

**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**HANCOCK II, Bioprothèse valvulaire mitrale avec 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 mitrale en cas de : ▶ sténose ou obstruction de la valve mitrale, ▶ insuffisance de la valve mitrale, ▶ prolapsus de la valve mitrale.
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de ; ▶ l'intérêt thérapeutique pour le traitement des pathologies valvulaires mitrales. ▶ l'intérêt de santé publique attendu compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité des pathologies valvulaires mitrales.
Type d'inscription :	Nom de marque.
Durée d'inscription :	5 ans.
Données analysées :	Quatre études spécifiques de la valve HANCOCK II en position mitrale sont retenues : - L'étude <i>Rizzoli et al.</i>, rétrospective multicentrique, a inclus 1274 patients recevant 1293 valves HANCOCK II - L'étude <i>Valfre et al.</i>, rétrospective multicentrique publiée par la même équipe italienne, concerne 517 patients ; - L'étude <i>Borger et al.</i> rétrospective multicentrique, porte sur une série canadienne de 1569 patients ; - L'étude <i>Wang et al.</i>, rétrospective monocentrique, porte sur une série chinoise de 647 patients, dont 311 remplacements de valve mitrale et 74 remplacements concomitants de valve mitrale et aortique.

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 environ 2750 patients par an en France. Le pourcentage d'implantation de bioprothèses <i>versus</i> prothèses mécaniques est en constante augmentation depuis le début des années 2000.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

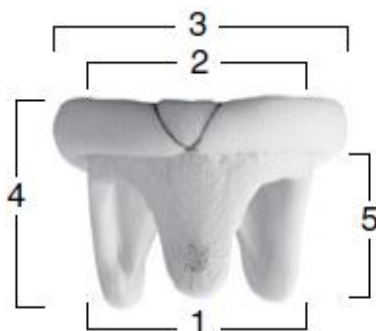
01 NATURE DE LA DEMANDE

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

Cinq tailles de bioprothèse HANCOCK II en position mitrale (modèle T510) sont disponibles :

Modèle	Référence	Taille valve ($\pm 0,5$ mm) 1	Diamètre Orifice ($\pm 0,5$ mm) 2	Diamètre anneau de suture (± 1 mm) 3	Hauteur valve ($\pm 0,5$ mm) 4	Saillie ($\pm 0,5$ mm) 5
HANCOCK II mitrale (modèle T510) avec dispositif CINCH II	T510C25	25	22,5	33	18,0	13,5
	T510C27	27	24,0	35	19,0	14,0
	T510C29	29	26,0	38	20,5	15,5
	T510C31	31	28,0	41	22,0	17,0
	T510C33	33	30,0	43	23,0	17,5



Les accessoires fournis avec la bioprothèse valvulaire mitrale HANCOCK II sont détaillés dans le tableau suivant :

Référence	Nom
7510SET	Jeu de calibreurs mitraux pour valves HANCOCK II (sans manche)
7642	Ecrou pour manche d'implantation
T 7605 HKM	Plateau pour calibreurs de valves HANCOCK II mitrales (vide)
7639	Manche d'implantation
7639XL	Manche d'implantation extra long

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile. La bioprothèse HANCOCK II est conservée dans une solution au glutaraldéhyde tamponnée à 0,2%.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

Les indications revendiquées concernent le remplacement des valves mitrales natives ou prothétiques.

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 HANCOCK II, bioprothèse valvulaire mitrale avec 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 HANCOCK II est fabriquée à partir de valves aortiques porcines qui ont été conservées dans du glutaraldéhyde tamponné à 0,2% puis montées et fixées sur des stents souples recouverts d'un tissu en polyester.

La bioprothèse valvulaire HANCOCK II est traitée avec un procédé d'anticalcification « T6 ».

Les stents des bioprothèses HANCOCK II sont en matériau polymérisé et munis de marqueurs placés à proximité de l'apex de chaque montant du stent pour permettre une visualisation radiographique.

Le stent et l'anneau de suture de la valve mitrale sont plats. L'anneau de suture de la valve mitrale contient du polyester feutré pour faciliter la suture.

Des supports CINCH jetables sont suturés aux bioprothèses HANCOCK II. Les supports intègrent un mécanisme d'encliquetage. Une fois le support fixé sur le manche, une rotation supplémentaire du manche enclenche le mécanisme d'encliquetage.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

L'objectif est le remplacement valvulaire en cas de valvulopathie mitrale.

