



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS
AVIS DE LA COMMISSION

03 mai 2006

CONCLUSIONS	
Nom :	MITROFLOW LX , valve aortique péricardique bovine
Modèles et références retenus :	Les 6 diamètres de valve disponibles : 19 ; 21 ; 23 ; 25, 27 et 29 mm
Fabricant :	SORIN GROUP Canada Inc.
Demandeur :	SORIN Groupe France SAS
Données disponibles :	<u>Etudes :</u> Trois études rétrospectives non comparatives de suivi de cohorte de patients ayant bénéficié de l'implantation d'une valve de génération antérieure à la valve MITROFLOW LX sont disponibles. Ces études dont l'objectif était d'évaluer les performances cliniques de la MITROFLOW au moyen d'un suivi à long terme (plus de 4 années) objectivent des résultats sur la survie et l'absence d'évènement lié à la valve satisfaisant. Les résultats de la série la plus importante (1 037 patients suivis jusqu'à 17 ans) montrent un taux actuariel d'absence de décès lié à la valve à 17 ans de environ 92 % avec une absence de détérioration structurelle la valve 67 % des cas. Les données obtenues avec la valve MITROFLOW peuvent être extrapolées à la valve MITROFLOW LX qui présente une structure semblable. Ces résultats sont du même ordre que ceux obtenus avec des substituts valvulaires analogues à la MITROFLOW.
Service Attendu (SA) :	Suffisant, en raison de : - l'intérêt thérapeutique comparable de la valve MITROFLOW LX à celui de la MITROFLOW 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 :	5 ans
Conditions de 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

6 diamètres de bioprothèse sont disponibles : 19 ; 21 ; 23 ; 25, 27 et 29 mm.

■ Conditionnement

La bioprothèse MITROFLOW LX est conditionnée dans un récipient renfermant un liquide de conservation stérile (formaldéhyde).

■ Applications

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

Historique du remboursement

La valve MITROFLOW LX est une évolution de la valve MITROFLOW déjà admises au remboursement.

Il s'agit de la première demande d'inscription pour la valve de type MITROFLOW LX.

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 MITROFLOW LX est une valve cardiaque bio-prothétique constituée de péricarde bovin stabilisé dans une solution de glutaraldéhyde.

La valve MITROFLOW LX se distingue de la valve aortique péricardique MITROFLOW de génération précédente par la modification de l'orientation du tissu recouvrant l'armature : les côtes du tissu de couverture de la MITROFLOW LX sont perpendiculaires et non obliques comme sur la MITROFLOW.

■ 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

Aucune expérience clinique spécifique à la valve MITROFLOW LX n'est fournie par le demandeur.

Les seules données disponibles concernent la valve de génération précédente : la MITROFLOW.

Trois études respectant les préconisations de la Society of Thoracic Surgeons et de l'American Association for Thoracic Surgery² sont fournies par la firme pour démontrer les performances de la valve aortique MITROFLOW.

Ces études rétrospectives non comparatives^{3, 4, 5} avaient toutes un même objectif d'évaluation des performances cliniques de la MITROFLOW au moyen d'un suivi à long terme (plus de 4 années) des patients ayant bénéficié de l'implantation de cette bioprothèse.

Parmi ces études, la série rapportée par Yankah et al.³ est la plus démonstrative car elle présente la plus longue durée de suivi : Jusqu'à 17 ans (suivi moyen de 4,8 années).

Ce suivi rétrospectif mono-centrique non comparatif regroupe 1 037 patients âgés de 72 ans en moyenne. Le taux actuariel d'absence de décès lié à la valve à 17 ans est de environ 92 %. Ceci s'accompagne d'une absence de détérioration structurelle la valve ou de ré-opération dans respectivement 67 % et 64 % des cas.

Les deux autres études^{4, 5} présentées par le demandeur, concernent des effectifs de patients plus modestes (476 patients pour la série la plus importante) et rapportent des résultats analogues mais avec une durée de suivi réduite (environ 7 années pour les deux études). Les taux de survie actuarielle enregistrés varie de 64⁴ à 90 %⁵ selon les équipes. Après 7 ans l'absence de détérioration structurelle de la valve est de 90 % pour les deux séries.

Les données obtenues avec la valve MITROFLOW peuvent être extrapolées à la valve MITROFLOW LX qui présente une structure semblable.

