

COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS DE LA CNEDiMTS

27 juin 2017

Faisant suite à l'examen du 18/04/2017, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 02/05/2017.

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 27/06/2017.

CONCLUSIONS

MELODY, bioprothèse valvulaire pulmonaire d'origine bovine avec son système d'implantation par voie veineuse transcutanée **ENSEMBLE**

Demandeur : MEDTRONIC France SAS (France)

Fabricant : MEDTRONIC INC (Etats-Unis)

Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. page 4)

Indications retenues :	Pose de bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée, en correction d'une dysfonction de la voie d'éjection ventriculaire droite (sténose et/ou régurgitation pulmonaire) chez des patients ayant un conduit prothétique ou une allogreffe valvulaire.
Service Rendu (SR) :	Suffisant, en raison de : ► l'intérêt thérapeutique des bioprothèses pulmonaires implantées par voie veineuse transcutanée dans le traitement des sténoses, des régurgitations ou des lésions mixtes des conduits pulmonaires prothétiques ; ► l'intérêt de santé publique rendu compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité des pathologies concernées.
Comparateur retenu :	EDWARDS SAPIEN XT, bioprothèse valvulaire pulmonaire implantée par voie veineuse transcutanée.
Amélioration du SR :	ASR V.
Type d'inscription :	Nom de marque.
Durée d'inscription :	5 ans.

Données analysées :	Sept études spécifiques ont été retenues : ▶ PAS 1, étude prospective, multicentrique, à simple bras portant sur 150 patients implantés suivis 67,5 mois en moyenne. L'objectif était de confirmer la fonctionnalité de MELODY à long terme (5 ans). ▶ PAS 2, étude prospective, multicentrique, à simple bras portant sur 101 patients implantés suivis 40,7 mois en moyenne. L'objectif était de confirmer la fonctionnalité de MELODY à court terme (6 mois) en vie réelle. ▶ PMSS, étude prospective, multicentrique, à simple bras portant sur 63 patients implantés suivis 56 mois en moyenne. L'objectif était de suivre les performances cliniques de MELODY à long terme (5 ans). ▶ MELODY France, étude post-inscription demandée par la Commission. Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, à simple bras ayant permis d'inclure tous les patients implantés avec la valve MELODY en France sur une période de 2 ans. L'objectif était de suivre la sécurité et la performance MELODY en France. Au total, 86 patients ont été implantés et les résultats à 1 an de suivi sont fournis. ▶ La publication de Fraisse <i>et al.</i> relative au STIC en cours de réalisation lors de la première évaluation de 2011. Cette étude prospective, multicentrique avait pour objectif d'évaluer les résultats cliniques et de suivre les complications de MELODY. Au total, 64 patients ont été implantés et ont été suivis 4,6 ans (médiane). ▶ La publication de Cardoso <i>et al.</i> est une revue systématique de la littérature sur l'intérêt de la pose préalable d'un stent en vue de la prévention des fractures de stent de la valve MELODY. ▶ La publication de Hill <i>et al.</i> relative à la surveillance post-market de la prothèse MELODY et de l'exploitation de la base de données MAUDE.
---------------------	--

Éléments conditionnant le SR :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Modalités de prescription et d'utilisation :	<u>Composition du plateau technique :</u> Les prérequis indispensables à l'implantation de valves pulmonaires par voie veineuse transcutanée ont été définies comme suit : ▶ le centre médico-chirurgical doit regrouper sur le même site et dans le même bâtiment, les plateaux techniques de cardiologie interventionnelle congénitale et de chirurgie cardiaque congénitale dans le cas où une conversion en urgence est nécessaire ; ▶ l'acte doit être réalisé dans une salle de cathétérisme conforme à un bloc opératoire en termes d'asepsie avec une salle de réveil à proximité ; ▶ la nécessité d'une définition optimale d'images radiographiques pour la réalisation des procédures de cathétérisme et de contrôle radiologique ; ▶ la possibilité de réaliser dans le centre une circulation extracorporelle ; ▶ l'accès à un capteur biplan est recommandé. <u>Composition de l'équipe pluridisciplinaire :</u> Pendant l'intervention, en salle de cathétérisme doivent être présents deux médecins justifiant d'une formation et d'une expérience dans la pratique d'actes interventionnels, sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en

	cardiologie attestées selon les modalités précisées par arrêté du ministre chargé de la santé et ayant l'expérience des cardiopathies congénitales ainsi qu'un anesthésiste réanimateur habitué à la chirurgie à cœur ouvert et à la prise en charge des patients ayant des cardiopathies congénitales. Dans le centre, doit également être présent un chirurgien cardiaque ayant l'expérience des cardiopathies congénitales. <u>Formation et expérience requises :</u> Pour prétendre à l'implantation d'une valve pulmonaire par voie veineuse transcutanée, les praticiens doivent : ▶ avoir une formation de cathétérisme cardiaque interventionnel congénital ; ▶ avoir acquis, dans le cadre d'une formation initiale spécifique aux dispositifs implantés dans le centre, la connaissance nécessaire à cette activité et la maintenir ; ▶ avoir une formation pratique à la technique effectuée par compagnonnage. <u>Nombre de centres pouvant réaliser l'implantation et volume d'activité :</u> Pour une répartition géographique optimale, entre 7 à 10 centres en France peuvent prétendre à l'implantation des valves pulmonaires par voie veineuse transcutanée. Chaque centre implanteur ne doit pas réaliser moins de cinq procédures par an. <u>Modalités de suivi du patient :</u> Les patients doivent être suivis à leur sortie de l'établissement et à 1 mois, 6 mois, et 1 an après l'implantation puis 1 fois par an. A chaque visite, un examen clinique devra être effectué ainsi qu'une échocardiographie doppler transthoracique, une fluoroscopie et un électrocardiogramme. Une IRM sera effectuée à 1 an puis une fois par an. <u>Traitement antiagrégant plaquettaire :</u> Acide acétyl salicylique maintenu à dose antiagrégante pendant au moins 6 mois. <u>Attribution systématique d'une carte d'identification au patient :</u> Une carte d'identification doit obligatoirement être remise au patient. Cette carte doit préciser la marque de la valve posée, l'origine biologique du matériau implanté, le numéro de série, la date d'implantation et le nom du patient. L'étiquette commerciale du produit devra également être apposée sur la carte d'identification.
Conditions du renouvellement :	Poursuite de l'étude post-inscription MELODY France jusqu'à 5 ans de suivi.
Population cible :	De l'ordre de 150 patients par an en France.

Avis 2 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODÈLES ET RÉFÉRENCES

La demande concerne les références suivantes :

Dispositif	Références
Bioprothèse valvulaire pulmonaire MELODY	PB1018 ; PB1016
Système d'implantation ENSEMBLE	NU1018 ; NU1020 ; NU1022

01.2. CONDITIONNEMENT

La bioprothèse valvulaire pulmonaire MELODY à usage unique est fournie stérile (solution de glutaraldéhyde) dans un emballage en verre borosilicaté fermé, par un bouchon à vis en polypropylène et un joint en propylène éthylène.

Le système d'implantation ENSEMBLE à usage unique est stérilisé à l'oxyde d'éthylène et emballé dans une double poche de transfert stérile.

01.3. INDICATION REVENDIQUÉE

L'indication revendiquée est la suivante :

« Pose de bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée, en correction d'une dysfonction de la voie d'éjection ventriculaire droite (sténose et/ou régurgitation pulmonaire) chez des patients ayant un conduit prothétique ou une allogreffe valvulaire d'un diamètre d'au moins 16 mm entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire. L'implantation d'une valve pulmonaire par voie veineuse transcutanée n'est pas indiquée dans un conduit natif et chez des patients de moins de 20 kg. L'implantation d'une valve pulmonaire par voie veineuse transcutanée est contre-indiquée en cas de risque de compression coronaire. »

01.4. COMPAREUR REVENDIQUÉ

Le compareur revendiqué est la chirurgie de remplacement de conduit.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

La bioprothèse valvulaire pulmonaire associée au cathéter d'insertion ENSEMBLE a été évaluée pour la première fois par la Commission en 2011. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté¹ du 02/05/2012 (Journal

¹ Arrêté du 02/05/2012 relatif à l'inscription de la bioprothèse valvulaire par voie transcutanée MELODY de la société MEDTRONIC France SAS au chapitre 2 du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 08/05/2012. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 25/01/2017]

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

officiel du 08/05/2012). L'ajout de la référence PB1016 fait suite à l'évaluation de la Commission en 2014. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté² du 08/07/2015 (Journal officiel du 10/07/2015).

03 CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III (DMI), notification par SGS (British Standards Institute, n°0120), Royaume-Uni.