03.4. ACTES ASSOCIES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 47, 15/06/2017), les actes relatifs au remplacement chirurgical de la valve mitrale par prothèse (prothèse mécanique ou bioprothèse) sont repris dans le tableau suivant :

DBKA002	Remplacement de la valve atrioventriculaire gauche par prothèse en position non anatomique, 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.
DBKA010	Remplacement de la valve atrioventriculaire gauche par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC.
DBMA013	Reconstruction de l'anneau atrioventriculaire gauche avec remplacement de la valve par prothèse mécanique ou bioprothèse avec 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

Quatre études spécifiques à la valve HANCOCK II en position mitrale répondant aux exigences de la Commission ont été fournies :

- l'étude de Rizzoli et *al.*¹
- l'étude de Valfré et *al.*²
- l'étude de Borger et *al.*³
- l'étude de Wang et *al.*⁴

L'étude rétrospective Rizzoli *et al.* a inclus 1274 patients recevant 1293 valves HANCOCK II dans 3 centres italiens (dont 484 implantations en position mitrale et 809 en position aortique) et un suivi médian de 12 ans. Deux critères principaux étaient définis : la mortalité toute cause et la détérioration structurelle de la valve. Durant l'étude, 197 patients ayant subi un remplacement de valve mitrale (ainsi que 280 patients ayant subi un remplacement de valve aortique) sont décédés. Les causes de décès à long-terme étaient inconnues chez 17 patients du groupe mitral. La mortalité à 30 jours était de 32 patients dans le groupe mitral (6,6% ; IC95=4,5%-9,2%) et de 44 patients dans le groupe aortique

¹ Rizzoli G., Mirone S., Lus P., et *al.* Fifteen-year results with the HANCOCK II valve : a multicenter experience. J Thorac Cardiovasc Surg 2006;132:602-609

² Valfré C., Lus P., Minniti G., Salvador et *al.* The fate of HANCOCK II porcine valve recipients 25 years after implant. European. Journal of Cardio-thoracic Surgery 2010;38:141-146

³ Borger MA., Ivanov J., Armstrong S., et *al.* Twenty-year results of the HANCOCK II bioprosthesis. J Heart Valve Dis 2006;15:49-56

⁴ Wang Y., Chen S., Hu XJ., Shi JW, Dong NG. Mid- to long-term clinical outcomes of HANCOCK II bioprosthesis in chinese population. Chin Med J 2015; 128:3317-3323.

(5,5% ; IC95=4%-7,2%). La survie définie par la méthode actuarielle à 5, 10 et 15 ans était 77,4% $\pm$ 2%, 56,7% $\pm$ 2,8% et 39% $\pm$ 3,5% dans le groupe mitral. Une détérioration structurelle de la valve est apparue chez 36 patients du groupe mitral (21 patients du groupe aortique). L'intervalle médian de temps avant le diagnostic ou la réintervention était de 13 ans et l'absence de détérioration structurelle de la valve définie par la méthode effective a été de 100%, 95,6 $\pm$ 1,3% et 85% $\pm$ 2,6% à 5, 10 et 15 ans respectivement dans le groupe mitral.

L'étude rétrospective de Valfre *et al.*, publiée par la même équipe, concerne 517 patients consécutifs, âgés en moyenne de 64,4 $\pm$ 8,5 ans, implantés avec la valve HANCOCK II dans deux centres italiens (dont 215 en position mitrale) avec un suivi maximal de 25 ans. La durée moyenne de suivi pour les implantations en position mitrale était de 12,1 ans (extrêmes : 0 à 24,7 ans). Elle comprend donc une grande partie des patients inclus et analysés dans l'étude Rizzoli *et al.* La survie des patients implantés en position mitrale était de 61,7 $\pm$ 3,3%, 39,0 $\pm$ 3,4% et 15,8 $\pm$ 3,0% à respectivement 10, 15 et 20 ans.

L'étude rétrospective Borger *et al.* porte sur une série canadienne de 1569 patients âgés de 67 $\pm$ 11 ans à l'implantation, dont 559 implantés en position mitrale. La durée moyenne du suivi était de 7,4 $\pm$ 4,9 ans. Dans le groupe recevant l'implantation en position mitrale, 275 décès ont été observés au cours du suivi (46 en péri-opératoires, 47 en lien avec la valve, 90 d'origine cardiaque non liés à la valve, 92 d'origine non cardiaque) ainsi que 49 ré-opérations (dont 39 cas de détérioration structurelle de la valve et 6 endocardites). Le risque effectif de détériorations structurelles de la valve à 10, 15 et 20 ans était de 7 $\pm$ 1%, 18 $\pm$ 2% et 23 $\pm$ 3% dans le groupe mitral.