Ces résultats sont du même ordre que ceux obtenus par d'autres équipes chirurgicales^{6, 7} avec des substituts valvulaires analogues à la MITROFLOW.

La Commission regrette l'absence totale de données cliniques spécifiques au nouveau modèle de substitut valvulaire MITROFLOW LX. Néanmoins, les modifications apportées entre MITROFLOW et MITROFLOW LX ne remettent pas en cause le rapport performances/risques du dispositif.

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.

² 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

³ Yankah CA. et al. J Heart Valve Dis. 2005 ; 14 :172 – 179.

⁴ Moggio RA. et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 1994 ;108 : 215 - 220

⁵ Minami K. J Cardiovasc Surg. 1993 ;34 :189 – 193

⁶ Jamieson WR. Et al. J Heart Valve Dis. 2002 ; 11 :424 - 430

⁷ Groupe de travail sur les valvulopathies de la Societe francaise de cardiologie. Arch Mal Coeur Vaiss. 2004 ;97 : 7-14.

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.

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.

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

La valve aortique péricardique MITROFLOW LX 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 MITROFLOW LX.

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

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 asymptomatiques⁹. 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 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. 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 MITROFLOW LX répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

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

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

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

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

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).

Amélioration du Service Attendu

Le dossier ne comporte pas données comparant la valve aortique péricardique MITROFLOW LX à d'autres substituts valvulaires biologiques aortiques.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service attendu (ASA V) de la valve aortique péricardique MITROFLOW LX 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 Surgery² avec un recul de 3 ans minimum ainsi que 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 MITROFLOW LX est donc de l'ordre de 6 300 par an.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Etude de Yankah ³	Seventeen-year clinical results of 1 037 Mitroflow pericardial heart valve prostheses in the aortic position																								
Objectif de l'étude	Evaluation des performances cliniques de la MITROFLOW																								
DM utilisés	MITROFLOW																								
Type d'étude	Suivi rétrospectif mono-centrique non comparatif																								
Sujets étudiés	1 037 patients inclus, âge moyen 72,4 ± 8,4 ans																								
Protocole de traitement	Implantation de la valve aortique au cours d'une CEC																								
Durée de suivi	Suivi moyen = 4,8± 4,7 ans																								
Critères d'évaluation	▪ survie ▪ décès lié à la valve ▪ phénomènes thrombo-emboliques ▪ phénomènes hémorragiques ▪ endocardite ▪ détérioration structurelle la valve ▪ ré-opération																								
Résultats	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;">A 17 ans</td><td style="border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; text-align: right;">N = 1 037</td></tr> <tr> <td>Taux de survie actuarielle :</td><td></td></tr> <tr> <td> ▪ Patients < 50 ans</td><td style="text-align: right;">71,8±12,1 %</td></tr> <tr> <td> ▪ Patients de 60 à 69 ans</td><td style="text-align: right;">30,8±3,5 %</td></tr> <tr> <td> ▪ Patients ≥ 70 ans</td><td style="text-align: right; border-bottom: 1px solid black;">15,5±2,4 %</td></tr> <tr> <td>Taux actuariel d'absence de...</td><td></td></tr> <tr> <td> ▪ Décès lié à la valve</td><td style="text-align: right;">92,0±2,2 %</td></tr> <tr> <td> ▪ phénomènes thromboemboliques</td><td style="text-align: right;">96,2±0,7 %</td></tr> <tr> <td> ▪ phénomènes hémorragiques</td><td style="text-align: right;">99,4±0,3 %</td></tr> <tr> <td> ▪ endocardite</td><td style="text-align: right;">97,2±1,1%</td></tr> <tr> <td> ▪ détérioration structurelle de la valve</td><td style="text-align: right;">67,0±4,9 %</td></tr> <tr> <td> ▪ ré-opération</td><td style="text-align: right;">64,4±4,8 %</td></tr> </table>	A 17 ans	N = 1 037	Taux de survie actuarielle :		▪ Patients < 50 ans	71,8±12,1 %	▪ Patients de 60 à 69 ans	30,8±3,5 %	▪ Patients ≥ 70 ans	15,5±2,4 %	Taux actuariel d'absence de...		▪ Décès lié à la valve	92,0±2,2 %	▪ phénomènes thromboemboliques	96,2±0,7 %	▪ phénomènes hémorragiques	99,4±0,3 %	▪ endocardite	97,2±1,1%	▪ détérioration structurelle de la valve	67,0±4,9 %	▪ ré-opération	64,4±4,8 %
A 17 ans	N = 1 037																								
Taux de survie actuarielle :																									
▪ Patients < 50 ans	71,8±12,1 %																								
▪ Patients de 60 à 69 ans	30,8±3,5 %																								
▪ Patients ≥ 70 ans	15,5±2,4 %																								
Taux actuariel d'absence de...																									
▪ Décès lié à la valve	92,0±2,2 %																								
▪ phénomènes thromboemboliques	96,2±0,7 %																								
▪ phénomènes hémorragiques	99,4±0,3 %																								
▪ endocardite	97,2±1,1%																								
▪ détérioration structurelle de la valve	67,0±4,9 %																								
▪ ré-opération	64,4±4,8 %																								