03.2. DESCRIPTION

La valve pulmonaire MELODY se compose d'une valve jugulaire hétérologue d'origine bovine suturée dans un stent en platine-iridium soudée au laser. Ce dispositif est disponible en deux tailles : la référence PB1018 couvre des diamètres de conduit prothétique allant de 16 à 22 mm, la référence PB1016 couvre des diamètres de conduit allant de 16 à 20 mm. Cette bioprothèse nécessite un sertissage avant son insertion. Le stent présente à ses deux extrémités des sutures de couleur différentes (blanc ou bleu) qui indiquent le sens de montage de la valve dans le système de largage.

Chaque système d'implantation se compose d'un cathéter à double ballonnet avec gaine rétractable en PTFE. Le système d'implantation a un diamètre de 22 Fr. Une fois gonflé, le ballonnet interne atteint la moitié du diamètre du ballonnet externe. Les deux ballonnets sont en nylon. La gaine du système d'implantation comporte une lumière latérale permettant de rincer le système ; elle est recouverte d'un manchon hémostatique visant à réduire au maximum le saignement au site d'insertion. Le système d'implantation est muni d'un obturateur distal en polyéther bloc amide (PEBAX) de forme conique. Le système d'implantation est compatible avec un guide de 0,889 mm (0,035 pouce).

Le tableau suivant récapitule les dimensionnements obtenus après déploiement en fonction des pressions appliquées aux ballonnets interne et externe :

Taille du système d'implantation – Ballonnet interne / Ballonnet externe	Pression maximale appliquée au ballonnet interne		Pressions appliquées au ballonnet externe		Diamètres extérieur de la valve pulmonaires transcathéter correspondant (mm) ballonnet gonflé
	atm	kPa	atm	kPa	
Taille 18 mm Interne : 9 mm x 3,5 cm Externe : 18 mm x 4 cm	5	506	1	101	17,9
			2	203	18,6
			3	304	19,4
			4	405	20,1
Taille 20 mm Interne : 10 mm x 3,5 cm Externe : 20 mm x 4 cm	5	506	1	101	19,7
			2	203	20,7
			3	304	21,7
			4	405	22,4
Taille 22 mm Interne : 11 mm x 3,5 cm Externe : 22 mm x 4 cm	4,5	456	1	101	21,8
			2	203	22,8
			3	304	24,1

² Arrêté du 08/07/2015 relatif à l'ajout de référence de la bioprothèse valvulaire par voie transcutanée MELODY de la société MEDTRONIC France SAS au chapitre 2 du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 10/07/2015. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 25/01/2017]

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Il est recommandé de ne pas dépasser la taille maximale de système d'implantation de 20 mm pour la référence PB1016 et de 22 mm pour la référence PB1018 afin d'éviter la création de régurgitations.

03.3. FONCTIONS ASSURÉES

Les valves pulmonaires implantées par voie veineuse transcutanée ne nécessitent pas de chirurgie avec sternotomie. Elles sont conçues pour être implantées, par insertion *via* la veine fémorale pour placement au niveau d'une voie pulmonaire prothétique. Les feuillets de la valve sont plaqués contre la paroi du conduit. L'objectif est de rétablir un écoulement sanguin unidirectionnel entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire.

03.4. ACTE ASSOCIÉ

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 44.50, 27/10/2016), l'acte associé à la pose d'une bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée est référencé sous le chapitre « Actes thérapeutiques sur les valves cardiaques » :

- ▶ DBLF009 - Pose d'une bioprothèse de la valve pulmonaire dans un conduit prothétique, par voie veineuse transcutanée

Il est précisé dans la description de l'acte qu'il fait l'objet d'une prise en charge transitoire en attendant sa réévaluation par la HAS à partir de l'exploitation de données prospectives dont le recueil est obligatoire.

04 SERVICE RENDU

04.1. INTÉRÊT DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNÉES : ÉVALUATION DE L'EFFET THÉRAPEUTIQUE / EFFETS INDÉSIRABLES, RISQUES LIÉS À L'UTILISATION

04.1.1.1. RAPPEL DE L'AVIS PRÉCÉDEMMENT ÉMIS PAR LA COMMISSION

Les éléments de preuve analysés par la Commission en 2011 étaient les suivants :

- ▶ trois rapports d'évaluation technologique (NICE 2007, KCE 2008, ANZHSN 2009).
- ▶ Quatre études cliniques : deux prospectives multicentriques non comparatives (n=163 et n=136), une rétrospective, monocentrique, non comparative (n=28) et une rétrospective, multicentrique, non comparative (n=123). Trois études avaient pour objectif de démontrer l'efficacité et la sécurité de la valve MELODY à court et moyen terme chez des adolescents ou des jeunes adultes. Les résultats de ces études étaient concordants et montraient des capacités hémodynamiques améliorées en situation post-opératoire (réductions significatives de la pression systolique du ventricule droit et du gradient moyen de pression entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire). Ces résultats étaient maintenus à court et moyen terme et étaient accompagnés d'une amélioration de l'état fonctionnel et respiratoire. Le taux de survie à 83,7 mois était de 96,6%.

Sur la base de ces données, la CNEDiMTS avait conclu à un service attendu suffisant et une amélioration du service attendu importante (ASA de niveau II) par rapport à la chirurgie de remplacement de conduit.

Par ailleurs, la Commission avait subordonné le renouvellement d'inscription à :

- ▶ la mise en place d'un registre analysant l'ensemble des patients implantés. Ce registre devra permettre d'évaluer notamment l'efficacité, la durabilité (en particulier les fractures de stent), les décès, le taux d'endocardite et le taux de réintervention (interventionnelles et chirurgicales) et leurs motifs : après la procédure, à 1 mois, 3 mois, 6 mois, 1 an puis une fois par an après l'implantation.
- ▶ La transmission des résultats du STIC « évaluation médico-économique du remplacement valvulaire pulmonaire non chirurgical dans le traitement des lésions de la voie d'éjection droite ».

04.1.1.2. NOUVELLES DONNÉES NON SPÉCIFIQUES

Deux publications non spécifiques ont été fournies.

La première concerne un consensus d'experts réalisé par les sociétés savantes américaines de chirurgie thoracique, de cardiologie et d'angiographie cardiovasculaire³. Cette publication avait pour objectif de décrire la composition du plateau technique, le seuil d'activité minimal des centres et la formation des opérateurs pour réaliser une procédure de remplacement valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée. Les indications d'implantation optimales pour ce type de dispositif ne sont pas traitées. Cette publication ne remet pas en cause les recommandations de la Commission sur l'encadrement des centres proposé.

La seconde concerne un état des lieux sur le développement des techniques disponibles en 2013 pour la cardiologie clinique, la prise en charge de cardiopathies congénitales, de l'insuffisance cardiaque et de la transplantation cardiaque⁴. Le remplacement valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée n'étant pas traité, cette publication n'a pas été retenue.

04.1.1.3. NOUVELLES DONNÉES SPÉCIFIQUES

Cinq études non comparatives et une revue systématique sont fournies (période de recherche février 2014 – juin 2016). Elles sont spécifiques à la valve MELODY associé au cathéter d'insertion de première génération ENSEMBLE.

Les données disponibles et retenues sont les suivantes :

- ▶ le protocole et le rapport intermédiaire de l'étude PAS 1 (post-approval study of the original IDE cohort) à 5 ans de suivi (référéncé sous ClinicalTrials.gov sous le numéro [NCT00740870](#)). Ces résultats ont fait l'objet d'une publication⁵.
- ▶ Le protocole et le rapport intermédiaire de l'étude PAS 2 (post-approval study) à 5 ans de suivi (référéncé sous ClinicalTrials.gov sous le numéro [NCT01186692](#)). Les résultats à 1 an de cette étude ont été publiés⁶, cependant, disposant de résultats sur une période plus longue, cette publication n'a pas été retenue.
- ▶ Le protocole et le rapport final de l'étude PMSS (post-market surveillance study) à 5 ans de suivi (référence sous ClinicalTrials.gov sous le numéro [NCT00688571](#)).

³ H.jazi Z.M., Ruiz C.E., Zhan E., Ringel R., Aldea G.S., Bacha E.A. *et al.* SCAI/AATS/ACC/STS Operator and institutional requirements for transcatheter valve repair and replacement, Part III: Pulmonic valve. *Catheter and Cardiovasc Interv.* 2015;86:85-93.

⁴ Subirana M.T., Baron-Esquivias G., Manito N., Oliver J.M., Ripoll T., Lambert J.L., *et al.* 2013 Update on congenital heart disease, clinical cardiology, heart failure, and heart transplant. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67(3):211-17.

⁵ Cheatham J.P., Hellenbrand W.E., Zahn E.M., Jones T.K., Berman D.P., Vincent J.A., *et al.* Clinical and hemodynamic outcomes up to 7 years after transcatheter pulmonary valve replacement in the US Melody valve investigational device exemption trial. *Circulation.* 2015;131(22):1960-70.

