

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

AVIS DE LA CNEDiMTS
19 novembre 2019

Faisant suite à l'examen du 08/10/2019, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 22/10/2019.

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 19 novembre 2019. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 19 novembre 2019.

CONCLUSIONS**MITRACLIP XTR, clip de réparation mitrale bord à bord**

Demandeur : ABBOTT MEDICAL France SAS (France)

Fabricant : ABBOTT Laboratories (Etats-Unis)

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

**Indications
retenues :**

Patients avec une insuffisance mitrale secondaire de grade 3+/4+ symptomatique malgré une prise en charge médicale optimale et remplissant les critères suivants :

- non éligibles à la chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire,
- ayant eu une hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans les 12 mois précédant l'intervention,
- ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche comprise entre 20 et 50%,
- et une surface de l'orifice régurgitant $> 0,3 \text{ cm}^2$ et un volume télédiastolique indexé du ventricule gauche $\leq 96 \text{ mL/m}^2$.

Les patients ayant un ventricule gauche fortement dilaté (défini par un volume télédiastolique indexé du ventricule gauche $> 96 \text{ mL/m}^2$) et une insuffisance mitrale modérée ou moindre, démontré par un orifice régurgitant de la valve mitrale $\leq 0,3 \text{ cm}^2$, ne sont pas éligibles à la technique (non indication).

Les critères cliniques et échocardiographiques doivent être validés par une équipe multidisciplinaire *ad hoc*.

Les patients ayant une espérance de vie inférieure à 1 an compte tenu de comorbidités extracardiaques ne sont pas éligibles à la technique (non indication).

Service Attendu (SA) :	<u>Dans les indications retenues :</u> Suffisant, en raison de : - l'intérêt thérapeutique du clip de réparation mitrale bord à bord pour le traitement de l'insuffisance mitrale sévère, symptomatique, d'origine dégénérative, - l'intérêt de santé publique attendu compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie. Pour le traitement des patients avec une insuffisance mitrale secondaire de grade 3+/4+ symptomatiques malgré une prise en charge médicale optimale et : - non éligibles à la chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire, - ayant eu une hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans les 12 mois précédant l'intervention, - avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche comprise entre 20 et 50%, - <u>une surface de l'orifice régurgitant $\leq 0,3 \text{ cm}^2$ et un volume télédiastolique indexé du ventricule gauche $\leq 96 \text{ mL/m}^2$,</u> - <u>ou une surface de l'orifice régurgitant $> 0,3 \text{ cm}^2$ et un volume télédiastolique indexé du ventricule gauche $> 96 \text{ mL/m}^2$:</u> Insuffisant.
Comparateur retenu :	Traitement médical optimal seul.
Amélioration du SA :	ASA de niveau III.
Type d'inscription :	Nom de marque.
Durée d'inscription :	Jusqu'à la date de fin de prise en charge de MITRACLIP XTR (15/12/2021).
Données analysées :	Aucune étude spécifique n'est disponible pour le dispositif MITRACLIP XTR. Les données retenues sont spécifiques de la première génération, MITRACLIP. Ont été analysées : - Deux études prospectives, multicentriques, contrôlées, randomisées de supériorité visant à montrer l'intérêt de MITRACLIP en sus du traitement médical optimal : • COAPT, dont le critère de jugement principal d'efficacité était le taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque à 24 mois de suivi chez 614 patients randomisés ; • MITRA-FR, dont le critère de jugement principal d'efficacité était un taux composite de décès toutes causes et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque non programmée à 12 mois de suivi chez 307 patients randomisés. - Une revue de la littérature associée à une méta-analyse ayant pris en compte 6 études non randomisées portant sur un total de 2 121 patients dont 93% avec une insuffisance mitrale secondaire. La durée médiane de suivi était de 400 jours et la méta-analyse visait à démontrer l'intérêt de MITRACLIP en sus du traitement médical optimal sur le taux de décès toutes causes et le taux de réhospitalisation. - Une recommandation de pratique clinique européenne portant sur la prise en charge de valvulopathies. - Une conférence de consensus européenne sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque.

