



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

22 mars 2006

CONCLUSIONS	
Nom :	VAVGJ 515 , conduit aortique valvé
Modèles et références retenus :	Ceux proposés par le demandeur (cf. page 3)
Fabricant :	ST JUDE MEDICAL INC (Etats-Unis d'Amérique)
Demandeur :	ST JUDE MEDICAL France SAS
Données disponibles :	Trois études cliniques sont disponibles : - Une étude monocentrique rétrospective non comparative menée chez 52 patients ayant bénéficié d'un remplacement de la racine aortique au moyen d'un conduit valvé droit. A 6 mois aucune ré-intervention pour pseudo-anévrisme n'est rapportée. - Deux études rétrospectives monocentriques comparant les performances de conduits valvés droits et de conduits valvés ayant un néo-sinus de Valsalva sur des critères hémodynamiques coronaires et de morbi-mortalité. Ces deux études menées sur un total de 211 patients disposant d'un suivi moyen de 66 mois dans le meilleur des cas, ne permettent pas d'établir la supériorité du conduit avec sinus de Valsalva par rapport au conduit droit. Aucune de ces études n'a été menée avec le conduit VAVGJ 515, néanmoins la commission considère que les modifications apportées à ce conduit par rapport au conduit droit déjà admis au remboursement ne remettent pas en cause, le rapport effet thérapeutique/effets indésirables du dispositif.
Service Attendu (SA) :	Suffisant, en raison de : - l'intérêt thérapeutique du conduit valvé VAVGJ 515 dans le traitement des pathologies de la valve aortique et de l'aorte ascendante exposées à un risque de dissection aortique et/ou d'évolution de la valvulopathie. - l'intérêt de santé publique attendu du conduit valvé VAVGJ 515 compte tenu du caractère de gravité des pathologies de la valve aortique et de l'aorte ascendante.
Indications :	Pathologies de la valve aortique et de l'aorte ascendante exposées à un risque de dissection aortique et/ou d'évolution de la valvulopathie : - Insuffisance aortique dystrophique associée à une dilatation de l'aorte ascendante (syndrome de Marfan), - maladie annulo-ectasiente, - bicuspidie aortique.

Eléments conditionnant le SR :	
- 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 conduits valvés droits ne disposant pas de néo-sinus de Valsalva
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Conditions du renouvellement :	Des données actualisées seront demandées lors du renouvellement d'inscription
Population cible :	De l'ordre de 500 à 800 patients 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

6 références de conduit sont disponibles :

Référence	Diamètre de l'anneau	Diamètre de la valve	Diamètre interne de la valve	Surface effective
19-VAVGJ-515	19 mm	20 mm	16.7 mm	2.06 cm ²
21-VAVGJ-515	21 mm	22 mm	18.5 mm	2.55 cm ²
23-VAVGJ-515	23 mm	24 mm	20.4 mm	3.09 cm ²
25-VAVGJ-515	25 mm	26 mm	22.3 mm	3.67 cm ²
27-VAVGJ-515	27 mm	28 mm	24.1 mm	4.41 cm ²
29-VAVGJ-515	29 mm	30 mm	26.0 mm	5.18 cm ²

■ Conditionnement

Le conduit VAVGJ 515 est conditionné sur son support orientateur dans une poche stérile.

■ Applications

La demande concerne les indications de remplacement de la valve aortique et de l'aorte ascendante.

Historique du remboursement

Le conduit VAVGJ 515 est une évolution du conduit valvé CAVGJ 514 00 déjà admis au remboursement (N°3282772).

Le conduit VAVGJ 515 comporte un conduit de polyester identique à celui présent dans le conduit CARBOSEAL également admis au remboursement (N°3265 822 - 302A01.3).

Il s'agit de la première demande d'inscription pour le conduit valvé VAVGJ 515.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

Classe III, notification par le TUV (n°0123), Allemagne.

■ Description

Le conduit VAVGJ 515 est constitué d'une valve mécanique à double ailette cousue sur un conduit en polyester tissé imprégné de gélatine bovine.

Le conduit VAVGJ 515 se distingue du conduit CAVGJ 514 00 déjà admis au remboursement (N°3282772) par la nature du conduit de polyester employé. Le conduit droit du CAVGJ 514 00 est remplacé par un conduit reproduisant le sinus de Valsalva natif. Le but de cette modification est de diminuer la tension de l'anastomose entre les boutons coronariens et la prothèse.

Ce conduit avec néo-sinus de Valsalva est identique à celui présent dans le conduit CARBOSEAL.