⁶ Armstrong AK, Balzer DT, Cabalka AK, Gray RG, Javois AJ, Moore JW, *et al.* One-year follow-up of the Melody transcatheter pulmonary valve multicenter post-approval study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(11):1254-62.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

- ▶ Le protocole et le rapport intermédiaire de l'étude post-inscription MELODY France à 1 an de suivi.
- ▶ La publication de Fraisse *et al.*⁷ relative au STIC en cours de réalisation lors de la première évaluation de 2011.
- ▶ Une revue systématique de la littérature sur l'intérêt du pré-stenting en vue de la prévention d'une complication reconnue avec le dispositif MELODY, les fractures de stent⁸.
- ▶ La publication de Hill *et al.*⁹ relative à la surveillance post-market de la prothèse MELODY et de l'exploitation de la base de données MAUDE.

Sur la base des données PAS, PAS 2 et PMMS, la FDA a octroyé son agrément en janvier 2015 pour la distribution du dispositif MELODY sur le territoire américain. Le cas échéant, le [document SSSED \(Summary of Safety and Effectiveness Data\)](#) mis en ligne par la FDA a permis de compléter les données rapportées dans les rapports d'étude fournis, notamment les données procédurales.

PAS 1

Il s'agit d'une étude non randomisée, prospective, multicentrique conduite aux Etats-Unis visant à suivre les patients de la cohorte initiale ayant permis l'obtention de l'agrément HDE jusqu'à 10 ans. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient être symptomatiques avec un conduit prothétique circonférentiel sténosé¹⁰ et/ou régurgitant¹¹. L'objectif principal était de confirmer la fonctionnalité du dispositif MELODY à long terme (5 ans de suivi) et d'en faire la comparaison par rapport à un comparateur historique (revue de la littérature documentée, taux de 36%) avec la réalisation d'un calcul du nombre de sujets nécessaires (n=126 à 5 ans) *a priori*. La fonctionnalité de la valve était évaluée au moyen d'un critère composite associant les réopérations liées à une dysfonction du conduit ou liées au dispositif MELODY, les réinterventions par voie transcathéter sur la valve MELODY ou une dysfonction hémodynamique de la bioprothèse (régurgitation pulmonaire de grade important ou plus et/ou gradient de pression entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire > 40 mmHg). Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la fonctionnalité à 10 ans de suivi et de suivre la sécurité du dispositif, le succès procédural et l'utilité clinique de l'implantation d'une valve pulmonaire par voie transcathéter. Le protocole prévoyait l'inclusion de 150 patients dans 5 centres (12 patients minimum par centre sans excéder 50 patients). Les patients ayant un conduit natif, une sténose de la valve pulmonaire native, un âge < 5 ans et/ou un poids < 30 kg étaient exclus de l'étude. Les patients étaient suivis avant la sortie de l'hôpital, à 3, 6 et 12 mois puis une fois par jusqu'à 10 ans. Le rapport intermédiaire de l'étude fournit les résultats définitifs relatifs à l'analyse du critère de jugement principal.

Au total, entre janvier 2007 et janvier 2010, 171 patients ont été sélectionnés, 167 ont été cathétérisés et 150 implantés avec le dispositif MELODY. Les patients, masculins en majorité (62,6%, 107/171) avaient une moyenne d'âge de 21,8 ans ± 9,8 ([7-53]). Le type de conduit dégénéréscent était une allogreffe dans 71,9% des cas (123/171), un conduit d'origine biologique dans 14,6% des cas (25/171), une bioprothèse dans 4,7% des cas (8/171), un conduit synthétique dans 4,7% des cas (8/171) et d'autres types de conduits dans 4,1% des cas (7/171). Les cardiopathies congénitales initiales étaient principalement une tétralogie de Fallot (50,3%, 86/171), une cardiopathie ayant nécessité une

⁷ Fraisse A., Aldebert P., Malekzadeh-Milani S., Thambo J.B., Piéchaud J.F., Aucoururier P., *et al.* Melody transcatheter pulmonary valve implantation: results from a French registry. Arch Cardiovasc Dis. 2014;107(11):607-14.

⁸ Cardoso R, Ansari M, Garcia D, Sandhu S, Brinster D, Piazza N. Pre-stenting for prevention of melody valve stent fractures: a systematic review and meta-analysis. Catheter Cardiovasc Interv. 2016;87(3):534-9.

⁹ Hill KD, Goldstein BH, Angtuaco MJ, Chu PY, Fleming GA. Post-market surveillance to detect adverse events associated with Melody valve implantation. Cardiol Young. 2016. 10:1-8. [Epub ahead of print]

¹⁰ Gradient de pression moyen entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire > 40 mmHg pour les patients ayant une classe I selon le statut NYHA ou > 35 mmHg pour les patients ayant une classe II ou plus selon le statut NYHA.

¹¹ Grade 4+ pour les patients ayant une classe I selon le statut NYHA ou Grade 3+ ou 4+ pour les patients ayant une classe II ou plus selon le statut NYHA.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

reconstruction selon la technique de Ross (20,5%, 35/171), un tronc artériel commun (10,5%, 18/171) et une transposition des gros vaisseaux (10,5%, 18/171). Les patients étaient adressés consécutivement à une sténose de la voie pulmonaire (), une régurgitation () ou des lésions mixtes (). La majorité des patients étaient en classe le statut NYHA (). En moyenne, les patients avaient antécédents de chirurgie à cœur ouvert.

Les données procédurales (issues du document SSSED de la FDA) ont mis en évidence un taux de succès de pose de 94,7% (158/167). La voie d'abord était principalement fémorale (94,6%, 158/167). L'abord est jugulaire pour 4,8% des patients (8/167) et sous-clavier pour 0,6% des patients (1/167). Le pré-stenting a été réalisé pour 32,3% des patients (54/167) et le temps moyen de la procédure était de 174,1 minutes $\pm$ 65,4 ([34-448]). La durée médiane du séjour hospitalier était d'1,2 jour $\pm$ 0,9 ([0-7]). A la sortie de l'hôpital, 71,7% des patients (104/145) n'avaient pas de régurgitation pulmonaire, 24,8% avaient des traces de régurgitation pulmonaire (36/145) et 3,4% avaient une régurgitation pulmonaire légère (5/145).

La durée moyenne du suivi était de . Parmi les 150 sujets implantés, sont sortis de l'étude. Les raisons principales de sortie d'étude étaient et les . Les résultats liés au critère de jugement principal sont répertoriés dans le tableau et la figure suivants :

Nombre de sujets inclus dans l'analyse	Absence de dysfonction du dispositif MELODY à 5 ans	Erreur standard selon la méthode de Peto	Borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% en unilatéral	p

A 5 ans de suivi, le taux de survie selon la méthode de Kaplan-Meier était estimé à . Au total, décès ont été recensés. Concernant l'évaluation des autres critères de jugement secondaires selon la méthode de Kaplan-Meier à 5 ans de suivi :

- ▶ absence de fracture majeure de stent : ;
- ▶ absence de réintervention par voie transcathéter : ;
- ▶ absence de réopération : .

En termes de complications liées à la procédure, parmi les 167 patients cathétérisés, ont eu complications sérieuses possiblement ou définitivement liées à la procédure. Les principaux événements étaient une fracture majeure de stent (), une sténose de la valve (), une rupture ou une dissection de conduit (), un hémithorax () et une perforation des vaisseaux (). Concernant les événements indésirables liés au dispositif, parmi les 150 patients implantés, ont eu complications sérieuses possiblement ou définitivement imputables au dispositif. Les 3 complications les plus fréquentes étaient : une sténose (), une fracture de stent majeure () et une endocardite (). Les facteurs prédictifs identifiés pour les fractures de stent étaient

Les résultats liés aux performances hémodynamiques (régurgitation pulmonaire, gradient de pression entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire) et au statut NYHA étaient améliorés de façon significative suite à la réalisation de la procédure avec un maintien jusqu'à 5 ans de suivi.

Au total, il s'agit d'une étude à simple bras avec un contrôle historique. L'objectif de performance est argumenté mais la revue de la littérature ayant mené à ce choix est peu

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

décrite. Les données procédurales ne sont pas décrites dans le rapport d'étude fourni. Les données rapportées sont issues du document SSED mis en ligne par la FDA. Concernant le critère de jugement principal, le seuil du risque d'erreur de première espèce est 2 fois plus important avec un risque plus élevé de conclure à tort (5% au lieu de 2,5% en unilatéral). Le nombre de perdus de vue est limité (10%) et les mesures mises en œuvre pour les éviter sont décrites. Toutefois, il est noté une absence de remplacement des données manquantes et l'absence de réalisation d'analyses de sensibilité. Enfin, le recours à un traitement antiagrégant plaquettaire suite à la réalisation de la procédure n'est pas décrit.

