

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

21 novembre 2017

Faisant suite à l'examen du 21/11/2017, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 21/11/2017.

CONCLUSIONS**FREESTYLE, Bioprothèse valvulaire sans armature**

Demandeur : MEDTRONIC France S.A.S

Fabricant : MEDTRONIC, INC

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 3).

Indications retenues :	- Remplacement de la valve aortique en cas de : ▶ sténose ou obstruction de la valve aortique, ▶ insuffisance de la valve aortique. - Construction ou reconstruction de la voie d'éjection du ventricule droit dans les malformations congénitales cardiaques, y compris en cas de réintervention ; - Remplacement de la valve pulmonaire dans le cas de cardiopathies de la valve aortique traitées par l'opération de Ross, y compris en cas de réintervention.
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de ; ▶ l'intérêt thérapeutique pour le traitement des pathologies valvulaires aortiques et pulmonaires. ▶ l'intérêt de santé publique attendu compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité des pathologies valvulaires aortiques et pulmonaires.
Type d'inscription :	Nom de marque.
Durée d'inscription :	5 ans.

Données analysées :	Trois études spécifiques à FREESTYLE en position aortique, prospectives non comparatives, sont retenues : - L'étude Bach <i>et al</i>, une étude multicentrique ayant inclus 725 patients ; - L'étude Amabile <i>et al</i>, une étude monocentrique française ayant inclus 500 patients ; - L'étude Mohammadi <i>et al</i>, une étude monocentrique canadienne ayant inclus 430 patients. Une étude de FREESTYLE en position pulmonaire est également retenue : l'étude Dunne <i>et al</i>, rétrospective bicentrique, qui a décrit une série de 114 patients opérés pour une cardiopathie congénitale par un même chirurgien.
Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Modalités de prescription et d'utilisation :	Les conditions techniques de fonctionnement et les conditions d'implantation applicables aux activités de chirurgie cardiaque sont précisées dans les textes suivants : ▶ Décret n°2006-78 du 24 janvier 2006 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités de soins de chirurgie cardiaque et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires) [lien] ; ▶ Circulaire DHOS/O4 n°2006-293 du 3 juillet 2006 relative à l'activité de soins de chirurgie cardiaque [lien].
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des dispositifs médicaux financés dans les tarifs des prestations d'hospitalisation.
Population cible :	Estimée à au moins 51 000 patients par an avec une population rejointe de 13 650 patients par an ; cette population rejointe tend à diminuer au cours des dernières années.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits de santé financés au titre des prestations d'Hospitalisation mentionnée à l'article L.165-11 et R.165-49 du code de la sécurité sociale.

01.1. MODELES ET REFERENCES

Six tailles de bioprothèse FREESTYLE (modèle 995) sont disponibles :

Modèle	Référence	Taille (mm)	Diamètre externe (±0,5 mm)	Hauteur (mm)
FREESTYLE (modèle 995)	FR99519	19	19,0	30 ±2 mm
	FR99521	21	21,0	32 ±2 mm
	FR99523	23	23,0	32 ±2 mm
	FR99525	25	25,0	34 ±2 mm
	FR99527	27	27,0	34 ±2 mm
	FR99529	29	29,0	39 ±3 mm

Les accessoires fournis avec la bioprothèse valvulaire FREESTYLE sont détaillés dans le tableau suivant :

Référence	Nom
7990SET	Jeu de calibreurs aortiques pour valves FREESTYLE
T7625FR	Plateau pour calibreurs de valves FREESTYLE
7639	Manche d'implantation
7639XL	Manche d'implantation extra long

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile.

La bioprothèse FREESTYLE est conservée dans une solution au glutaraldéhyde tamponnée à 0,2%.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

Les indications revendiquées concernent le remplacement des valves aortiques prothétiques ou pathologiques, le remplacement de la valve pulmonaire et la reconstruction du flux sortant ventriculaire droit.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Les bioprothèses valvulaires à implantation chirurgicale font partie des catégories homogènes de produits de santé, financées au titre des prestations d'hospitalisation devant faire l'objet d'une évaluation par la Commission en vue de leur inscription sur la liste des produits de santé financés au titre des prestations d'Hospitalisation mentionnée à l'article L.165-11 et R.165-49 du code de la sécurité sociale ([arrêté du 28 novembre 2013](#)).