■ Fonctions assurées

Remplacement de la valve cardiaque native et de l'aorte ascendante (segment I de l'aorte).

■ **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 cardiaque native et de l'aorte ascendante 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

Les performances du conduit aortique VAVGJ 515 sont argumentées à l'aide de trois études cliniques rapportant l'expérience acquise par différentes équipes chirurgicales lors de la pose de plusieurs types de conduits valvés sur la voie aortique ascendante.

Aucune de ces études ne porte sur le conduit VAVGJ 515 faisant l'objet de la demande d'inscription :

- L'étude de Girardi² évalue les performances d'un conduit valvé droit (valve mécanique de Saint-Jude suturée sur conduit sans sinus de Valsalva) implanté chez 52 patients ayant bénéficié d'un remplacement de la racine aortique depuis au moins 30 mois. Ce suivi monocentrique non comparatif mené rétrospectivement ne rapporte que 2 décès post-opératoires et 2 ré-opérations pour hémorragie post-opératoire. A 6 mois aucune ré-intervention pour pseudo-anévrisme n'est rapportée.
- L'étude de De Paulis³ compare les performances hémodynamiques coronaires d'un conduit valvé en Dacron avec sinus de Valsalva d'un autre fabricant que le demandeur avec deux autres types de conduits valvé droits (sans sinus de Valsalva). Cet essai rétrospectif monocentrique non randomisé qui porte sur un total de 21 patients suivis en moyenne 21,1±15,8 mois ne montre aucune différence clinique significative entre les dispositifs étudiés.
- L'étude de Luciani⁴ évalue au sein d'une cohorte de 190 patients les performances du remplacement aortique à l'aide d'un conduit valvé Valsalva (CARBOSEAL) par rapport à celles obtenues au moyen d'un conduit valvé droit. La durée moyenne de ce suivi rétrospectif monocentrique comparatif non randomisé est de 36±23 mois pour le groupe conduit Valsalva versus 93±57 mois pour le groupe ayant bénéficié du conduit droit (cette différence est significative). Cette étude montre une supériorité du conduit Valsalva par rapport au conduit droit sur les critères de mortalité opératoire, survie moyenne ou de ré-opération. Néanmoins étant donné les biais méthodologiques (absence de randomisation, durée de suivi différentes, un seul centre impliqué) la supériorité du conduit avec sinus de Valsalva ne peut être affirmée à partir de cette étude.

Les modifications apportées au conduit VAVGJ 515 par rapport au conduit droit CAVGJ 514 00 déjà admis au remboursement ne remettent pas en cause, d'après les experts, le rapport effet thérapeutique / effets indésirables du dispositif.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique.

Selon les recommandations de la Société Française de Cardiologie¹ les insuffisances aortiques dystrophiques associées à une dilatation de l'aorte ascendante rencontrées dans le syndrome de Marfan et autres maladies du tissu élastique, la maladie annulo-ectasique et les bicuspidies sont exposées à un risque important de dissection aortique. Ce risque est d'autant plus important que l'aorte est davantage dilatée. Ces dissections et ruptures aortiques surviennent le plus souvent lorsque le diamètre aortique maximal dépasse 60 mm, mais aussi pour des diamètres moindres compris entre 50 et 60 mm ou plus rarement inférieurs à 50 mm.

Ainsi, en présence d'un syndrome de Marfan ou d'une bicuspidie, les recommandations les plus récentes retiennent l'indication d'une chirurgie « prophylactique » de la dissection aortique quand

² Girardi LN. et al. Ann Thorac Surg. 1997 ;64 :1032-1035

³ De Paulis R. et al. Eur J Cardiothorac Surg. 2004 ;26 : 66-72

⁴ Luciani GB. et al. Ann Thorac Surg. 1999 ; 68 : 2258-2262

le diamètre de l'aorte ascendante dépasse 50 mm. Dans la maladie annulo-ectasique où l'on ne dispose que de peu de données, la valeur seuil recommandée pour intervenir est de 50 ou de 55 mm¹.

Lorsque le remplacement de la valve et de la voie aortique ascendante sont jugés indispensables, celui-ci est effectué au moyen de la procédure de Bentall⁵ par un conduit valvulaire. Divers types de conduits valvulaires sont disponibles (conduits biologiques, conduits synthétiques). Le choix entre ces dispositifs est guidé par le contexte opératoire :

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

Les conduits bioprothétiques fabriqués à partir de tissu d'origine animale sont bien tolérés et ne favorisent pas la formation de thrombus mais leur durée de vie est inférieure à celle des prothèses mécaniques^{1, 6}.