PAS 2

Il s'agit d'une étude non randomisée, prospective, multicentrique conduite aux Etats-Unis visant à suivre en vie réelle une cohorte de 100 patients (demande d'étude post-commercialisation de la part de la FDA). Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient être symptomatiques avec un conduit prothétique circonférentiel sténosé¹² et/ou régurgitant¹³. L'objectif principal était de confirmer la fonctionnalité du dispositif MELODY à court terme (6 mois) en vie réelle et d'en faire la comparaison avec la cohorte historique PAS 1 (hypothèse : fonctionnalité hémodynamique à 6 mois $\geq$ 75% avec une perte d'efficacité consentie de 11%) avec la réalisation d'un calcul du nombre de sujets nécessaires ($n=84$ à 6 mois) *a priori*. La fonctionnalité de la valve est comprise comme étant un critère composite associant l'absence de réopérations liées à une dysfonction du conduit ou liées au dispositif MELODY, de réinterventions par voie transcathéter sur la valve MELODY ou de dysfonction hémodynamique de la bioprothèse (régurgitation pulmonaire de grade inférieure à important et/ou gradient de pression entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire < 30 mmHg). Le protocole prévoyait l'inclusion de 100 patients dans 15 centres maximum (objectif d'inclusion de 15 patients maximum par centre). Les patients ayant un conduit natif, étaient exclus de l'étude. Les patients étaient suivis avant la sortie de l'hôpital, à 6 et 12 mois puis une fois par jusqu'à 5 ans.

Au total, entre juillet 2010 et juillet 2012, 131 patients ont été sélectionnés, 120 ont été cathétérisés et 101 implantés avec le dispositif MELODY dans 10 centres. Les patients, masculins en majorité (66,4%, 87/131) avaient une moyenne d'âge de 20,1 ans $\pm$ 9,8 ([5-50]) et [REDACTED] avaient moins de 21 ans. Le type de conduit dégénèrescent était une allogreffe dans [REDACTED] des cas ([REDACTED]), un conduit d'origine biologique dans [REDACTED] des cas ([REDACTED]), une bioprothèse dans [REDACTED] des cas ([REDACTED]), un conduit synthétique dans [REDACTED] des cas ([REDACTED]) et d'autres types de conduits dans [REDACTED] des cas ([REDACTED]). Les cardiopathies congénitales initiales étaient principalement une tétralogie de Fallot (36,6%, 48/131), une cardiopathie ayant nécessité une reconstruction selon la technique de Ross (16,8%, 22/131), un tronc artériel commun (15,3%, 20/131), une transposition des gros vaisseaux (7,6%, 10/131) et un ventricule droit à double issue (7,6%, 10/131). Les patients étaient adressés consécutivement à une sténose de la voie pulmonaire ([REDACTED]), une régurgitation ([REDACTED]) ou des lésions mixtes ([REDACTED]). La majorité des patients étaient en classe II ou plus selon le statut NYHA ([REDACTED]). En moyenne, les patients avaient 2,4 $\pm$ 1,2 ([1-8]) antécédents de chirurgie à cœur ouvert.

Les données procédurales (issues du document SSED de la FDA) ont mis en évidence un taux de succès de pose de 92,1% (93/101). La voie d'abord était principalement fémorale (88,3%, 106/120) suivie de l'abord jugulaire pour 11,7% des patients (14/120). Le pré-stenting a été réalisé pour 65,8% des patients (79/120) et la durée médiane du séjour hospitalier était d'1 jour [0-31]. A la sortie de l'hôpital, 64,6% des patients (62/96) n'avaient pas de régurgitation pulmonaire, 32,3% avaient des traces de régurgitation pulmonaire (31/96) et 3,1% avaient une régurgitation pulmonaire légère (3/96).

¹² Gradient de pression moyen entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire ≥ 35 mmHg.

¹³ Grade 3+ ou plus.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

La durée moyenne du suivi était de 40,7 mois [1,9-60,9]. Parmi les 101 sujets implantés, 26 sont sortis de l'étude. Les raisons principales de sortie d'étude, étaient l'explantation du dispositif (n=14) et les perdus de vue (n=5). Les résultats liés au critère de jugement principal ne sont pas disponibles. Durant le suivi, 2 décès ont été rapportés : le premier n'est imputable ni à la procédure ni au dispositif, le second est consécutif à une endocardite non liée à la procédure mais dont l'imputabilité au dispositif reste inconnue. En termes de complications liées à la procédure, parmi les 120 patients cathétérisés, [REDACTED] ([REDACTED]) ont eu [REDACTED] complications sérieuses liées à la procédure. Le principal événement était une rupture ou une dissection de conduit ([REDACTED]) et une dysfonction valvulaire consécutive à la récurrence de la sténose ([REDACTED]). Concernant les événements indésirables liés au dispositif, parmi les 100 patients implantés, [REDACTED] ([REDACTED]) ont eu [REDACTED] complications sérieuses imputables au dispositif. Les 4 complications les plus fréquentes étaient : une sténose ([REDACTED]), une endocardite ([REDACTED]), une régurgitation ([REDACTED]) et une fracture de stent majeure ([REDACTED]).

Les résultats liés aux performances hémodynamiques (régurgitation pulmonaire, gradient de pression entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire) sont améliorés de façon significative suite à la réalisation de la procédure avec un maintien jusqu'à 1 an de suivi.

Il s'agit d'une étude à simple bras avec un contrôle historique. L'objectif de performance est argumenté mais la perte d'efficacité consentie ne l'est pas. Les données procédurales ne sont pas décrites dans le rapport d'étude fourni. Les données rapportées sont issues du document SSED mis en ligne par la FDA. Les résultats concernant le critère de jugement principal ne sont pas disponibles. Les données rapportées sont de nature descriptive sans analyse statistique. Par ailleurs, les résultats liés aux réinterventions et au statut NYHA ne sont pas décrits. Le nombre de perdus de vue est limité et les mesures mises en œuvre pour les éviter sont décrites. Au-delà de 1 an de suivi, les données manquantes sont nombreuses et ne permettent pas de conclure sur l'amélioration des performances hémodynamiques sur du plus long terme. Au total, il s'agit d'un rapport intermédiaire dont les données sont parcellaires et peu informatives. Enfin, le recours à un traitement antiagrégant plaquettaire suite à la réalisation de la procédure n'est pas décrit.

PMSS

Il s'agit d'une étude prospective, non comparative, multicentrique conduite au Canada et en Europe suite à l'obtention du marquage CE. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient être symptomatiques avec un conduit prothétique circonférentiel sténosé¹⁴ et/ou régurgitant¹⁵. L'objectif principal était de suivre les performances cliniques du dispositif MELODY à long terme (5 ans) en vie réelle. L'objectif secondaire de l'étude était de suivre la qualité de vie des patients inclus dans l'étude ayant au moins 15 ans. Les critères de jugement principaux étaient multiples et visaient à suivre les survies : sans réopération, sans réintervention, sans fracture de stent, sans dysfonction valvulaire et sans décès liés à la procédure ou au dispositif. Le protocole prévoyait l'inclusion de 60 patients dans 7 centres maximum (objectif d'inclusion de 10 patients maximum par centre). Les patients ayant un conduit natif, étaient exclus de l'étude. Les patients étaient suivis avant la sortie de l'hôpital, à 6 et 12 mois puis une fois par jusqu'à 5 ans.

Au total, entre octobre 2007 et avril 2009, 71 patients ont été sélectionnés et 63 implantés avec le dispositif MELODY dans 7 centres. Les patients, masculins en majorité (47/71, 66,2%) avaient une moyenne d'âge de 21,7 ans $\pm$ 10,5 ([8-59]). Le type de conduit dégénéréscent était une allogreffe (56/71, 78,9%), un conduit d'origine biologique

¹⁴ Gradient de pression moyen entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire > 40 mmHg pour les patients ayant une classe I selon le statut NYHA ou > 35 mmHg pour les patients ayant une classe II ou plus selon le statut NYHA.

¹⁵ Grade 4+ pour les patients ayant une classe I selon le statut NYHA ou Grade 3+ ou 4+ pour les patients ayant une classe II ou plus selon le statut NYHA.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

(3/71, 4,2%), une bioprothèse (4/71, 5,6%) et d'autres types de conduits (7/71, 11,2%). Les cardiopathies congénitales initiales étaient principalement une tétralogie de Fallot (33/71, 46,5%), une cardiopathie ayant nécessité une reconstruction selon la technique de Ross (9/71, 12,7%), un tronc artériel commun (12/71, 16,9%) et une transposition des gros vaisseaux (10/71, 14,1%). Les patients étaient adressés consécutivement à une sténose de la voie pulmonaire (■■■■■), une régurgitation (■■■■■) ou des lésions mixtes (■■■■■). La majorité des patients étaient en classe ■■■■ selon le statut NYHA (■■■■■). En moyenne, les patients avaient ■■■■ antécédents de chirurgie à cœur ouvert.