L'étude rétrospective monocentrique Wang *et al.* concerne une série chinoise de 647 patients dont 311 remplacements de valve mitrale et 74 remplacements concomitants de valve mitrale et aortique. Le suivi moyen était de 5 ans. Le groupe recevant une valve mitrale seule a enregistré 7 décès péri-opératoires et 10 perdus de vue ; 13 décès tardifs ont été enregistrés parmi 294 patients au cours du suivi. Une détérioration structurelle de la valve a été constatée dans 4 cas pour le groupe mitral (absence d'évènement de 97% à 5 ans et de 95,5% à 10 ans).

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Des données de matériovigilance détaillées pour le marché européen ont été fournies par le demandeur pour les valves HANCOCK II (modèles T510 en position mitrale) :

Type d'évènement indésirable	2012	2013	2014	2015	2016	2017*	Total
Déchirement de la cuspside	0	0	0	0	0	1	1
Sténose	0	0	0	0	1	0	1
Thrombose	1	0	0	1	0	0	2
TOTAL	1	0	0	1	1	1	4

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

Modèle	2012	2013	2014	2015	2016	2017*	Total
T505	9	9	11	14	25	17	85
T505U	16	9	3	5	11	11	55
T510	10	5	7	13	24	20	79
HANCOCK II total	35	23	21	32	60	48	219

*en cours

Au total, 4 études spécifiques en position mitrale sont disponibles et 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

Lorsque le remplacement de la valve mitrale est jugé indispensable, celui-ci peut être effectué par une prothèse valvulaire mécanique ou par une bioprothèse.

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

Les bioprothèses valvulaires fabriquées à partir de tissu d'origine animale sont bien tolérées et ne favorisent pas la formation de thrombus mais leur durée de vie est inférieure à celle des prothèses mécaniques. 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 bioprothèse valvulaire mitrale HANCOCK II 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 mitrale HANCOCK II a un intérêt thérapeutique dans le traitement des pathologies valvulaires mitrales.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

L'insuffisance mitrale se manifeste par une régurgitation du sang dans le cœur gauche. La surcharge hémodynamique qui en résulte se traduit par une insuffisance cardiaque et/ou une hypertension pulmonaire. Les patients ayant une régurgitation mitrale asymptomatique ont un taux de mortalité toutes causes à 5 ans de $22\% \pm 3^5$. Le prolapsus mitral est la forme la plus commune d'atteinte valvulaire cardiaque. L'endocardite infectieuse est la complication la plus grave à redouter dans ce cas.

La sténose mitrale est principalement d'origine rhumatismale. Sans intervention, les patients symptomatiques ont un mauvais pronostic⁵.

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

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Les données épidémiologiques concernant les pathologies mitrales sont peu nombreuses. La prévalence des valvulopathies sur la population américaine s'élèverait à 2,5% IC_{95%} [2,2% – 2,7%]. Plus précisément, les prévalences de la régurgitation mitrale et

⁵ 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.

de la sténose mitrale concerneraient respectivement 1,7% IC_{95%} [1,5% – 1,9%] et 0,1% IC_{95%} [0,02% – 0,2%] de la population américaine⁶.

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 considération⁵.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

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

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est suffisant pour l'inscription de la bioprothèse valvulaire mitrale HANCOCK II 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 mitrale en cas de :

- ▶ sténose ou obstruction de la valve mitrale,
- ▶ insuffisance de la valve mitrale,
- ▶ prolapsus de la valve mitrale.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

⁶ 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.

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

Les données épidémiologiques disponibles ne sont pas suffisamment précises afin de pouvoir estimer les patients susceptibles de bénéficier d'un remplacement de la valve mitrale. Aussi, la population cible a été estimée à partir de la population rejointe des patients ayant bénéficié d'un remplacement valvulaire mitral.

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

		2015	2014	2013	2012	2011
DBKA010	Remplacement de la valve atrioventriculaire gauche par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC	2045	2063	2016	2011	1994
DBKA009	Remplacement de la valve aortique et de la valve atrioventriculaire gauche par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC	698	685	746	619	617
DBKA002	Remplacement de la valve atrioventriculaire gauche par prothèse en position non anatomique, par thoracotomie avec CEC	293	205	152	96	101
DBMA013	Reconstruction de l'anneau atrioventriculaire gauche avec remplacement de la valve par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC	535	542	523	475	406
Total		3571	3495	3437	3201	3118
Moyenne 2011-2015		3365				

Ainsi il y aurait environ 3400 interventions chirurgicales de remplacement valvulaire mitral 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 prothèse⁷. **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 2750 patients par an.

⁷ 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]