Il s'agit de la première demande d'inscription pour le dispositif FREESTYLE, bioprothèse valvulaire sans armature.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III (DMI), notification par le TÜV SÜD Product Service GmbH, n°0123 Allemagne.

03.2. DESCRIPTION

La bioprothèse FREESTYLE se compose d'une racine aortique porcine conservée dans du glutaraldéhyde à 0,2% tamponné recouverte de polyester fin, non stentée.

La bioprothèse valvulaire FREESTYLE est traitée avec un procédé d'anticalcification AOA basé sur l'acide alpha-amino-oléique.

Des repères chirurgicaux situés à 120 degrés d'intervalle coté débit entrant de la bioprothèse pour permettre une apposition uniforme des points de suture proximaux. Des points de couleur, placés sur le pourtour du tissu de protection, indiquent la limite supérieure des sutures d'implantation proximales.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

L'objectif est le remplacement valvulaire en cas de valvulopathie aortique ou pulmonaire.

03.4. ACTES ASSOCIES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 47, 15/06/2017), les actes relatifs au remplacement chirurgical des valves aortique et pulmonaire sont repris dans le tableau suivant :

DBKA006	Remplacement de la valve aortique par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC.
DBKA003	Remplacement de la valve aortique par bioprothèse sans armature, par thoracotomie avec CEC
DBKA009	Remplacement de la valve aortique et de la valve atrioventriculaire gauche par prothèse mécanique ou par bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC.
DBKA011	Remplacement de la valve aortique par prothèse en position non anatomique, par thoracotomie avec CEC.
DBMA001	Reconstruction de la voie aortique par élargissement antérodroit de l'anneau avec remplacement de la valve, par thoracotomie avec CEC.
DBMA006	Reconstruction de l'anneau aortique avec remplacement de la valve par bioprothèse sans armature, par thoracotomie avec CEC
DBMA009	Reconstruction de l'anneau aortique avec remplacement de la valve par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC.
DBMA015	Reconstruction de la voie aortique par élargissement antérogauche de l'anneau et ouverture de l'infundibulum pulmonaire, avec remplacement de la valve, par thoracotomie avec CEC.
DGKA011	Remplacement de l'aorte thoracique ascendante avec remplacement de la valve aortique, sans réimplantation des artères coronaires, par thoracotomie avec CEC
DGKA015	Remplacement de l'aorte thoracique ascendante avec remplacement de la valve aortique, avec réimplantation des artères coronaires, par thoracotomie avec CEC
DGKA018	Remplacement de l'aorte thoracique ascendante et de l'aorte horizontale avec remplacement de la valve aortique, sans réimplantation des artères coronaires, par thoracotomie avec CEC
DGKA014	Remplacement de l'aorte thoracique ascendante et de l'aorte horizontale avec remplacement de la valve aortique, avec réimplantation des artères coronaires, par thoracotomie avec CEC
DBKA007	Remplacement de la valve pulmonaire par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC
DBKA012	Remplacement de la valve pulmonaire par homogreffe ou bioprothèse sans armature, par thoracotomie avec CEC

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. RAPPEL DE L'AVIS EMIS PAR LA COMMISSION

Le 26 janvier 2016, la Commission a élaboré un référentiel concernant les données cliniques minimales à fournir pour les bioprothèses valvulaires faisant l'objet d'une demande d'inscription sur la liste des produits de santé financés au titre des prestations d'Hospitalisation mentionnée à l'article L.165-11 et R.165-49 du code de la sécurité sociale [\[lien\]](#).

Pour les valves chirurgicales conventionnelles, des données spécifiques portant sur un nombre représentatif de patients doivent être fournies dans la position anatomique faisant l'objet de la demande.

Pour les dispositifs déjà commercialisés, des données de suivi dans le cadre d'une étude prospective ou rétrospective, mono- ou multicentrique doivent être fournies. Pour chaque position anatomique, doivent être renseignées à au moins 5 ans de suivi des données de morbi-mortalité et les complications. Les principaux critères hémodynamiques de performance de la valve pourront être renseignés, si les données sont disponibles.