Les données procédurales ont mis en évidence un succès de pose chez 47/53 patients (88,7%). La voie d'abord était principalement fémorale (68/71, 95,8%) suivie de l'abord jugulaire (3/71, 4,2%). Le pré-stenting a été réalisé pour 58/71 patients (81,7%). La durée moyenne de la procédure était de 168,2 minutes $\pm$ 68,6 ([68-430]) et la durée moyenne du séjour hospitalier était de 2,2 jours $\pm$ 1,3 ([1-8]). A la sortie de l'hôpital, ■■■■ patients (■■■■■) n'avaient pas de régurgitation pulmonaire, ■■■■ avaient des traces de régurgitation pulmonaire (■■■■■) et ■■■■ avaient une régurgitation pulmonaire légère (■■■■■).

La durée moyenne du suivi était de ■■■■. Parmi les 63 sujets implantés, ■■■■ sont sortis de l'étude. Les raisons principales étaient l'explantation du dispositif (■■■■■), un décès (■■■■■) et les perdus de vue (■■■■■). Les résultats liés aux critères de jugement principaux et aux performances hémodynamiques sont repris dans les tableaux suivants, pour les patients ayant un dispositif MELODY implanté au moins 24 heures :

	Sortie de l'hôpital	M1	M6	M12	M24	M36	M48	M60
Survie sans réopération								
Survie sans réintervention								
Survie sans fracture de stent								
Survie sans dysfonction valvulaire								
Survie sans décès								
Survie sans décès liés à la procédure ou au dispositif								

	Sortie de l'hôpital	M1	M6	M12	M24	M36	M48	M60
Régurgitation pulmonaire								
Aucune								
Trace								
Légère								
Importante								
Sévère								
Gradient moyen de pression entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire (mmHg)								

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Durant le suivi, ■ décès ont été rapportés dont ■ imputable à la procédure (compression coronaire ayant entraîné un infarctus du myocarde) et ■ possiblement imputable au dispositif (endocardite). En termes de complications liées à la procédure, parmi les 71 patients, ■ (■■■■) ont eu ■ complications sérieuses liées à la procédure. Les principaux événements étaient une hémorragie majeure (■■■■), une hémorragie mineure (■■■■). Une fracture de stent et une rupture de conduit ont été également recensées. Concernant les événements indésirables liés au dispositif, parmi les 63 patients implantés, ■ (■■■■) ont eu ■ complications sérieuses imputables au dispositif. Les ■ complications les plus fréquentes étaient : une sténose (■■■■), une fracture de stent majeure (■■■■) et une endocardite (■■■■).

Les données concernant la qualité de vie des patients de plus de 15 ans ont mis en évidence une amélioration de tous les critères composant le score EQ-5D dès 6 mois suivant la procédure avec un maintien jusqu'à 5 ans de suivi.

Au total, il s'agit d'une étude à simple bras. Les critères de jugement principaux sont multiples, sans hiérarchisation et il n'existe aucun calcul du nombre de sujets nécessaire. Les données rapportées sont de nature descriptive. Les centres inclus ont des volumes d'activité variables alors qu'il était prévu que tous les centres incluent 10 patients (2 centres allemands ont respectivement inclus 19 et 26 patients, les autres centres –italien, danois, canadien, espagnol et néerlandais – ont chacun inclus entre 3 et 5 patients). Les données liées au succès procédural sont à interpréter avec prudence au regard du grand nombre de données manquantes. Par ailleurs, les calculs des intervalles de confiance ont été réalisés sans ajustement. Enfin, le recours à un traitement antiagrégant plaquettaire suite à la réalisation de la procédure n'est pas décrit.

MELODY France

MELODY France correspond à l'étude post-inscription demandée en 2011 par la Commission. Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, à simple bras, en ouvert. Cette étude vise à inclure sur une période de 2 ans, 100 patients ou à défaut tous les patients implantés en France pour confirmer l'efficacité du système. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient nécessiter la pose d'une valve pulmonaire MELODY en correction d'une dysfonction de la voie d'éjection ventriculaire droite (sténose et/ou régurgitation pulmonaire). Le critère de jugement principal était le taux de réintervention à 12 mois de suivi pour les patients ayant eu une implantation réussie. Les critères de jugement secondaires étaient le taux de réintervention jusqu'à 5 ans de suivi, la description des événements indésirables, la description du délai de réintervention, le taux de succès de la procédure, le taux de survie jusqu'à 5 ans de suivi, la description de la fréquence d'instauration d'un traitement antiplaquettaire et la description du délai de reprise de l'activité scolaire / universitaire / professionnelle. Le calendrier de suivi prévisionnel des patients était le suivant : à la suite de la réalisation de la procédure, à 1, 6, 12, 24, 36, 48 et 60 mois.

Le rapport d'étude fourni est un rapport intermédiaire avec les résultats à 1 an de suivi.

Au total, 13 centres implantateurs ont été contactés, 11 ont donné leur accord et 9 ont implanté au moins 1 patient. Les données sur 12 centres sont disponibles :

Nom du centre	Nb de pts implantés
AP-HP Necker Paris	1
AP-HP HEGP Paris	1
AP-HM La Timone Marseille	1
CHRU Lille	1
CHU Nantes	1
CHU Purpan Toulouse	1
Clinique Pasteur Toulouse	1
CHU Gabriel Montpied Clermont-Ferrand	1
CCML Plessis-Robinson	1
HCL Lyon	1
CHU Haut-Levéque Bordeaux	1
Institut Jacques Cartier Massy	1

Entre mars 2013 et mars 2015, [] patients ont été screenés. [] patients n'ont pas été inclus dans l'étude (description détaillée dans le registre des patients non inclus) et [] patients ont été exclus pour cause d'implantation non réussie sans introduction de la valve au niveau de l'accès veineux. Les patients, masculins en majorité ([]), avaient une moyenne d'âge de []. La plupart des patients étaient primo-implantés ([]). Concernant les antécédents chirurgicaux cardiaques, [] patients avaient eu au moins une cure de Fallot ([]), [] une intervention de Blalock ou de Waterston ([]), [] une intervention au niveau du conduit ([]), [] un remplacement valvulaire ([]), [] une intervention de Ross ([]), [] un patch d'élargissement ([]) et [] une allogreffe ([]). Les patients étaient adressés consécutivement à une sténose de la voie pulmonaire ([]), une régurgitation ([] ou des lésions mixtes ([]). La majorité des patients étaient en classe [] selon le statut NYHA ([]). En moyenne, les patients avaient [] antécédents de chirurgie cardiaque.

Les données procédurales ont mis en évidence un succès de pose chez tous les patients éligibles (80/80, 100%). La voie d'abord était principalement fémorale ([]). L'abord jugulaire a été réalisé chez []. Le pré-stenting a été réalisé pour [] patients ([]). La durée moyenne de la procédure était de [] minutes $\pm$ [] ([]) et la durée moyenne du séjour hospitalier était de [] jours $\pm$ [] ([]). La plupart des patients ont été implantés avec le système d'implantation ENSEMBLE de diamètre 22 mm ([]), [] ([]) patients avec le système ENSEMBLE de diamètre 18 mm et [] ([]) patients avec le système ENSEMBLE de diamètre 20 mm. Un traitement antiagrégant plaquettaire a été instauré chez [] ([]) des patients. Le traitement était de l'aspirine à la posologie journalière de 75 mg ([]), 100 mg ([]), 125 mg ([]) ou 160 mg ([]). Un patient a stoppé de façon définitive la prise de ce traitement au cours du suivi.

Les résultats liés au critère de jugement principal sont manquants pour [] patients (raisons non fournies). Ils mettent en évidence [] réinterventions ([]):

[]

Les [] réinterventions ont été réalisées en pédiatrie dans des centres réalisant plus de 7 implantations de bioprothèses MELODY par an. Au total, l'estimation du taux de patients sans réintervention à 12 mois était de []% ([]).

Durant le suivi, [REDACTED]. Les complications observées pendant le suivi des patients sont décrites dans le tableau suivant :

Patient avec au moins une complication	
Oui	[REDACTED]
Non	[REDACTED]
Donnée manquante	[REDACTED]
Patient avec au moins une complication per procédure	
Oui	[REDACTED]
Non	[REDACTED]
Donnée manquante	[REDACTED]
Patient avec au moins une complication post-procédure	
Oui	[REDACTED]
Non	[REDACTED]
Donnée manquante	[REDACTED]
Patient avec au moins une complication post-hospitalisation	
Oui	[REDACTED]
Non	[REDACTED]
Donnée manquante	[REDACTED]
Patient avec au moins un événement indésirable grave	
Oui	[REDACTED]
Non	[REDACTED]
Donnée manquante	[REDACTED]

Un total de [REDACTED] complications et événements cliniques ont été reportés [REDACTED]. La nature de ces événements était d'origine cardiologique ([REDACTED]), d'origine vasculaire ([REDACTED]), lié à la valve ([REDACTED]) et d'autres origines ([REDACTED]). Parmi les événements d'origine cardiologique, [REDACTED].