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 modalités de prescription et d'utilisation doivent être conformes à l'arrêté du 6 octobre 2016 limitant la pratique de l'acte de « rétrécissement de l'orifice atrioventriculaire gauche par dispositif par voie veineuse transcutanée et voie transseptale avec guidage par échographie-doppler par voie transœsophagienne » à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de santé publique [lien].
Etudes complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune demande de mise en place d'étude post-inscription complémentaire. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations et notamment les résultats des études : - MITRAGISTER, quelle que soit l'étiologie de l'insuffisance mitrale, selon les modalités de l'avis de la Commission du 24 mars 2015 portant sur MITRACLIP [lien]. Il s'agit de la transmission des résultats d'un registre réalisé avec la participation des professionnels de santé concernés visant à documenter <i>a minima</i> chez tous les patients implantés en France : les décès, les réinterventions pour cause de dysfonction valvulaire mitrale, les fuites mitrales de stade 3+/4+ et l'évolution de l'insuffisance cardiaque. Le suivi des patients doit être réalisé à 1 mois de suivi, 1 an puis une fois par an pendant 2 ans. Les caractéristiques des patients à l'inclusion doivent être renseignées (type et gravité de l'insuffisance mitrale, classification NYHA, comorbidités...). - RESHAPE-HF2. Ces données seront également demandées lors de la demande d'inscription de modèle de génération ultérieure au système MITRACLIP XTR.
Population cible :	La population cible ne peut être estimée avec précision. Sur avis d'experts, dans l'insuffisance mitrale secondaire retenue dans l'indication, la population cible du clip de réparation mitrale bord à bord MITRACLIP XTR serait de comprise entre 1 000 et 2 500 patients par an.

Avis 2 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de modification des conditions 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) : demande d'ajout d'une indication (prise en charge de l'insuffisance mitrale secondaire symptomatique, de grade 3+/4+ malgré une prise en charge médicale optimale).

01.1. MODELES ET REFERENCES

Le kit complet est disponible sous la référence MSK0602-XTR avec :

- système de pose du clip : CDS0602-XTR ;
- cathéter guide orientable : SGC0302.

Les accessoires sont disponibles sous les références :

- stabilisateur : SZR01ST ;
- support élévateur : LFT01ST ;
- plateau de soutien : PLT01ST.

01.2. CONDITIONNEMENT

Les éléments implantables du système MITRACLIP XTR sont fournis de façon unitaire et stérile dans des sachets scellés.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

Les indications revendiquées sont les suivantes :

« Patients avec insuffisance mitrale secondaire modérément sévère (3+) à sévère (4+), symptomatique malgré une prise en charge médicale optimale selon les recommandations, telle que déterminée par l'équipe multidisciplinaire (heart team) expérimentée dans l'évaluation et le traitement de l'insuffisance cardiaque et de pathologie valvulaire mitrale, et non éligible à une intervention chirurgicale, avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche comprise entre 20 et 50%, et répondant aux critères anatomiques et échocardiographiques d'éligibilité (orifice régurgitant de la valve mitrale $> 30 \text{ mm}^2$; si l'orifice régurgitant de la valve mitrale $\leq 30 \text{ mm}^2$, le volume télédiastolique indexé du ventricule gauche devra être $\leq 96 \text{ mL/m}^2$) afin de réduire le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de mortalité toutes causes. Tous ces critères doivent être validés par une équipe multidisciplinaire (heart team).

Les patients ayant un ventricule gauche fortement dilaté (défini par un volume télédiastolique indexé du ventricule gauche $> 96 \text{ mL/m}^2$) et une insuffisance mitrale modérée ou moindre, démontré par un orifice régurgitant de la valve mitrale $\leq 30 \text{ mm}^2$, ne sont pas éligibles à MITRACLIP. »

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est l'absence d'alternative.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Le dispositif MITRACLIP de première génération a été évalué pour la première fois par la Commission en 2015. La Commission avait octroyé une amélioration du service attendu de niveau II (importante) par rapport à l'absence d'alternative dans l'indication de l'insuffisance mitrale sévère, d'origine dégénérative, symptomatique malgré une prise en charge optimale,

non éligible à la chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire. Par contre la Commission avait octroyé un service attendu insuffisant dans les indications suivantes :

- traitement de l'insuffisance mitrale dégénérative de grade 3+/4+ chez des patients à haut risque chirurgical ;
- traitement de l'insuffisance mitrale mixte de grade 3+/4+ chez les patients à haut risque chirurgical ou non éligibles à la chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire ;
- traitement de l'insuffisance mitrale fonctionnelle de grade 3+/4+ chez les patients à haut risque chirurgical ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche > 40% et n'ayant pas été hospitalisés pour insuffisance cardiaque dans les 12 mois précédents.