Pour les dispositifs ne disposant pas d'un suivi si long, doit être fournie *a minima*, une étude prospective multicentrique renseignant la survie et les complications à au moins 1 an de suivi et ce pour chaque position anatomique faisant l'objet de la demande. Les principaux critères hémodynamiques de performance de la valve devront être renseignés à 1 mois de suivi. Dans le cadre du renouvellement d'inscription de ces dispositifs, des données prospectives, multicentriques, de morbi-mortalité à 5 ans de suivi seront demandées.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Six études spécifiques à la valve FREESTYLE en position aortique répondant aux exigences de la Commission ont été fournies :

- l'étude de Bach et *al.* 2014¹
- l'étude de Amabile et *al.* 2014²
- l'étude de Mohammadi et *al.* 2012³
- l'étude de Ennker et *al.* 2016⁴
- l'étude de El-Hamamsy et *al.* 2010⁵
- l'étude de El-Hamamsy et *al.* 2009⁶

Les 3 premières études, prospectives et bénéficiant d'un suivi suffisamment long sont retenues.

¹ Bach D., Kon N. Long-term clinical outcomes 15 years after aortic valve replacement with the FREESTYLE stentless aortic bioprosthesis. *Ann Thorac Surg* 2014;97:544-551

² Amabile N., Bical O., Azmoun A., Ramadan R., Norrin R., Deleuze P. Long-term results of FREESTYLE stentless bioprosthesis in the aortic position: a single-center prospective cohort of 500 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148:1903-1911

³ Mohammadi S., Tchana-Sato V., Kalavrouziotis D., Voisine P., Doyle D., Baillot R. et *al.* Long-term clinical and echocardiographic follow-up of the FREESTYLE stentless aortic bioprosthesis. *Circulation* 2012;126[suppl1]:S198-S204.

⁴ Ennker J., Meilwes M., Pons-Kuehnemann J., Niemann B., Grieshaber P., Ennker I. et *al.* FREESTYLE stentless bioprosthesis for aortic valve therapy: 17-year clinical results. *Asian Cardiovascular & Thoracic Annals* 2016;24(9):868-874

⁵ El-Hamamsy I., Clark L., Stevens L., Sarang Z., Melina G., Takkenberg J. et *al.* late outcomes following FREESTYLE versus homograft aortic root replacement. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:368-376

⁶ El-Hamamsy I., Zaki M., Stevens L., Clark L., Rubens M., Melina G. et *al.* Rate of progression and functional significance of aortic root calcification after homograft versus FREESTYLE aortic root replacement. *Circulation* 2009;120[suppl1]:S269-S275

L'étude Bach *et al* est une étude américaine multicentrique ayant inclus 725 patients recevant une valve FREESTYLE en position aortique. Les patients étaient âgés en moyenne de $71,7 \pm 7,9$ ans. La lésion sous-jacente dominante était une sténose aortique isolée ($n=312$) ou une sténose aortique avec régurgitation ($n=343$). Le suivi moyen était de 7,6 ans, avec 511 patients évalués à 5 ans, 210 à 10 ans et 50 à 15 ans. En tout 377 décès ont été enregistrés, dont 99 d'origine cardiaque et 93 d'origine valvulaire ou inconnue ; 52 reprises chirurgicales et 47 explantations (dont 31 pour détérioration de la valve) ont été identifiés. Chez les patients de ≤ 60 ans, la survie globale était de $75,1 \pm 7,2\%$ et $62,2 \pm 10,2\%$ respectivement à 10 et 15 ans. Chez les plus de 60 ans, la survie globale était de $43,4 \pm 2,4\%$ à 10 ans et de $22,1\% \pm 3,3\%$ à 15 ans.