Les résultats liés aux performances hémodynamiques (régurgitation, gradient VD-AP) ne sont pas rapportés compte tenu du nombre important de données manquantes (>60% en post-implantation).

L'étude MELODY France a été réalisée dans le cadre de la demande d'étude post-inscription émise par la Commission pour le renouvellement d'inscription. Au total, il s'agit d'une étude à simple bras décrivant de façon exhaustive toutes les implantations de la bioprothèse MELODY réalisées en France sur une période de 2 ans. Les données rapportées sont de nature descriptive. Les centres inclus ont des volumes d'activité variables et la plupart implantent moins de 5 bioprothèses valvulaires pulmonaires par voie veineuse transcutanée par an. Les indications d'implantation dans le registre MELODY France ne sont pas strictement superposables aux indications acceptées au remboursement (patch d'élargissement ou bioprothèse valvulaire préalablement implantée, par exemple). Le recours aux antiagrégants est bien décrit. Par contre, il est noté une durée de séjour plus longue dans l'étude MELODY France en comparaison aux données rapportées dans les autres études fournies. Il s'agit d'une étude en cours de réalisation dont le suivi à 1 an n'est pas disponible pour l'intégralité des patients. Le suivi prévisionnel jusqu'à 5 ans permettra de décrire les résultats d'efficacité et de sécurité sur une cohorte nationale.

Etude de Fraisse et al.⁷

Il s'agit d'une étude prospective, à simple bras réalisée dans 5 centres français (Hôpital Necker, HEGP, CHU La Timone, CHU du Haut-Levêque, Institut Jacques Cartier) dans le cadre d'un STIC. Cette étude visait à évaluer les résultats cliniques et les complications liés à l'implantation du dispositif MELODY chez des patients ayant un conduit prothétique circonférentiel ou une allogreffe régurgitant et/ou sténosé. Entre mai 2008 et décembre 2010, 64 patients ont été inclus dans l'étude. Les patients ayant un conduit natif, une sténose de la

valve pulmonaire native, un âge < 5ans et/ou un poids < 25 kg étaient exclus de l'étude. Les patients étaient suivis 24 heures après la procédure, à 1, 6 et 12 mois puis une fois par jusqu'à 5 ans.

Les patients, féminins en majorité (n=38, 59,4%), avaient une moyenne d'âge de 21,4 ans [10,5-77,3]. Le type de conduit dégénérescent n'est pas décrit. Les cardiopathies congénitales initiales étaient principalement une tétralogie de Fallot (n=32, 50%), un tronc artériel commun (n=9, 14,1%) et une cardiopathie ayant nécessité une reconstruction selon la technique de Ross (n=8, 12,5%). Les patients étaient adressés consécutivement à une sténose de la voie pulmonaire (n=14, 21,9%), une régurgitation (n=7, 10,9%) ou des lésions mixtes (n=43, 67,2%). La majorité des patients étaient en classe II ou plus selon le statut NYHA (48/64, 75%). Les antécédents de chirurgie de la voie d'éjection du ventricule droit sont répertoriés en suivant : 1 reconstruction pour 10 patients (15,6%), 2 reconstructions pour 24 patients (37,5%), 3 reconstructions pour 18 patients (28,1%), 4 reconstructions pour 9 patients (14,1%) et 5 reconstructions pour 3 patients (4,7%).

Les données procédurales ont mis en évidence un taux de succès de pose de 100%. Soixante-deux patients ont été implantés par abord fémoral et 2 par abord jugulaire. Le pré-stenting a été réalisé pour 62 patients (96,9%) et le temps médian de la procédure était de 92,5 minutes [25-250]. Un système d'implantation de 22 mm a été utilisé pour 61 patients, de 20 mm pour 2 patients et de 18 mm pour 1 patient. Suite à la procédure aucun patient n'avait de régurgitation pulmonaire de grade faible ou plus. Un total de 11 complications mineures a été recensé lors de la procédure : 7 déchirements d'allogreffes suite à l'inflation du ballonnet traités par des stents nus (n=3) ou couverts (n=4), un saignement mineur consécutif à l'intubation avec résolution spontanée, un faux anévrisme de l'artère fémorale gauche résolu après compression locale, une transfusion et un hématome au niveau de l'aine. Aucune conversion chirurgicale en urgence n'a été recensée. La durée médiane du séjour hospitalier était de 3 jours [2-5].

La durée médiane du suivi était de 4,6 ans [0,2-5,2]. Au cours du suivi, 3 patients sont décédés (causes : 2 endocardites, 1 insuffisance cardiaque terminale). Au total, 4 endocardites (dont 2 ayant entraîné le décès du patient) et 3 réinterventions (dont 2 consécutives à une obstruction du conduit) ont été recensées. Les complications liées aux fractures de stent ne sont pas rapportées dans la mesure où la recherche de cette complication n'était pas systématique.

Les performances hémodynamiques de la valve ne sont pas rapportées compte tenu du grand nombre de données manquantes (données disponibles à 6 mois pour 43/64 patients).

Cette étude est grevée d'un grand nombre de données manquantes. Le nombre de procédures réalisées par centre n'est pas décrit. Aucune hypothèse réalisée a priori n'a permis la réalisation d'un calcul du nombre de sujets nécessaires. La qualité de suivi est discutable et la recherche des fractures de stent, complication connue avec le dispositif MELODY, n'a pas été réalisée de façon systématique. Enfin, le recours à un traitement antiagrégant plaquettaire suite à la réalisation de la procédure n'est pas décrit.

Cardoso et al.⁸

Il s'agit d'une revue systématique de la littérature à partir de laquelle a été réalisée une méta-analyse. Elle avait pour objectif d'évaluer l'effet du pré-stenting du conduit *versus* l'absence de pré-stenting du conduit sur la fréquence des fractures de stent de la bioprothèse valvulaire pulmonaire MELODY et la nécessité de réaliser une réintervention. Aucun critère de jugement principal n'a été identifié. La méta-analyse a porté sur 5 études. Les résultats ont suggéré que le pré-stenting permettait de diminuer l'incidence des fractures de stent de la bioprothèse MELODY (OR 0,39, IC_{95%} [0,22-0,69]) et plus particulièrement celles impactant l'intégrité de la structure (OR 0,16, IC_{95%} [0,05-0,48]). Une faible

hétérogénéité a été mise en évidence $I^2=0\%$ et le *funnel plot* ne met pas en évidence de biais de publication.

Les critères de sélection des études ont été bien définis. La période de recherche de la littérature s'est arrêtée en 2014. La sélection, l'extraction et l'analyse des données ont été effectuées par deux lecteurs indépendants et les désaccords résolus par consensus. Cependant, toutes les études incluses ont été réalisées en ouvert dont les objectifs n'étaient pas d'évaluer l'intérêt du pré-stenting (valeur exploratoire). Par ailleurs, aucun critère de jugement principal n'a été défini a priori et les essais non publiés n'ont pas été recherchés. Il est à noter qu'une des études incluses correspond à des indications d'implantation off label de la bioprothèse MELODY (étude de Meadows, 2014). Les résultats liés aux taux de réintervention en fonction ou non de l'existence du pré-stenting ne sont pas rapportés compte tenu du fait que les conclusions dépassent la portée des résultats individuels de chacune des études incluses.

Hill et al.⁹

Il s'agit d'une étude visant à décrire les événements indésirables sous ou non représentés dans les études cliniques princeps (compte tenu de la rareté des pathologies concernées) en réalisant une interrogation de la base de données MAUDE (United States Food and Drug Administration's Manufacturer and User Facility Device Experience). Les auteurs ont également mis en parallèle ces notifications avec les résultats d'une revue systématique de la littérature recensant les événements indésirables liés à la pose ou liés au dispositif MELODY. Les recherches se sont axées sur les indications reconnues pour la commercialisation de MELODY sur le territoire américain (« on label ») et les indications non reconnues (« off label » ie positionnement mitral, tricuspide...).

La stratégie de recherche choisie pour l'interrogation de la base MAUDE est bien décrite tant en termes de descripteurs, de durée de recherche¹⁶ et de critères d'exclusions. La stratégie de recherche de la littérature a fait appel à deux bases de données (Embase et Medline), les descripteurs utilisés sont renseignés et la sélection des études est partiellement décrite. Le recueil et l'extraction des données ont été réalisées par deux cardiologues pédiatriques interventionnels. Les duplicats de données retrouvés à la fois dans la base MAUDE et dans la revue de la littérature n'ont été rapportés qu'une fois lors de l'analyse.