Etude de Moggio ⁴	Experience with the Mitroflow aortic bioprosthesis														
Objectif de l'étude	Evaluation des performances cliniques de la MITROFLOW														
DM utilisés	MITROFLOW														
Type d'étude	Suivi rétrospectif mono-centrique non comparatif														
Sujets étudiés	168 patients inclus, âge moyen 69,7 ans														
Protocole de traitement	Implantation de la valve aortique au cours d'une CEC														
Durée de suivi	Suivi moyen = 56 mois														
Critères d'évaluation	▪ survie ▪ phénomènes thromboemboliques ▪ endocardite ▪ détérioration structurelle la valve ▪ ré-opération														
Résultats	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;">à 94 mois (7½ ans)</td><td style="border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; text-align: right;">N = 168</td></tr> <tr> <td>Survie</td><td style="text-align: right; border-bottom: 1px solid black;">64±5 %</td></tr> <tr> <td>Taux actuariel d'absence de...</td><td></td></tr> <tr> <td> ▪ phénomènes thromboemboliques</td><td style="text-align: right;">87±3 %</td></tr> <tr> <td> ▪ endocardite</td><td style="text-align: right;">94±29 %</td></tr> <tr> <td> ▪ détérioration structurelle de la valve</td><td style="text-align: right;">88±4 %</td></tr> <tr> <td> ▪ ré-opération</td><td style="text-align: right;">87±7 %</td></tr> </table>	à 94 mois (7½ ans)	N = 168	Survie	64±5 %	Taux actuariel d'absence de...		▪ phénomènes thromboemboliques	87±3 %	▪ endocardite	94±29 %	▪ détérioration structurelle de la valve	88±4 %	▪ ré-opération	87±7 %
à 94 mois (7½ ans)	N = 168														
Survie	64±5 %														
Taux actuariel d'absence de...															
▪ phénomènes thromboemboliques	87±3 %														
▪ endocardite	94±29 %														
▪ détérioration structurelle de la valve	88±4 %														
▪ ré-opération	87±7 %														

Etude de Minami ⁵	Long term follow-up of Mitroflow pericardial valve prostheses in the small aortic annulus.										
Objectif de l'étude	Evaluation des performances cliniques de la MITROFLOW										
DM utilisés	MITROFLOW										
Type d'étude	Suivi rétrospectif mono-centrique non comparatif										
Sujets étudiés	476 patients inclus, âge moyen 74,1 ans										
Protocole de traitement	Implantation de la valve aortique au cours d'une CEC										
Durée de suivi	Suivi moyen = 47,5 mois										
Critères d'évaluation	▪ survie ▪ phénomènes thromboemboliques ▪ détérioration structurelle la valve										
Résultats	<table> <tr> <td>A 7 ans</td><td>N = 476</td></tr> <tr> <td>Survie</td><td>90,3±1,7 %</td></tr> <tr> <td>Taux actuariel d'absence de...</td><td></td></tr> <tr> <td>▪ phénomènes thromboemboliques</td><td>93,5±2,2 %</td></tr> <tr> <td>▪ détérioration structurelle de la valve</td><td>89,9±2,5 %</td></tr> </table>	A 7 ans	N = 476	Survie	90,3±1,7 %	Taux actuariel d'absence de...		▪ phénomènes thromboemboliques	93,5±2,2 %	▪ détérioration structurelle de la valve	89,9±2,5 %
A 7 ans	N = 476										
Survie	90,3±1,7 %										
Taux actuariel d'absence de...											
▪ phénomènes thromboemboliques	93,5±2,2 %										
▪ détérioration structurelle de la valve	89,9±2,5 %										