L'étude Amabile *et al* est une étude monocentrique française ayant inclus 500 patients âgés en moyenne de $74,5 \pm 9,6$ avec indication de remplacement de la valve aortique (dont 439 cas de sténose aortique et 37 cas de régurgitation aortique isolée). La mortalité à 30 jours (dont la mortalité opératoire) était de 5,2% (26 patients). A long terme, 224 décès toutes causes ont été rapportés, dont 122 décès cardiovasculaires et 109 décès liés à la valve. La survie actuarielle à 10 et 12 ans était la suivante :

%	A 10 ans	A 12 ans
Survie globale (absence de décès toutes causes)	44 ± 3	31 ± 5
Absence de mortalité cardiovasculaire	67 ± 3	50 ± 7
Absence de mortalité liée à la valve	70 ± 4	58 ± 7

Les résultats relatifs à la détérioration structurelle de la valve étaient les suivants :

	n=500
Détérioration structurelle de la valve, n	18
Détérioration structurelle de la valve ayant mené à une réintervention, n	10
Absence actuarielle de détérioration structurelle de la valve, à 10 ans	$94 \pm 2\%$
Incidence cumulative effective de détérioration structurelle de la valve, à 10 ans	3,7%

L'étude Mohammadi *et al* est une étude monocentrique canadienne ayant inclus 430 patients recevant une valve Freestyle par remplacement complet de la racine aortique ou par inclusion cylindrique (dit « *miniroot* »). Les patients étaient âgés de $68,2 \pm 8,5$ ans en moyenne et la durée de suivi moyenne était de $9,1 \pm 4,4$ ans. A court terme, 15 décès en lien avec la pathologie cardiaque ont été enregistrés. A long terme, les résultats du suivi ont été les suivants :

Résultats, %	A 10 ans	A 15 ans
Survie	60,7	35,0
Absence de réintervention	91,0	75,0
Absence de réintervention suite à une détérioration structurelle de la valve	95,9	82,3

De plus 51 réinterventions ont été enregistrées, pour les raisons suivantes :

Cause des réinterventions	
- Détérioration structurelle de la valve	27
- Détérioration non structurelle de la valve	14
- Endocardite	6
- <i>Mismatch</i> patient-prothèse	4

Une étude spécifique à la valve FREESTYLE en position pulmonaire répondant aux exigences de la Commission est disponible. Il s'agit de l'étude de Dunne *et al.*⁷, rétrospective bicentrique d'une série de 114 patients opérés pour une cardiopathie congénitale par un même chirurgien. Les patients opérés pour une cardiopathie non congénitale ont été exclus.

⁷ Dunne B., Suthers E., Xiao P., Xiao J., Litton E., Andrews D. Medium-term outcomes after pulmonary with the FREESTYLE valve for congenital heart disease: a case series. Eur J Cardiothorac Surg 2016;49:e105-e111.

L'objectif de cette étude était de décrire les résultats à long terme de la valve FREESTYLE en position pulmonaire et les facteurs associés aux détériorations structurales valvulaires et aux ré-interventions.

Le taux de suivi était de 93,1% et la durée médiane de suivi de 62 mois (intervalle interquartile en mois [35-115]).

Caractéristiques des patients	
N	114
Femme	44 (39%)
Age moyen, ans	21
Surface corporelle moyenne, m ²	1,46
Classe NYHA	
I/II	83 (73%)
III/IV	31 (27%)
Antécédent de sternotomie	101 (89%)
Antécédent de remplacement valvulaire pulmonaire	28 (25%)
Diagnostic initial	
Tétralogie de Fallot	61 (53%)
Sténose pulmonaire	18 (16%)
Atrésie pulmonaire ± défaut du septum interventriculaire	15 (13%)
Tronc artériel commun	9 (8%)
Autre	11 (10%)
Procédures concomitantes	51
Durée moyen de séjour hospitalier (jours)	6

Seize remplacements valvulaires pulmonaires ont nécessité une angioplastie des artères pulmonaires, 10 ont nécessité une augmentation de l'anastomose distale par du péricarde bovin et 6 ont nécessité une augmentation de l'anastomose proximale par un patch péricardique synthétique. Les complications observées ont été les suivantes :

Evènements indésirables	N
Décès péri-opératoires	0
Ré-interventions péri-opératoires	9
Causes	
Hémorragie	8
Remodelage du patch	1
Décès tardifs	6
Causes	
Mort subite	1
Suicide	1
Non connue	4
Détérioration structurale de la valve	24
Sténose	12
Régurgitation	3
Mixte	4
Sténose sous-valvulaire au niveau de la ligne de suture	5
Ré-interventions	17
Révision chirurgicale	7
Valvuloplastie percutanée par ballonnet	7
Remplacement de la bioprothèse par voie veineuse transcutanée	3
Causes de ré-interventions	
Endocardite	4
Détérioration structurale de la valve	13