Les bioprothèses sont implantées préférentiellement chez les sujets de plus de 65 ans et ceux chez qui un traitement anticoagulant est contre-indiqué^{1, 6}.

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 recommandée⁶.

Parmi les conduits synthétiques disponibles, les conduits avec néo-sinus de Valsalva offriraient une meilleure hémodynamique coronaire que les conduits droits. Ce type de prothèse permettrait également de réduire l'effort de traction sur les ostiums coronaires lors de leur réimplantation réduisant alors le risque de saignements ou de faux anévrisme.

Cependant, l'absence d'étude prospective comparative statistiquement correcte ne permet pas d'affirmer, avec certitude, la supériorité d'un type de conduit valvulaire par rapport à un autre^{1, 6}. La place de ces prothèses avec sinus de Valsalva employée au cours de la procédure de Bentall ne peut faire actuellement l'objet d'aucune recommandation systématique.

Au vu des données fournies, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au conduit valvulaire VAVGJ 515 dans le traitement des pathologies de la valve aortique et de l'aorte ascendante exposées à un risque de dissection aortique et/ou d'évolution de la valvulopathie.

⁵ Bentall H. et al. Thorax 1968; 23 : 338-339

⁶ 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. 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 ans⁶.

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 %⁶.

Le développement concomitant d'une dilatation de l'aorte ascendante (syndrome de Marfan, maladie annulo-ectasique, bicuspidies) expose en plus le patient à un risque important de dissection aortique¹. Dans le syndrome de Marfan, l'insuffisance aortique associée à une dilatation de l'aorte ascendante de plus de 60 mm, multiplie par 4 le risque de rupture et/ou de dissection⁷.

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 asymptomatiques⁸. 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 Disease⁹ montrent que le profil étiologique de l'insuffisance aortique s'est modifié ces dernières années dans les pays industrialisés¹⁰ : 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 de la voie aortique ascendante au moyen d'un conduit valvulaire synthétique grâce à la procédure de Bentall est devenue la technique de référence pour prendre en charge les anévrismes aortiques lorsque la dilatation débute dès l'anneau aortique et qu'il existe une pathologie associée de la valve aortique (sténose ou insuffisance aortique). Les résultats obtenus par plusieurs équipes chirurgicales (au moyen de conduits valvulaires droits) chez des patients ayant un syndrome de Marfan montrent une survie de l'ordre de 70 à 80% après 10 à 20 ans selon les équipes^{11, 12}.

D'autres conduits valvulaires aortiques (droits ou comportant un sinus de Valsalva) sont déjà disponibles et pris en charge. Le conduit valvulaire VAVGJ 515 répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

Le conduit valvulaire VAVGJ 515 présente un intérêt pour la santé publique, compte tenu du caractère de gravité de la pathologie.

En conclusion, au vu des données fournies la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations estime que le service attendu du conduit valvulaire VAVGJ 515 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.

⁷ Davies RR. Et al. Ann Thorac Surg. 2002 ; 73 :17 - 27

⁸ Lindroos M. et al. J Am Coll Cardiol 1993 ; 21 : 1220-1225

⁹ Lung B. et al. Eur Heart J. 2003 ; 24 :1231-1243

¹⁰ Michel PL. et al. Eur Heart J 1991 ; 12 : 875-882

¹¹ Gott VL. et al. Ann Thorac Surg. 2002 ; 73 : 438 - 443

¹² Alexiou C. et al. Ann Thorac Surg. 2001 ; 72 : 1502 - 1507

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).

Amélioration du Service Attendu

La nature et la qualité méthodologique des données disponibles ne permettent pas d'établir la supériorité du conduit avec néo-sinus de Valsalva par rapport au conduit droit.

Au total, la Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) du conduit valvé VAVGJ 515 par rapport aux conduits valvés droits ne disposant pas de néo-sinus de Valsalva (tels que le CAVGJ 514 00) dans les indications retenues.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

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

Durée d'inscription proposée :

5 ans

Population cible

La commission ne dispose pas de données épidémiologiques précises permettant de déterminer la population cible.

Les experts estiment que 500 à 800 patients bénéficient chaque année d'un remplacement de la valve aortique et de l'aorte ascendante au moyen d'une procédure de Bentall.

