

**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**MOSAIC, 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 :	L'étude Jamieson <i>et al</i> , spécifique à la valve MOSAIC retenue. Cette étude prospective multicentrique a inclus 1029 patients, dont 232 ont reçu la valve en position mitrale.

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

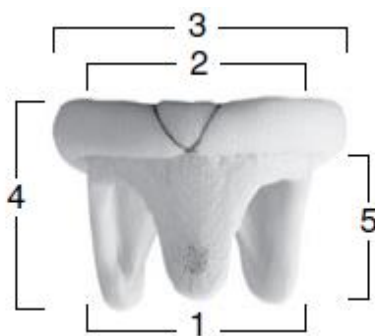
01 NATURE DE LA DEMANDE

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 MOSAIC en position mitrale (modèle 3010) 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
MOSAIC mitrale (modèle 310) avec dispositif CINCH II	3010C25	25	22,5	33,0	18,0	13,5
	3010C27	27	24,0	35,0	19,0	14,0
	3010C29	29	26,0	38,0	20,5	15,5
	3010C31	31	28,0	41,0	22,0	17,0
	3010C33	33	30,0	43,0	23,0	17,5



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

Référence	Nom
7310SET	Jeu de calibreurs mitraux pour valves MOSAIC (sans manche)
7642	Ecrou pour manche d'implantation
T 7615MSM	Plateau pour calibreurs de valves MOSAIC mitrales (vide)
7639	Manche d'implantation
7639XL	Manche d'implantation extra long

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile.

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

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

Des supports CINCH jetables sont suturés aux bioprothèses MOSAIC. 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

Trois études spécifiques à la valve MOSAIC en position mitrale (pour une partie ou l'ensemble des patients suivis) et répondant aux exigences de la Commission ont été fournies :

- l'étude de Jamieson *et al.* 2011¹
- l'étude de Riess *et al.* (3 publications : 2011², 2010³ 2007⁴)
- l'étude de Celiento *et al.* 2012⁵

Les études prospectives Jamieson *et al.* ainsi que Riess *et al.* concernent à la fois des implantations en position aortique et en position mitrale. L'étude Celiento *et al.* 2016⁶, rétrospective, est spécifique à la position mitrale. Compte tenu de sa méthodologie, du nombre de patients et de la durée du suivi, l'étude Jamieson *et al.* est retenue pour la position mitrale.

¹ Jamieson W.R., Riess F.C., Raudkivi P., Metras J., Busse E., Goldstein J. *et al.* MEDTRONIC MOSAIC porcine bioprosthesis : assessment of 12-year performance. J Thorac Cardiovasc Surg 2011;142:302-307

² Riess FC., Bader R., Cramer E., Hansen L., Schiffelers S., Wallrath J. *et al.* The MOSAIC porcine bioprosthesis: role of age on clinical performance in aortic position. J Thorac Cardiovasc Surg 2011;141:1140-1448

³ Riess FC., Cramer E., Hansen L., Schiffelers S., Wahl G., Wallrath J. *et al.* Clinical results of the MEDTRONIC MOSAIC porcine bioprosthesis up to 13 years. Eur J of Cardiothorac Sur. 2010; 37(1): 145-153

⁴ Riess FC., Bader R., Cramer E., Hansen L., Kleijnen B., Wahl G. *et al.* Hemodynamic performance of the MEDTRONIC MOSAIC porcine bioprosthesis up to ten years. Ann Thorac Surg 2007;83:1310-1318

⁵ Celiento M., Ravenni G., Milano A., Pratali S., Sciotti G., Nardi C. *et al.* Aortic valve replacement with the MEDTRONIC MOSAIC bioprosthesis : a 1-year follow-up. Ann Thorac Surg 2012 ; 93 : 510-515

⁶ Celiento M., Blasi S., de Martino A., Pratali S., Milanao A., Bortolotti U. The MOSAIC mitral valve bioprosthesis : a long-term clinical and hemodynamic follow-up. Tex Heart Inst J 2016; 43 (1):13-19

