aortique péricardique bovine
Modèles et références retenus :	Ceux proposés par le demandeur (cf. page 3)
Fabricant :	SORIN Biomédica Cardio Spa Italie
Demandeur :	SORIN Groupe France SAS
Données disponibles :	<u>Etudes</u> : Trois études non comparatives de suivi de cohorte de patients ayant bénéficié de l'implantation d'une valve de génération antérieure à la valve FREEDOM SOLO objectivent des résultats hémodynamiques post opératoires satisfaisant. Une étude comparant la valve FREEDOM SOLO à la prothèse de génération antérieure (la PERICARBON FREEDOM STENTLESS) rapporte des conditions opératoires correctes (la durée de circulation extra-corporelle et le temps de clampage aortique ne sont pas allongés). Le suivi post-opératoire immédiat montre que le gradient transvalvulaire moyen obtenu avec la valve FREEDOM SOLO (7,4±4,6 mmHg) n'est pas significativement différent de celui observé avec la valve PERICARBON FREEDOM STENTLESS (10,6±6,0 mmHg). <u>Experts</u> : Les experts consultés accordent une confiance suffisante dans le service attendu du dispositif.
Service Attendu (SA) :	Suffisant, en raison de : - l'intérêt thérapeutique pour le traitement des pathologies valvulaires aortiques. - l'intérêt de santé publique attendu 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.
Eléments conditionnant le SA :	- Spécifications techniques : Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant - Modalités de prescription et d'utilisation : - Equipe médico-chirurgicale très entraînée, disposant d'un service de réanimation et d'un service de cardiologie permettant d'établir le diagnostic et de réaliser l'exploration hémodynamique d'urgence (cathétérisme et angiographie). - Intervention sous circulation extra-corporelle (CEC).
Amélioration du SA :	ASA de niveau V par rapport aux autres valves aortiques biologiques remboursées dans les indications retenues.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'à la fin de prise en charge de la valve PERICARBON FREEDOM STENTLESS (le 26 avril 2009)

Conditions du renouvellement :	Des données de morbi-mortalité respectant les préconisations de la Society of Thoracic Surgeons et de l'American Association for Thoracic Surgery avec un recul de 3 ans minimum ainsi que des données de matériovigilance seront demandées lors du renouvellement d'inscription.
Population cible :	De l'ordre de 6 300 implantations par an

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

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**

5 diamètres de bioprothèse sont disponibles : 19 ; 21 ; 23 ; 25 et 27 mm.

■ **Conditionnement**

La bioprothèse FREEDOM SOLO 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 FREEDOM SOLO est une évolution des valves PERICARBON STENTLESS et PERICARBON FREEDOM STENTLESS déjà admises au remboursement.

Il s'agit de la première demande d'inscription pour la valve de type FREEDOM SOLO.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ **Marquage CE**

Classe III notification par l'Istituto Superiore di Sanità (n°0373), Italie

■ **Description**

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

La valve FREEDOM SOLO se distingue de la valve aortique péricardique PERICARBON FREEDOM STENTLESS de génération précédente par une découpe du support péricardique extérieur suivant la forme naturelle de l'anneau aortique et des commissures valvulaires. Cette modification est destinée à permettre l'implantation de la bioprothèse en position supra-annulaire à l'aide d'une seule ligne de suture.

■ **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 Coeur 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 la valve PERICARBON FREEDOM STENTLESS de génération précédente

Les performances de la valve aortique FREEDOM SOLO sont argumentées à l'aide de trois présentations effectuées à des congrès^{2, 3, 4} rapportant l'expérience acquise par différentes équipes chirurgicales lors de la pose du modèle de génération antérieure à cette valve : la valve PERICARBON FREEDOM STENTLESS.

Ces études rétrospectives non comparatives avaient toutes un même objectif de suivi hémodynamique post-opératoire de patients ayant bénéficié de l'implantation d'une valve PERICARBON FREEDOM STENTLESS.

D'après ces données cliniques, le gradient moyen trans-valvulaire post-opératoire chez les patients implantés avec une valve aortique PERICARBON FREEDOM STENTLESS est de l'ordre de 9 à 14 mmHg.

1.1.2 Pour la valve PERICARBON SOPRANO

Une seule étude monocentrique comparative (comparaison historique) non randomisée et non publiée concernant la valve FREEDOM SOLO est exposée dans le dossier. Cette étude compare les résultats hémodynamiques post-opératoire d'une cohorte de 30 patients implantés avec une valve aortique FREEDOM SOLO, à ceux obtenus au moyen d'une valve PERICARBON FREEDOM STENTLESS (60 patients).

La durée de circulation extra-corporelle et le temps de clampage aortique ne sont pas allongés pour le groupe de patients ayant reçu la valve de nouvelle génération. Le suivi post-opératoire immédiat montre également que le gradient moyen obtenu avec la valve FREEDOM SOLO ($7,4 \pm 4,6$ mmHg) n'est pas significativement différent de celui observé avec la valve PERICARBON FREEDOM STENTLESS ($10,6 \pm 6,0$ mmHg dans le meilleurs des cas).

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, 5}.

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, 5}.

² Mazzucco Et Al. 15th Annual Meeting EATCS, Lisbon, 2001.(abstract)

³ Graham R. Et Al. EYCS, Reykjavik 2002 (abstract).

⁴ Martinelli L. Et Al. SICCH, Rome 2002 (abstract).