La prise en charge par l'Assurance Maladie de MITRACLIP, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté¹ du 07/12/2016 (Journal officiel du 09/12/2016).

Par ailleurs, la Commission avait octroyé un service attendu suffisant et une ASA de niveau V (absence) à :

- MITRACLIP NT par rapport à MITRACLIP, considérant qu'il s'agissait d'une évolution technique incrémentale (modification de l'alliage du grip, du système de libération et de largage). Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté² du 28/06/2017 (Journal officiel du 30/06/2017).
- MITRACLIP NTR et MITRACLIP XTR par rapport à MITRACLIP et MITRACLIP NT, considérant qu'il s'agissait d'évolutions techniques incrémentales (reprises dans le paragraphe *infra* 03.2 Description). Leur prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté³ du 20/11/2018 (Journal officiel du 23/11/2018).

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III, notification par le BSI Netherlands (n°2797), Pays-Bas.

03.2. DESCRIPTION

Le système MITRACLIP XTR est composé d'un cathéter guide orientable avec un dilatateur et d'un système de mise en place associant le clip, un manchon orientable et un cathéter de largage. Le clip MITRACLIP XTR est disponible en une taille. La dimension de chaque bras du clip est de 2,5 mm.

Le clip MITRACLIP XTR est composé d'un alliage de nickel-titane et possède deux branches. L'ensemble du clip est recouvert de tissu polyester. Les branches du clip peuvent être ajustées dans toutes les positions et le clip ouvert et fermé puis verrouillé et déverrouillé de façon répétée.

¹ Arrêté du 07/12/2016 portant inscription du système de clip percutané pour valve mitrale MITRACLIP de la société ABBOTT France SAS au titre III de la liste des produits et prestations remboursables 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 09/12/2016. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 22/10/2019]

² Arrêté du 28/06/2017 portant inscription du système de clip percutané pour valve mitrale MITRACLIP NT de la société ABBOTT France SAS au titre III de la liste des produits et prestations remboursables 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 30/06/2017. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 22/10/2019]

³ Arrêté du 20/11/2018 portant inscription des systèmes de clip percutané pour valve mitrale MITRACLIP NTR et MITRACLIP XTR de la société ABBOTT France SAS au titre III de la liste des produits et prestations remboursables 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 23/11/2018. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 22/10/2019]

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Le dispositif MITRACLIP XTR assure la préhension et la coaptation des valvules de la valve mitrale afin d'obtenir un rapprochement fixe des valvules tout au long du cycle cardiaque. L'objectif est de diminuer les fuites mitrales.

Cette technique est une reproduction percutanée de la technique d'Alfieri qui visait à suturer bord à bord les feuillets valvulaires de la valve mitrale pour former un double orifice afin de réduire l'importance de la régurgitation.

03.4. ACTE ASSOCIE

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 60, octobre 2019), l'acte associé à la pose d'un clip de réparation mitrale bord à bord est référencé sous le chapitre « Actes thérapeutique sur les valves cardiaques » :

DBBF198 : Rétrécissement de l'orifice atrioventriculaire gauche par dispositif par voie veineuse transcutanée et voie transseptale avec guidage par échographie-doppler par voie transœsophagienne.

Sa prise en charge est assurée dans l'indication suivante : patients avec insuffisance mitrale sévère d'origine dégénérative symptomatique malgré une prise en charge médicale optimale, non éligible à la chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire et répondant aux critères échographiques d'éligibilité ; tous ces critères doivent être validés par une équipe multidisciplinaire incluant le chirurgien cardiaque, notamment la contre-indication chirurgicale.

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 DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 24/03/2015 [\[lien\]](#) sur MITRACLIP, la Commission s'est prononcée pour un service attendu :

- suffisant, avec une ASA de niveau II par rapport à l'absence d'alternative dans l'indication de l'insuffisance mitrale sévère, d'origine dégénérative, symptomatique malgré une prise en charge optimale, non éligible à la chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire
- service insuffisant pour les autres indications relatives à la prise en charge de :
 - l'insuffisance mitrale dégénérative de grade 3+/4+ chez des patients à haut risque chirurgical de remplacement ou de réparation valvulaire mitrale ;
 - l'insuffisance mitrale fonctionnelle ou mixte de grade 3+/4+ chez des patients à haut risque ou contre-indiqués à la chirurgie de remplacement ou de réparation valvulaire mitrale.