La population cible doit donc être de l'ordre 500 à 800 patients par an.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Etude de Girardi¹³ :

Objectif de l'étude	Evaluation des performances cliniques du conduit valvé Saint Jude/ Hemashield
DM utilisés	Conduit valvé Saint Jude/ Hemashield
Type d'étude	Analyse rétrospective sur les patients implantés depuis au moins 30 mois dans un centre.
Sujets étudiés	52 patients ayant subi un remplacement de la racine aortique Etiologies : - o insuffisance aortique : 47 - o greffon infecté : 1 - o faux anévrisme sur greffon existant : 1 - o faux anévrisme sur greffon artificiel : 1 - o sténose aortique + anévrisme ascendant : 1 - o insuffisance aortique périprothétique + anévrisme ascendant : 1
Durée de suivi	30 mois au maximum
Critères d'évaluation	Morbi-mortalité post-opératoire
Résultats	2 décès post-opératoires (rupture d'anévrisme aortique thoraco-abdominal ; défaillance multi-viscérale) 2 ré-opérations pour hémorragie post-opératoire 1 accident vasculaire cérébral résolutif avant sortie d'hospitalisation.

Etude de De Paulis¹⁴

Objectif de l'étude	Evaluation des performances hémodynamiques d'un conduit valvé en Dacron ayant un sinus de Valsalva utilisé lors d'une procédure de Bentall :				
DM utilisés	Conduit valvé Vascutek – Terumo (groupe A) Conduit en Dacron standard (groupe B) Conduit valvé (groupe C)				
Type d'étude	Etude rétrospective comparative non randomisée monocentrique				
Sujets étudiés	21 patients ayant subi une procédure de Bentall (remplacement de la racine aortique) répartis en trois groupes selon le DM utilisés Exploration hémodynamique par cathétérisme cardiaque et angiographie coronaire				
Durée de suivi	L'exploration est réalisée en moyenne 21,1±15,8 mois après la procédure chirurgicale				
Critères d'évaluation	Hémodynamique coronaire				
Résultats		groupe A	groupe B	groupe C	p
	Diamètre de l'artère IVA (baseline)	3,6±0,4	3,1±0,7	3,7±0,5	0.2
	Diamètre de l'artère IVA (adénosine)	3,7±0,4	3,3±0,7	3,8±0,5	0.2
	diastolique/systolique intégral (baseline)	3,5±0,9	5,5±1,9	3,7±0,9	0.024 (B vs A et C)
	diastolique/systolique intégral (adénosine)	3,7±0,7	4,0 ±0,4	3,1±0,6	0.03 (B vs C)
	Réserve du flux coronaire	3,3±0,6	3,5 ±0,6	3,1±0,5	0.5

¹³ Girardi LN, Talwalkar NG, Coselli JS. Aortic root replacement: results using the St. Jude Medical/Hemashield composite graft. Ann Thorac Surg. 1997 ;64 :1032-1035

¹⁴ De Paulis R, Tomai F, Bertoldo F, Ghini AS, Scaffa R, Nardi P, Chiariello L. Coronary flow characteristics after a Bentall procedure with or without sinuses of Valsalva. Eur J Cardiothorac Surg. 2004 ;26 : 66-72

Etude de Luciani¹⁵ :

Objectif de l'étude	Comparaison des performances de deux techniques de remplacement aortique à l'aide d'un conduit valvé ayant un sinus de Valsalva par rapport à un conduit « classique »			
DM utilisés	Conduit valvé Carboseal (Sulzer Carbomedics) groupe 1 Autres conduits valvés standard (sans sinus de Valsalva) groupe 2			
Type d'étude	Etude rétrospective comparative non randomisée monocentrique			
Sujets étudiés	190 patients ayant subi une procédure remplacement de la racine aortique au moyen d'un conduit valvé non biologique			
Durée de suivi	L'exploration est réalisée en moyenne 66±47 mois après la procédure chirurgicale			
Critères d'évaluation	Morbi-mortalité			
Résultats		groupe 1	groupe 2	p
	N	106	84	
	Durée moyenne de suivi (mois)	36±23	93±57	0.01
	Mortalité opératoire (%)	3 (3/106)	12 (10/84)	0.04
	Survie moyenne (mois)	93±57	36±23	0.01
	Mortalité tardive (%)	3 (3/103)	18 (13/74)	0.04
	Ré-opération (%)	1 (1/103)	8 (5/74)	0.04

¹⁵ Luciani GB, Casali G, Barozzi L, Mazzucco A. Aortic root replacement with the Carboseal composite graft: 7-year experience with the first 100 implants. Ann Thorac Surg. 1999 ; 68 : 2258-2262