⁵ 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

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 recommandée⁵.

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 à 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 FREEDOM SOLO 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 FREEDOM SOLO.

2. Intérêt de santé publique attendu/rendu

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 asymptomatiques⁶. Compte tenu du déclin de la maladie rhumatismale, la majorité des rétrécissements aortiques se développent 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 Disease⁷ montrent que le profil étiologique de l'insuffisance aortique s'est modifié ces dernières années dans les pays industrialisés⁸ : 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%).

⁶ Lindroos M. et al. J Am Coll Cardiol 1993 ; 21 : 1220-1225

⁷ Lung B. et al. Eur Heart J. 2003 ; 24 :1231-1243

⁸ Michel PL. et al. Eur Heart J 1991 ; 12 : 875-882

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, 5}. Cependant, les tissus biologiques utilisés subissent une dégénérescence faisant intervenir plusieurs facteurs. Certains dépendent de la valve elle-même⁹ (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 génération¹⁰. 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 FREEDOM SOLO répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

Dans le traitement des valvulopathies aortiques, la valve aortique péricardique FREEDOM SOLO présente un intérêt de santé publique attendu, compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité des pathologies concernées.

Eléments conditionnant le Service Attendu

- Spécifications techniques minimales

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

- Modalités de prescription et d'utilisation

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

⁹ Butany J. et al. Cardiovasc Pathol 2003 ; 12 : 119-139

¹⁰ Nollert G. et al. J Thorac Cardiovasc Surg 2003 ; 126 : 965-968

Amélioration du Service Attendu

Le dossier détaille une étude comparant les données opératoires et les performances hémodynamique de la valve FREEDOM SOLO à la valve de génération antérieure (la PERICARBON FREEDOM STENTLESS).

Cette étude mono-centrique non publiée réalise une comparaison historique de trois cohortes de patients implantés avec :

- une valve d'un modèle FREEDOM SOLO (30 patients)
- ou un modèle PERICARBON FREEDOM STENTLESS en utilisant des points séparés (30 patients)
- ou un modèle PERICARBON FREEDOM STENTLESS en utilisant un surjet (30 patients)

Les résultats portent sur les critères suivants :

- Durée de la Circulation Extra-Corporelle,
- Temps de clampage aortique,
- Gradient de pression transvalvulaire moyen,
- Gradient de pression transvalvulaire maximal,

Les performances hémodynamiques obtenues au moyen de la valve FREEDOM SOLO sont de même nature avec une tendance à l'amélioration par rapport à celles du modèle de génération antérieure.

Néanmoins, étant donné l'absence de différence statistiquement significative, les effectifs réduits recrutés et l'absence de suivi à plus long terme que le post-opératoire immédiat, aucune différence clinique ne peut 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 FREEDOM SOLO 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 morbi-mortalité respectant les préconisations de la Society of Thoracic Surgeons et de l'American Association for Thoracic Surgery¹¹ avec un recul de 3 ans minimum ainsi que des données de matériovigilance seront demandées lors du renouvellement d'inscription.

Durée d'inscription proposée :

Jusqu'à la fin de prise en charge de la valve PERICARBON FREEDOM STENTLESS (le 26 avril 2009)

¹¹ Edmunds LH Jr, et al. Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. Ad Hoc Liaison Committee for Standardizing Definitions of Prosthetic Heart Valve Morbidity of The American Association for Thoracic Surgery and The Society of Thoracic Surgeons. J Thorac Cardiovasc Surg. 1996 ;112 : 708-711.

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 FREEDOM SOLO est donc de l'ordre de 6 300 par an.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Etude de Beholz	Pericardial stentless valve : a single-suture line implant technique			
Objectif de l'étude	Comparaison entre 2 bioprothèses péricardiques stentless quant à leur facilité d'implantation et de performances hémodynamiques post-opératoires précoces.			
DM utilisés	FREEDOM SOLO et PERICARBON FREEDOM STENTLESS			
Type d'étude	Rétrospective monocentrique non randomisée Comparaison historique de trois séries de cas			
Sujets étudiés	90 patients : 30 patients implantés avec une FREEDOM SOLO en utilisant une seule ligne de suture à points continus. 30 patients implantés avec une PERICARBON FREEDOM STENTLESS en utilisant des points séparés 30 patients implantés avec une PERICARBON FREEDOM STENTLESS en utilisant un surjet Patients nécessitant un remplacement valvulaire aortique avec ou sans geste associé.			
Protocole de traitement	Implantation de la valve au cours d'une Circulation Extra-Corporelle (CEC)			
Durée de suivi	Suivi post opératoire immédiat			
Critères d'évaluation	Durée de la Circulation Extra-Corporelle, Durée de clampage aortique, gradients de pression moyens et maximaux.			
Résultats		FREEDOM SOLO	PERICARBON FREEDOM STENTLESS Avec Points séparés	PERICARBON FREEDOM STENTLESS Avec surjet
	N	30	30	30
	taille moyenne de valve (mm)	25.9±2.0	25.5±2.1	26.3±2.3
	Durée de CEC (min)	75.5±22.7	83.7±21.0	110.9±31.4
	Durée clampage aortique (min)	56.0 ± 18.6	62.2 ± 16.2	87.7 ± 25.4
	Gradient maximal (mmHg)	14.5±7.9	18.5±8.9	19.5±8.9
	Gradient moyen (mmHg)	7.4±4.6	10.6±6.0	11.0±5.7