L'évaluation de la Commission était basée sur les éléments suivants :

- Dix études observationnelles, prospectives, non comparatives documentant la faisabilité d'implantation du dispositif MITRACLIP et les résultats d'efficacité et de sécurité à court et moyen terme chez des patients à haut risque chirurgical ou non éligibles à un geste chirurgical correcteur ayant une insuffisance mitrale de stade 3+/4+ d'origine dégénérative ou fonctionnelle.

- Quatre recommandations de pratique clinique (deux recommandations sur la prise en charge des valvulopathies et deux recommandations sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque).
- Cinq évaluations des technologies de santé destinées à appuyer la commercialisation ou le remboursement de MitracLIP dans des pays étrangers.

Concernant les dispositifs MitracLIP NT, MitracLIP NTR et MitracLIP XTR, la Commission a rendu ses avis favorables au regard de l'équivalence technique des produits par rapport à la version initiale MitracLIP. Aucune donnée clinique spécifique à MitracLIP NT, MitracLIP NTR ou MitracLIP XTR n'était disponible.

04.1.1.2. DONNEES NON SPECIFIQUES

Les données cliniques disponibles sont spécifiques à l'implant MitracLIP de première génération. Considérant que les modifications techniques entre MitracLIP et les générations faisant l'objet de la demande sont de nature incrémentale, l'extrapolation des résultats des données disponibles spécifiques à MitracLIP au bénéfice de MitracLIP XTR est acceptable.

Dans les indications revendiquées, au niveau européen, une recommandation de pratique clinique sur la prise en charge des valvulopathies et une conférence de consensus ont été identifiées. A noter que la recommandation sur la prise en charge des valvulopathies est antérieure à la publication des résultats des deux études pivot COAPT et MITRA-FR. Les conclusions sont reprises en suivant :

Conférence de consensus européenne sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, 2019 ⁴ .	Recommandations européennes sur la prise en charge des valvulopathies, 2017 ⁵ .
Orienter les patients atteints d'insuffisance cardiaque et d'insuffisance mitrale secondaire vers une équipe multidisciplinaire spécialiste de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque est recommandé. L'utilisation du dispositif MitracLIP peut être envisagée pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite et qui remplissent les critères d'inclusion de l'étude COAPT. [consensus d'experts, absence de gradation de ces recommandations]	Dans le cadre de la prise en charge de patients avec une insuffisance mitrale secondaire sévère, une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30% et restant symptomatique malgré un traitement médical optimal (resynchronisation incluse) et qui ne sont pas candidats pour une revascularisation, la « heart team » peut considérer la réparation mitrale percutanée bord-à-bord ou la chirurgie valvulaire après une évaluation attentive des caractéristiques des patients et de la discussion de la mise en place d'un dispositif d'assistance circulatoire ou d'une greffe. Recommandation de grade IIb-C

Les recommandations américaines en vigueur sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque ou des valvulopathies ne positionnent pas le dispositif MitracLIP dans la stratégie thérapeutique^{6,7}.

Par ailleurs, le demandeur a fourni :

- deux études contrôlées randomisées qui ont été retenues : l'étude outre-atlantique COAPT et l'étude française MITRA-FR.

⁴ Seferovic P, Ponikowski P, Anker S, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland J, *et al.* Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association on the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2019 [disponible en ligne].

⁵ Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, *et al.* 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: the task force for 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. 2017;38,2739-2791.

⁶ Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, *et al.* 2017 ACC/AHA/HFSA Focused update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure : a report of the American College of Cardiology / American Heart Association task force on clinical practice guidelines and Heart Failure society of America. Circulation 2017;136(6):e137-e161.

⁷ Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, *et al.* 2017 AHA/ACC Focused update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association task force on clinical practice guidelines. J Am Coll Cardiol. 2017;70(2):252-289.

- Au regard des résultats de ces deux études, des études *post hoc* sur des sous-groupes d'intérêts ont été fournies. Compte tenu de leur caractère purement exploratoire, elles n'ont pas été retenues.
- Des avis d'auteurs et éditoriaux comparant les dessins et les résultats des deux études précédemment citées^{8, 9, 10}. Conformément au guide fabricant, ces données ne correspondant pas aux attentes de la Commission, elles n'ont pas été retenues.
- Trois revues systématiques de la littérature ont été fournies. Parmi elles, 2 n'ont pas été retenues car elles ont inclus des patients hétérogènes (patients avec insuffisance mitrale primaire et secondaire) et qu'elles ne permettaient pas, par étiologie, d'évaluer l'intérêt de MITRACLIP en sus d'un traitement médical optimal^{11,12}. Seule la méta-analyse de Giannini a été retenue et est décrite en suivant.
- Un état des lieux du registre français MITRAGISTER réalisé sous l'égide de la Société Française de Cardiologie.