Les principaux taux de survie sont repris dans le tableau suivant :

Suivi	5 ans % [IC 95%]	10 ans % [IC 95%]
Survie globale	95% [91,0-99,9%]	91% [82,8-98,4%]
Survie sans détérioration structurelle de la valve	82% [73,6-90,0%]	61% [46,4%-75,4%]
Survie sans ré-intervention	89% [82,0-95,0%]	74% [61,7-87,2%]
Survie sans ré-intervention	85% [78,0-91,0%]	74% [62,7-79%]

Les résultats hémodynamiques ne sont pas rapportés.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Des données de matériovigilance détaillées pour le marché européen ont été fournies par le demandeur pour les valves FREESTYLE (modèle 995) :

Modèle	Type d'EI	2012	2013	2014	2015	2016	2017*	Total
995	Dissection aortique	0	0	0	1	0	0	1
	Déchirement de la cuspside	0	1	1	0	0	0	2
	Décès – non lié	1	0	0	1	0	0	2
	Fuite paravalvulaire	0	0	0	1	0	0	1
	Perforation	0	0	0	1	0	0	1
	Régurgitation aortique sévère	0	0	2	0	0	0	2
	Anomalie des coutures	0	0	0	0	1	0	1
	Total	1	1	3	4	1	0	10

Le nombre total d'événements rapportés pour l'ensemble de la gamme FREESTYLE au niveau mondial sur la même période est le suivant :

Modèle	2012	2013	2014	2015	2016	2017*	Total
995	21	19	39	50	57	78	264
995CS	0	1	0	3	2	2	8
995MS	1	1	1	0	2	2	7
Total	22	21	40	53	61	82	279

*en cours

Au total, 6 études spécifiques sont disponibles et 4 sont retenues. Ces 4 études répondent aux exigences de la Commission en termes de données cliniques minimales à fournir dans le cadre de l'inscription d'une bioprothèse valvulaire sur la liste des produits de santé financés au titre des prestations d'Hospitalisation mentionnée à l'article L.165-11 et R.165-49 du code de la sécurité sociale.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement de la sténose ou de l'insuffisance aortique consiste à remplacer la valve défaillante. Lorsqu'il est jugé indispensable, la technique de référence fait appel au remplacement valvulaire aortique chirurgical. Pour les patients avec sténose aortique sévère évalués non éligibles à cette technique par une équipe multidisciplinaire, celui-ci peut être effectué par voie transcutanée ou par voie transapicale.

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. Les bioprothèses sont implantées préférentiellement chez les sujets de plus de 65 ans et ceux chez qui un traitement anticoagulant est contre-indiqué. 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 recommandée.

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

La construction ou la reconstruction de la voie d'éjection droite est indiquée chez les enfants et les jeunes adultes dans deux situations :

- ▶ Dans les cardiopathies congénitales complexes avec rétrécissement sévère ou discontinuité entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire. Cette situation peut exister dans diverses malformations cardiaques congénitales complexes : tétralogie de Fallot, atrésie pulmonaire à septum interventriculaire ouvert, truncus arteriosus, transposition des gros vaisseaux avec communication interventriculaire, etc.
- ▶ Chez des patients ayant des rétrécissements ou fuites aortiques congénitaux ou acquis nécessitant une opération de Ross avec emploi de la valve pulmonaire en position aortique et reconstruction de la voie pulmonaire. Cela permet d'éviter la pose d'une prothèse aortique mécanique nécessitant la prise d'anticoagulants à vie.

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 prothétique 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 précédée ou non 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. L'implantation d'une valve pulmonaire par voie veineuse transcutanée ou une chirurgie invasive à cœur ouvert sous circulation extracorporelle peuvent être envisagées.