Au total, 7 rapports issus de deux études cliniques prospectives (248 implants, 70 événements indésirables), 20 séries de cas ou registres (2123 implants, 301 événements indésirables) et 18 études de cas (26 implants, 26 événements indésirables) ont été sélectionnés. Concernant la base MAUDE, 180 notifications dans les indications « on label » ont été revues (22 liées à la procédure et 158 liées au dispositif).

¹⁶ Du début de la commercialisation sur le territoire américain jusqu'au 1^{er} juillet 2015.

Seuls les résultats dans les indications « on label » sont rapportés :

	Etudes prospectives américaines (n=248 implants)	Registres et séries de cas	Etudes de cas	Base MAUDE
Evénements indésirables liés à la procédure				
Rupture de conduit	8 (3,2%)	41	-	1
Complications au site d'accès	5 (2%)	13	-	-
Perforation de l'atrésie pulmonaire	3 (1,2%)	4	-	-
Modification hémodynamique	3 (1,2%)	-	2	-
Compression coronaire	2 (0,8%)	5	1	5
Arythmie ventriculaire	1 (0,4%)	1	-	-
Fuite paravalvulaire	-	-	-	-
Embolisation / mauvais positionnement	-	5	1	5
Echec du dispositif	-	3	-	4
Bloc de branche complet	-	2	1	-
Obstruction de l'atrésie pulmonaire	-	1	-	2
Dégainage inapproprié	-	-	-	2
Fistule aortopulmonaire	-	-	1	2
Nature de l'événement et non spécifiée	-	19	-	-
Mortalité per procédurale	0 (0%)	4	-	1

	Etudes prospectives américaines (n=244 implants)	Registres et séries de cas	Etudes de cas	Base MAUDE
Evénements indésirables liés au dispositif				
Fracture de stent	57 (23,4%)	116	-	94
Type II (perte de l'intégrité structurelle)	26 (10,6%)	22	-	35
Type III (avec embolisation du stent et/ou séparation de segments)	1 (0,4%)	-	-	5
Endocardites	17 (7%)	63	13	28
Dysfonction valvulaire sans fracture de stent	-	-	-	37
Erosion du dispositif	-	-	2	2
Compression coronaire tardive	-	-	2	-

Concernant la revue de la littérature, les langues, la période de recherche et les critères de sélection des articles sont insuffisamment décrits. Les données non publiées ou la littérature grise n'ont pas été recherchées ce qui expose au biais de publication. Malgré la mise en place d'une méthode de sélection des données structurée, il n'est pas exclu que certains événements indésirables soient recensés à la fois dans la littérature et dans la base de données MAUDE. Cependant, dans les indications « on label », cette étude permet de souligner que les événements indésirables retrouvés dans la base MAUDE sont de la même nature et de la même fréquence que ceux exposés dans les études et ce dès les premières données cliniques ayant permis la commercialisation du dispositif MELODY sur le territoire américain.

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

Les principaux événements indésirables retrouvés dans toutes les études :

- ▶ imputables à la procédure sont les dissections ou ruptures de conduit et les fractures de stent.
- ▶ Imputables à la bioprothèse valvulaire pulmonaire MELODY sont les endocardites, les fractures de stent (diminuée avec la réalisation d'un pré-stenting) et les obstructions de conduit.

Les données de matériovigilance transmises sont les suivantes. Depuis 2014, [REDACTED] bioprothèses valvulaires pulmonaires MELODY ont été commercialisées en Europe (au 01/05/2016). Sur cette période, 6 événements indésirables ont été rapportés :

- ▶ 1 régurgitation ;
- ▶ 2 sténoses résiduelles ;
- ▶ 2 fractures de stent associées à une sténose résiduelle ;
- ▶ 1 condition d'instabilité hémodynamique après la pose ayant nécessité une réintervention.

Au total, 7 études spécifiques sont disponibles dont les premiers résultats de l'étude post-inscription demandée par la Commission.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

La correction des anomalies de la voie d'éjection du ventricule droit peut faire appel à l'implantation d'une allogreffe, d'un conduit prothétique (valvé ou non) ou d'un patch d'élargissement. La longévité de ces substituts est limitée du fait de l'absence de croissance des tubes ou des matériaux et de leur dégénérescence secondaire à la calcification de la valve d'une part, ou en raison de l'accumulation de tissu fibreux dans la voie prothétique, d'autre part. La dégénérescence de la voie prothétique peut éventuellement s'accompagner d'une régurgitation. En fonction du mode de dégénérescence, plusieurs alternatives peuvent être envisagées.

L'obstruction de la voie d'éjection liée à la sténose de la valve ou du conduit entraîne l'élévation chronique de la pression systolique dans le ventricule droit, lequel réagit en s'hypertrophiant. Ce phénomène est bien toléré sur le plan fonctionnel mais peut conduire à une dysfonction systolique du ventricule droit lorsque la pression systolique est supérieure au seuil des $\frac{3}{4}$ de la pression systémique. Outre l'implantation d'une valve pulmonaire par voie veineuse transcutanée, deux possibilités sont offertes :

- ▶ la dilatation simple au ballonnet : elle permet seulement de lever la sténose de façon transitoire. De ce fait, cette technique est progressivement abandonnée dans le traitement des lésions obstructives de la voie d'éjection droite à l'exception des sténoses natives.
- ▶ La pose d'un stent nu : elle permet de prolonger la viabilité des conduits prothétiques et de retarder le recours à la chirurgie sans en annuler l'indication. La mise en place d'un stent nu peut être ou non précédée d'une dilatation simple au ballonnet. Cependant, l'implantation d'un stent nu implique l'apposition des feuillets valvulaires contre la paroi vasculaire créant ainsi une fuite pulmonaire.

La régurgitation pulmonaire, secondaire à la dégénérescence de la voie prothétique ou à la pose d'un stent nu, est délétère pour la fonction ventriculaire droite. A long terme, cette fuite peut conduire à des arythmies auriculaires et ventriculaires ainsi qu'au décès par mort subite. Hormis l'implantation d'une valve pulmonaire par voie veineuse transcutanée, seule une chirurgie invasive à cœur ouvert sous circulation extracorporelle peut être envisagée.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DU PRODUIT

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à la bioprothèse valvulaire pulmonaire implantée par voie veineuse transcutanée, MELODY, dans la prise en charge des sténoses, des régurgitations ou des lésions mixtes des conduits prothétiques préalablement implantées (allogreffes et conduits prothétiques).

04.2. INTÉRÊT DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITÉ DE LA PATHOLOGIE

Les cardiopathies congénitales complexes concernée par la reconstruction de la voie d'éjection du ventricule droit chez le patient jeune comprennent notamment :

- ▶ le tronc artériel commun ;
- ▶ la tétralogie de Fallot avec sténose ou atrésie pulmonaire ;
- ▶ la malposition ventriculaire artérielle avec sténose pulmonaire ;
- ▶ les formes graves des sténoses valvulaires aortiques, nécessitant une opération selon la technique de Ross (transfert de la valve pulmonaire en position aortique avec reconstruction de la voie pulmonaire).

Ces pathologies exposent au risque de décompensation cardiaque dès les premières semaines de la vie. Ce sont des affections graves et complexes qui engagent le pronostic vital.

L'intervention de Ross permet de traiter certains cas graves de sténose aortique congénitale, celles-ci ne représentant que 2,3% des patients souffrant de sténose aortique.

Dans toutes ces situations cliniques, l'implantation d'un conduit valvé (allogreffe ou substitut prothétique) ou d'un patch d'élargissement est indiquée. Leur durée de vie est cependant limitée du fait de leur dégénérescence et de l'absence de croissance du tube inerte ou des matériaux parallèlement à celle de l'enfant. Ce traitement impose au cours de la vie du patient plusieurs réinterventions pour changer la voie prothétique. La chirurgie est invasive avec des comorbidités inhérentes à la réouverture sternale, à la mise en place d'une circulation extracorporelle et à un séjour hospitalier prolongé. Ces réinterventions tendent à être retardées ce qui ne fait que contribuer à augmenter le risque opératoire.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Peu de données épidémiologiques sur les cardiopathies congénitales sont disponibles. Toutefois, il peut être estimé que la chirurgie des cardiopathies congénitales représente moins de 10% de l'ensemble des actes de chirurgie cardiaque pratiqués en France¹⁷. Environ 22% de ces patients présentent des malformations au niveau de la voie ventriculaire droite et subissent pour la plupart une intervention dans la petite ou la très petite enfance. Compte tenu de l'amélioration des techniques, la population des enfants opérés de malformations congénitales devenus adultes augmente ce qui implique un nombre de réintervention plus élevé. La proportion d'adultes ayant une malformation cardiaque congénitale dépasse à présent celle des enfants ayant ces mêmes pathologies.