COAPT (voir résultats détaillés dans le résumé tabulé annexe II)

Objectif :

Evaluer la sécurité et l'efficacité de la réparation mitrale par voie transcathéter avec le dispositif MITRACLIP chez des patients ayant insuffisance cardiaque, une régurgitation mitrale secondaire et restant symptomatiques malgré une prise en charge médicale optimale. Etude de supériorité, prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert.

Méthode :

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert visant à montrer la supériorité de MITRACLIP (de première génération) associé au traitement médical optimal *versus* le traitement médical optimal seul chez des patients ayant :

- une insuffisance mitrale secondaire symptomatique de grade 3+ ou 4+ (évaluée par un CORELAB indépendant) ;
- un traitement médical optimal pour la prise en charge des coronaropathies, des dysfonctions ventriculaires gauche, de la régurgitation mitrale et de l'insuffisance cardiaque ;
- une classe fonctionnelle NYHA de II à IV ambulatoire ;
- au moins une hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans les 12 mois précédant la sélection et/ou un taux de BNP corrigé ≥ 300 pg/mL ou un taux de NT-proBNP corrigé $\geq 1\,500$ pg/mL ;
- une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) comprise entre 20 et 50% dans les 90 jours précédant l'inclusion du patient.

La sélection des patients était validée par une équipe multidisciplinaire.

Les critères de jugement principaux étaient les suivants :

- Critère composite de sécurité évalué à 12 mois associant : l'attachement d'un seul feuillet, l'embolisation du dispositif, une endocardite nécessitant une chirurgie, une sténose mitrale nécessitant une chirurgie (échocardiographie évaluée par le CORELAB), l'implantation d'une assistance circulatoire mécanique, une transplantation cardiaque et toute complication liée au dispositif nécessitant une chirurgie cardiovasculaire (critère comparé par rapport à un objectif de performance cliniquement argumenté).

⁸ Nishimura RA, Bonow RO. Percutaneous repair of secondary mitral regurgitation – tale of two trials. N Engl J Med. 2018;379(24):2374-2475.

⁹ Grayburn PA, Sannino A, Packer M. Proportionate and disproportionate functional mitral regurgitation: a new conceptual framework that reconciles the results of the MITRA-FR and COAPT trials. JACC Cardiovasc Imaging. 2019;12(2):353-362.

¹⁰ Praz F, Grasso C, Taramasso M, Baumbach A, Piazza N, Tamburino, *et al.* Mitral regurgitation in heart failure: time for a rethink. Eur Heart J. 2019. doi:10.1093/eurheartj/ehz222.

¹¹ Chiarito M, Pagnesi M, Martino EA, Pighi M, Scotti A, Biondi-Zoccai G, *et al.* Outcome after percutaneous edge-to-edge mitral repair for functional and degenerative mitral regurgitation : a systematic review and meta-analysis. Heart. 2018;104(4):316-312.

¹² Takagi H, Ando T, Umemoto T, ALICE (All-literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. A review of comparative studies of Mitraclip versus surgical repair for mitral regurgitation. Int J cardiol. 2017;228:289-294.

- Critère d'efficacité visant à évaluer à 24 mois les hospitalisations récurrentes pour insuffisance cardiaque.

Sur ces critères, il était également prévu au protocole de réaliser des analyses en sous-groupes :

- par genre (féminin vs masculin),
- par étiologie de la cardiomyopathie (ischémique vs non ischémique),
- par la fraction d'éjection ventriculaire gauche ($> 40\%$ vs $\leq 40\%$) ;
- par risque chirurgical.