La bioprothèse valvulaire FREESTYLE se situe dans la stratégie thérapeutique au même niveau que les autres substituts valvulaires biologiques à implantation chirurgicale.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données fournies, la Commission estime que la bioprothèse valvulaire FREESTYLE a un intérêt thérapeutique dans le traitement des pathologies valvulaires aortiques et pulmonaires.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Les patients atteints de sténose aortique peuvent rester asymptomatiques pendant une longue période. L'évolution de la pathologie est variable en fonction des individus : âge, lésions associées, fonction ventriculaire gauche, comorbidités... À l'apparition des symptômes fonctionnels, le pronostic devient sévère à court ou moyen terme avec une survie moyenne de 15 à 50 % à 5 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 un angor. En l'absence d'un traitement chirurgical adapté, une insuffisance aortique symptomatique se traduit par une mortalité de 10 à 20 % par an⁸.

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

- le tronc artériel commun
- les rétrécissements des branches pulmonaires
- les formes graves des sténoses valvulaires aortiques, nécessitant une opération de Ross

Ces pathologies exposent au risque de décompensation cardiaque, éventuellement dès les premières semaines de vie.

Les valvulopathies aortiques sont à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie. Les valvulopathies et les cardiopathies congénitales engagent le pronostic vital des patients.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Le diagnostic de cette pathologie a souvent lieu au cours de la sixième décennie. Les études épidémiologiques estiment la prévalence du rétrécissement aortique chez le sujet âgé de plus de 75 ans à 5% et à 3% pour un rétrécissement aortique serré. La moitié de ces patients sont asymptomatiques⁹.

Une enquête épidémiologique plus récente réalisée sur la population américaine met en évidence une augmentation de la prévalence de la sténose aortique avec l'âge avec des taux compris entre 1,3 et 1,4% pour la classe d'âge 64-74 ans et des taux compris entre 2,8 et 4,6% pour les patients de plus de 75 ans¹⁰.

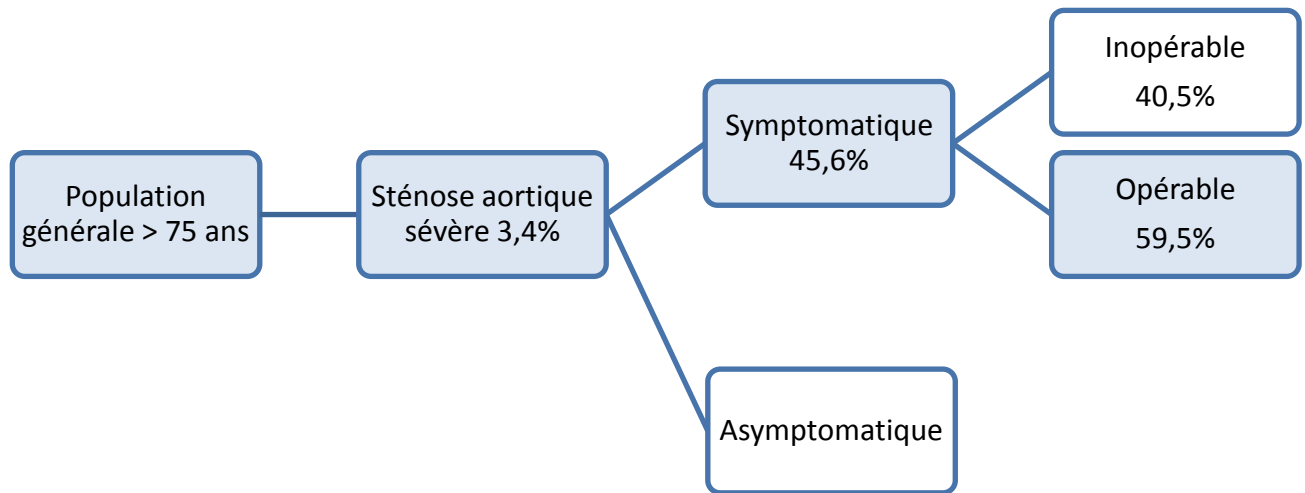
Une étude récente sur la prévalence de la sténose aortique a permis l'élaboration d'un modèle permettant d'évaluer le nombre de patients potentiellement éligibles au

⁸ Bonow RO, Lakatos E, Maron BJ, Epstein SE. Serial long-term assessment of the natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function. *Circulation* 1991;84:1625–1635.