¹⁷ Raisky O, Voyhé P. Nouveautés en chirurgie cardiaque pédiatrique. E-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie. 2005;4(3) :5-8.

04.2.3. IMPACT

Les cardiopathies congénitales intéressant la voie d'éjection du ventricule droit sont traitées par la mise en place d'un conduit prothétique ou d'un patch d'élargissement avec sternotomie. La durée de vie de ces voies prothétiques étant limitée, les patients devront subir des interventions chirurgicales itératives de remplacement de conduit avec une augmentation du risque opératoire du fait des comorbidités inhérentes à la réouverture sternale, à la mise en place d'une circulation extracorporelle et à un séjour hospitalier prolongé.

L'implantation d'une valve pulmonaire par voie veineuse transcutanée sans circulation extracorporelle permet de retarder le recours à la chirurgie en prolongeant la durée de vie de la voie prothétique sténosée et/ou régurgitante. Cette procédure permet de réduire la durée d'hospitalisation avec un délai de reprise d'activité diminué par rapport à la chirurgie.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DE SANTÉ PUBLIQUE

Compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité des pathologies concernées, la bioprothèse valvulaire pulmonaire MELODY a un intérêt de santé publique.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu est suffisant pour le renouvellement d'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande un renouvellement d'inscription sous nom de marque dans les mêmes indications : Pose de bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée, en correction d'une dysfonction de la voie d'éjection ventriculaire droite (sténose et/ou régurgitation pulmonaire) chez des patients ayant un conduit prothétique ou une allogreffe valvulaire.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE RENDU

05.1. SPÉCIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITÉS D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Composition du plateau technique :

Les prérequis indispensables à l'implantation de valves pulmonaires par voie veineuse transcutanée ont été définies comme suit :

- ▶ le centre médico-chirurgical doit regrouper sur le même site et dans le même bâtiment, les plateaux techniques de cardiologie interventionnelle congénitale et de chirurgie cardiaque congénitale dans le cas où une conversion en urgence est nécessaire ;
- ▶ l'acte doit être réalisé dans une salle de cathétérisme conforme à un bloc opératoire en termes d'asepsie avec une salle de réveil à proximité ;
- ▶ la nécessité d'une définition optimale d'images radiographiques pour la réalisation des procédures de cathétérisme et de contrôle radiologique ;
- ▶ la possibilité de réaliser dans le centre une circulation extracorporelle ;
- ▶ l'accès à un capteur biplan est recommandé.

Composition de l'équipe pluridisciplinaire :

Pendant l'intervention, en salle de cathétérisme doivent être présents deux médecins justifiant d'une formation et d'une expérience dans la pratique d'actes interventionnels, sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie attestées selon les modalités précisées par arrêté du ministre chargé de la santé et ayant l'expérience des cardiopathies congénitales ainsi qu'un anesthésiste réanimateur habitué à la chirurgie à cœur ouvert et à la prise en charge des patients ayant des cardiopathies congénitales. Dans le centre, doit également être présent un chirurgien cardiaque ayant l'expérience des cardiopathies congénitales.

Formation et expérience requises :

Pour prétendre à l'implantation d'une valve pulmonaire par voie veineuse transcutanée, les praticiens doivent :

- ▶ avoir une formation de cathétérisme cardiaque interventionnel congénital ;
- ▶ avoir acquis, dans le cadre d'une formation initiale spécifique aux dispositifs implantés dans le centre, la connaissance nécessaire à cette activité et la maintenir ;
- ▶ avoir une formation pratique à la technique effectuée par compagnonnage.

Nombre de centres pouvant réaliser l'implantation et volume d'activité :

Pour une répartition géographique optimale, entre 7 à 10 centres en France peuvent prétendre à l'implantation des valves pulmonaires par voie veineuse transcutanée. Chaque centre implanteur ne doit pas réaliser moins de cinq procédures par an.

Modalités de suivi du patient :

Les patients doivent être suivis à leur sortie de l'établissement et à 1 mois, 6 mois, et 1 an après l'implantation puis 1 fois par an. A chaque visite, un examen clinique devra être effectué ainsi qu'une échocardiographie doppler transthoracique, une fluoroscopie et un électrocardiogramme. Une IRM sera effectuée à 1 an puis une fois par an.

Traitement antiagrégant plaquettaire :

Acide acétyl salicylique maintenu à dose antiagrégante pendant au moins 6 mois.

Attribution systématique d'une carte d'identification au patient :

Une carte d'identification doit obligatoirement être remise au patient. Cette carte doit préciser la marque de la valve posée, l'origine biologique du matériau implanté, le numéro de série, la date d'implantation et le nom du patient. L'étiquette commerciale du produit devra également être apposée sur la carte d'identification.

06 AMÉLIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Dans les indications de remplacement de valve prothétique pulmonaire de type allogreffe ou conduit, la bioprothèse valvulaire pulmonaire EDWARDS SAPIEN XT implantée par voie veineuse transcutanée est également utilisée dans les centres implanteurs français. A ce titre, ce compareur est retenu par la Commission.

06.2. NIVEAU D'ASR

Il n'existe aucune donnée comparant les bioprothèses valvulaires pulmonaires implantées par voie veineuse transcutanée MELODY et EDWARDS SAPIEN XT. Il n'y a pas d'argument pour recommander l'utilisation préférentielle d'une bioprothèse valvulaire pulmonaire par rapport à un autre.

Au vu des données disponibles, la Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service rendu (ASR V) par rapport à la bioprothèse valvulaire pulmonaire EDWARDS SAPIEN XT.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DURÉE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Poursuite de l'étude post-inscription MELODY France jusqu'à 5 ans de suivi.

07.2. DURÉE D'INSCRIPTION PROPOSÉE

5 ans.

08 POPULATION CIBLE

Tous les patients ayant une voie d'éjection pulmonaire prothétique sont susceptible de bénéficier, à terme, de l'implantation d'une bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée. Les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) concernant la reconstruction de la voie d'éjection du ventricule droit avec des matériaux prothétiques indiquent la répartition suivante :

Libellé de l'acte	Nombre d'actes selon le PMSI			
	2012	2013	2014	2015
DBLA001 → Pose d'un tube valvé ou non entre un ventricule et l'artère pulmonaire, par thoracotomie avec CEC	114	127	96	108
DBMA004 → Reconstruction de la voie aortique par transfert de la voie pulmonaire en position aortique avec reconstruction de la voie pulmonaire, par thoracotomie avec CEC	82	83	90	79
DFMA011 → Réparation d'une atrésie de l'artère pulmonaire avec fermeture d'une communication interventriculaire avec prothèse (tube valvé ou non), par thoracotomie avec CEC	27	19	28	16
DBKA012 → Remplacement de la valve pulmonaire par allogreffe ou bioprothèse sans armature, par thoracotomie avec CEC	110	128	129	100
DBKA007 → Remplacement de la valve pulmonaire par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC	67	64	81	126
DASA001 → Fermeture d'une communication interventriculaire avec pose d'un conduit extracardiaque, par thoracotomie avec CEC	5	10	13	7
DZMA010 → Réparation d'une malposition des gros vaisseaux avec communication interventriculaire, par pose de conduit extracardiaque ou mobilisation de l'artère pulmonaire, par thoracotomie avec CEC	17	15	27	28
DZMA002 → Réparation anatomique de la discordance atrioventriculaire et de la transposition ou malposition des gros vaisseaux avec communication interventriculaire et sténose pulmonaire à l'étage ventriculaire et atrial, par thoracotomie avec CEC	4	5	3	3
DZMA009 → Réparation du tronc artériel commun [truncus arteriosus], par thoracotomie avec CEC	16	22	25	18
DGMA002 → Correction d'une interruption de l'aorte thoracique horizontale sans prothèse, avec réparation du tronc artériel commun [truncus arteriosus], par thoracotomie avec CEC	1	3	1	2
TOTAL	443	476	493	487

Au cours des 4 dernières années, cela représentait une moyenne de 475 actes par an. Ce chiffre est à moduler car tous ces patients ne sont pas automatiquement éligibles à l'implantation d'une valve MELODY et plusieurs actes concernent à la fois des primo-implantations et des reprises chirurgicales.

Les données du PMSI permettent d'apprécier la population rejointe qui est de l'ordre de 80 patients en 2016 :

	2013	2014	2015	2016
DBLF009 → Pose d'une bioprothèse de la valve pulmonaire dans un conduit prothétique, par voie veineuse transcutanée	37	56	44	73

Au total, les experts évaluent le nombre de patients éligibles à l'implantation d'une bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée à 150 patients par an en France.