L'étude Jamieson *et al* est prospective multicentrique (3 centres au Canada, 1 centre en Allemagne, 1 centre en Nouvelle-Zélande et 1 centre en Australie). L'étude est subdivisée en deux phases : l'étude IDE (*Investigational Device Exemption*) menée de 1994 à 2002 dans 17 centres, et une étude de suivi sponsorisée par l'industriel débutée en 2004 dans 6 des 17 centres. L'objectif était de rapporter les résultats à long terme de la valve MOSAIC suite au remplacement de la valve aortique ou de la valve mitrale.

Entre 1994 et 2000, 1029 patients ont été inclus dans 6 centres (797 patients ont eu un remplacement valvulaire aortique et 232 un remplacement valvulaire mitral). Le suivi moyen était de $7,5 \pm 3,9$ ans pour les patients ayant eu un remplacement valvulaire aortique et de $7,3 \pm 3,9$ ans pour les patients ayant eu un remplacement valvulaire mitral. Le taux de suivi était de 90,3% pour les remplacements valvulaires aortiques et de 92,7% pour les remplacements valvulaires mitraux.

Les caractéristiques des patients sont rapportées dans le tableau suivant :

Position	Aortique	Mitrale
N	797	232
Age, ans	69 [28 - 88]	67 [17 - 84]
Patients $\geq X$ ans (n)	710 (X=60)	126 (X=70)
Pontage aorto-coronarien concomitant (%)	45,4%	43,5%

Les principaux résultats sont décrits dans le tableau suivant :

	Aortique (n=797)	Mitrale (n=232)
Décès précoces :	2,8%	3,0%
Survie globale :		
- à 10 ans (%)	62,5 $\pm$ 2,3	58,6 $\pm$ 4,5
- à 12 ans (%)	55,8 $\pm$ 3,7	43,9 $\pm$ 7,4
Réintervention (n)	67	18
Causes de réintervention		
Thrombose	4	2
Endocardite	20	3
Fuite paravalvulaire	8	4
Dysfonction non structurelle	4	-
Détérioration structurelle valvulaire	28	9
Incidental replacement	3	-
Survie sans décès en lien avec la valve à 12ans	87,1 $\pm$ 3,1	82,5 $\pm$ 7,7
Survie sans réintervention liée à la détérioration structurelle de la valve (méthode actuarielle) :		
- à 5 ans (%)	100	99,5 $\pm$ 0,6
- à 10 ans (%)	95,4 $\pm$ 1,2	94,8 $\pm$ 2,6
- à 12 ans (%)	91,0 $\pm$ 2,7	91,8 $\pm$ 5,9

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Des données de matériovigilance détaillées pour le marché européen ont été fournies par le demandeur pour les valves MOSAIC (modèle 310) :

Modèle	Type d'EI	2012	2013	2014	2015	2016	2017*	Total
310	Régurgitation centrale	0	1	0	2	1	0	4
	Fuite paravalvulaire	0	0	0	1	0	0	1
Total		0	1	0	3	1	0	5

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

Modèle	2012	2013	2014	2015	2016	2017*	Total
305	24	19	20	38	44	81	226
305U	33	35	30	44	68	79	289
310	19	16	34	38	62	48	217
Total	76	70	84	120	174	208	732

*en cours

Au total, 3 études spécifiques en position mitrale sont disponibles et une est retenue. Cette étude répond 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 MOSAIC 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 MOSAIC 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 $22\% \pm 3^7$. 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 pronostic⁷.

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. ÉPIDÉMIOLOGIE 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 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 américaine⁸.

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 considération⁷.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Dans le traitement des valvulopathies mitrales, la bioprothèse MOSAIC 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 MOSAIC 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.

⁷ 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.

⁸ 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 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

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 prothèse⁹. **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 environ 2750 patients par an.

⁹ 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]