⁹ Société Française de Cardiologie. Recommandations de la Société française de cardiologie concernant la prise en charge des valvulopathies acquises et des dysfonctions de prothèse valvulaire. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2005;98(2 suppl):5-61.

¹⁰ Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368(9540):1005-11.

remplacement valvulaire aortique¹¹. Cette étude s'est basée sur une revue systématique de la littérature associée à la réalisation d'une méta-analyse. Au total, le modèle proposé est résumé dans le schéma suivant de façon simplifiée :



04.2.3. 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. Cependant, les tissus biologiques utilisés subissent une dégénérescence faisant intervenir plusieurs facteurs. Certains dépendent de la valve elle-même (architecture de la valve, traitement chimique du tissu biologique...). D'autres facteurs dépendent du malade lui-même : âge et site d'implantation par exemple. 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 plurivalvulaire.

En pratique, le choix entre une prothèse mécanique et une bioprothèse se fait au regard des risques hémorragique et thromboembolique inhérents à la pose d'une prothèse mécanique comparés au risque de détérioration structurelle de la bioprothèse, particulièrement marqué en position mitrale. L'avis des patients et les préférences des opérateurs sont également pris en considération¹².

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Dans le traitement des valvulopathies aortiques et pulmonaires, la bioprothèse FREESTYLE présente un intérêt de santé publique, compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité des pathologies concernées.

¹¹ Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modelling study. J Am Coll Cardiol 2013;62(11):1002-12.

¹² Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivas G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the joint task force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2012;33:2451-96.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est suffisant pour l'inscription de la bioprothèse valvulaire FREESTYLE sur la liste des produits de santé financée au titre des prestations d'Hospitalisation mentionné à l'article L.165-11 et R.165-49 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications de :

- Remplacement de la valve aortique en cas de :
 - ▶ sténose ou obstruction de la valve aortique ;
 - ▶ insuffisance de la valve aortique ;
- Construction ou reconstruction de la voie d'éjection du ventricule droit dans les malformations congénitales cardiaques, y compris en cas de réintervention ;
- Remplacement de la valve pulmonaire dans le cas de cardiopathies de la valve aortique traitées par l'opération de Ross, y compris en cas de réintervention.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Les conditions techniques de fonctionnement et les conditions d'implantation applicables aux activités de chirurgie cardiaque sont précisées dans les textes suivants :

- ▶ Décret n°2006-78 du 24 janvier 2006 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités de soins de chirurgie cardiaque et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires) [\[lien\]](#) ;
- ▶ Circulaire DHOS/O4 n°2006-293 du 3 juillet 2006 relative à l'activité de soins de chirurgie cardiaque [\[lien\]](#).

06 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

06.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des dispositifs médicaux financés dans les tarifs des prestations d'hospitalisation.

06.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

07 POPULATION CIBLE

D'après les recommandations de la SFC sur la prise en charge des valvulopathies, les données épidémiologiques évaluent la prévalence du rétrécissement aortique serré à 3% chez les patients âgés de plus de 75 ans.

D'après les recommandations de la Société Française de Cardiologie⁹ sur la prise en charge des valvulopathies, les données épidémiologiques évaluent la prévalence du rétrécissement aortique serré à 3% chez les patients âgés de plus de 75 ans.

D'après les données de la *European Society of Cardiology*¹², 47,1% des patients ayant une sténose aortique sont symptomatiques (classe III ou IV selon la classification NYHA).

Rapporté à la population française, le nombre de patients âgés de plus de 75 ans ayant une sténose aortique sévère symptomatique s'élève à 85 569 patients.

La méta-analyse d'Osnabrugge *et al.*¹¹ sur la prévalence de la sténose aortique a permis l'élaboration d'un modèle permettant d'évaluer le nombre de patients potentiellement éligibles au remplacement valvulaire aortique par voie transcutanée.

Le modèle met en évidence que parmi les patients de plus de 75 ans avec sténose aortique sévère symptomatique, 59,5% seraient éligibles à la chirurgie, soit rapporté à la population française 51 000 patients. Cette estimation est une estimation basse car elle ne s'intéresse qu'aux patients âgés de plus de 75 ans.

Les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) permettent d'apprécier la population rejointe sur la période 2011-2015 :

		2015	2014	2013	2012	2011
DGKA011	Remplacement de l'aorte thoracique ascendante avec remplacement de la valve aortique, sans réimplantation des artères coronaires, par thoracotomie avec CEC	761	845	811	826	738
DGKA015	Remplacement de l'aorte thoracique ascendante avec remplacement de la valve aortique, avec réimplantation des artères coronaires, par thoracotomie avec CEC	1310	1296	1351	1343	1426
DGKA018	Remplacement de l'aorte thoracique ascendante et de l'aorte horizontale avec remplacement de la valve aortique, sans réimplantation des artères coronaires, par thoracotomie avec CEC	71	46	57	57	45
DGKA014	Remplacement de l'aorte thoracique ascendante et de l'aorte horizontale avec remplacement de la valve aortique, avec réimplantation des artères coronaires, par thoracotomie avec CEC	197	156	137	150	155
DBKA006	Remplacement de la valve aortique par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC	7678	8341	8693	9055	9900
DBKA003	Remplacement de la valve aortique par bioprothèse sans armature, par thoracotomie avec CEC	136	173	231	263	242
DBKA011	Remplacement de la valve aortique par prothèse en position non anatomique, par thoracotomie avec CEC	1806	1536	1398	1173	339
DBKA009	Remplacement de la valve aortique et de la valve atrioventriculaire gauche par prothèse mécanique ou par bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC	698	685	746	619	617
DBMA001	Reconstruction de la voie aortique par élargissement antérodroit de l'anneau avec remplacement de la valve, par thoracotomie avec CEC.	81	72	95	48	70
DBMA006	Reconstruction de l'anneau aortique avec remplacement de la valve par bioprothèse sans armature, par thoracotomie avec CEC	125	153	177	226	226
DBMA009	Reconstruction de l'anneau aortique avec remplacement de la valve par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC.	3287	3290	3272	3009	2649
DBMA015	Reconstruction de la voie aortique par élargissement antérogauche de l'anneau et ouverture de l'infundibulum pulmonaire, avec remplacement de la valve, par thoracotomie avec CEC.	23	24	21	28	23
Total		16 173	16 617	16 989	16 797	16 430
Moyenne 2011-2015		16 601				

Ainsi il y aurait environ 16 600 interventions chirurgicales de remplacement valvulaire aortique par an.

Les données épidémiologiques disponibles ne sont pas suffisamment précises afin de pouvoir estimer les patients susceptibles de bénéficier d'un remplacement de la valve pulmonaire.

Aussi, la population cible a été estimée à partir de la population rejointe des patients ayant bénéficié d'un remplacement valvulaire pulmonaire.

Les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) concernant les remplacements valvulaires pulmonaires par prothèse (prothèse mécanique ou bioprothèse) indiquent la répartition suivante sur la période 2011-2015 :

		2015	2014	2013	2012	2011
DBKA007	Remplacement de la valve pulmonaire par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC	126	81	64	67	76
DBKA012	Remplacement de la valve pulmonaire par homogreffe ou bioprothèse sans armature, par thoracotomie avec CEC	100	129	128	110	80
Total		226	210	192	177	156
Moyenne 2011-2015		192				

Ainsi il y aurait environ 200 interventions chirurgicales de remplacement valvulaire pulmonaire par an.

Les données du registre EPICARD réalisé par la Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (SFCTCV) permettent de suivre l'évolution du pourcentage d'implantation de bioprothèses *versus* de prothèses mécaniques, quel que soit le positionnement anatomique de la prothèse¹³. **Ce pourcentage est en constante augmentation passant de 51,7% en 2002 à 80,8% en 2013.**

Au total, la population cible est estimée à au moins 51 000 patients par an avec une population rejointe de 13 650 patients ; cette population rejointe tend à diminuer au cours des dernières années.

¹³ Les bases de données de la Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire. Douzième rapport. Juin 2015. http://www.sfctcv.fr/ftp/documents/doc_JL_2015_0001.pdf [consulté le 06/04/2017]