Par ailleurs, le protocole prévoyait d'analyser les critères de jugement secondaires selon la méthode séquentielle hiérarchique avec l'ordre suivant :

- Proportion de patients avec une insuffisance mitrale de grade $\leq 2+$ à 12 mois de suivi (évalué en supériorité).
- Mortalité toutes causes à 12 mois de suivi (évalué en non infériorité, borne de non infériorité = 1,5 sur le risque relatif).
- Critère composite hiérarchique associant les décès toutes causes et les hospitalisations récurrentes pour insuffisance cardiaque (évalué en supériorité). Critère évalué lorsque le dernier patient a terminé le suivi à 12 mois.
- Evolution de la qualité de vie des patients à 12 mois par rapport à l'état basal évalué selon le questionnaire KCCQ (évalué en supériorité).
- Evolution du test de marche de 6 minutes à 12 mois par rapport à l'état basal (évalué en supériorité).
- Hospitalisations toutes causes (évalué en supériorité). Critère évalué lorsque le dernier patient a terminé le suivi à 12 mois.
- Proportion de patients vivants avec une classe fonctionnelle NYHA I/II à 12 mois de suivi (évalué en supériorité).
- Evolution du volume du ventricule gauche en fin de diastole à 12 mois de suivi par rapport à l'état basal (évalué en supériorité).
- Décès toutes causes à 24 mois de suivi (évalué en supériorité).
- Survie sans décès, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde ou de chirurgie cardiovasculaire en lien avec MITRACLIP à 30 jours de suivi (évalué par rapport à un objectif de performance documenté *a priori*).

Le calcul du nombre de sujets nécessaires prévoyait l'inclusion d'au moins 305 patients par bras.

Résultats :

Au total, 1576 patients ont été enrôlés et 614 randomisés. Parmi eux, 302 l'ont été dans le groupe MITRACLIP associé au traitement médical optimal et 312 dans le groupe traitement médical optimal seul.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables dans les deux groupes de traitement. Cependant, concernant la prise en charge médicamenteuse à l'inclusion, significativement plus de patients dans le groupe MITRACLIP étaient traités avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine ou de la néprilysine.

Les données procédurales mettent en évidence une tentative de procédure chez 293 patients. Au moins un clip a été implanté chez 287 patients (soit 95% des patients). Parmi les 293 patients chez qui la procédure a été tentée, 2% (n=6) n'ont eu aucun clip implanté, 36,2% (n=106) ont bénéficié de l'implantation d'un clip, 53,6% (n=157) de deux clips, 8,2% (n=24) de trois clips ou plus.

Les résultats relatifs aux critères de jugement principaux sont repris en suivant :

	MITRACLIP + ttt médical optimal (n=302)	Ttt médical optimal (n=312)	HR IC _{95%}	p
Tolérance (survie sans complication liée à MITRACLIP à 12 mois)*	96,6% Limite inférieure de l'IC _{95%} = 94,8%			<0,001 (vs objectif 88%)
Efficacité (hospitalisation pour insuffisance cardiaque à 24 mois) – taux annualisé patient-année	35,8%	67,9%	0,53 [0,40 ; 0,70]	<0,001

Les analyses en sous-groupes prévues au protocole n'ont mis en évidence aucune différence significative sur des critères de tolérance et d'efficacité.

Les résultats relatifs aux critères de jugement secondaires selon la méthode séquentielle hiérarchique prévue au protocole sont repris en suivant :

	MITRACLIP + ttt médical optimal (n=302)	Ttt médical optimal (n=312)	HR IC _{95%}	p
Grade IM ≤ 2+ à 12 mois	94,8%	46,9%		<0,001
Décès toutes causes à 12 mois (estimation selon la méthode de Kaplan-Meier)*	19,1%	23,2%	0,81 [0,57 ; 1,15]	<0,001 (non infériorité)
Décès ou hospitalisations pour IC jusqu' 24 mois				<0,001
Evolution de la QoL entre l'état basal et 12 mois (points)	12,5 ± 1,8	-3,6 ± 1,9	16,1 [11,0-21,2]	<0,001
Evolution du test de marche de 6 minutes entre l'état basal et 12 mois (m)	-2,2 ± 9,1	-60,2 ± 9,0	57,9 [32,7 ; 83,1]	<0,001
Hospitalisation à 24 mois quelle que soit la cause (taux annualisé)	106,2	146,4	0,76 [0,60 ; 0,96]	0,02
Classe NYHA I/II à 12 mois	72,2%	49,6%		<0,001
Evolution du volume du ventricule gauche en fin de diastole à entre l'état basal et 12 mois (mL)	-3,7 ± 5,1	17,1 ± 5,1	-20,8 [-34,9 ; -6,6]	0,004
Décès toutes causes à 24 mois (estimation selon la méthode de Kaplan-Meier)	29,1%	46,1%	0,62 [0,46 ; 0,82]	<0,001
Survie sans décès, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde ou de chirurgie cardiovasculaire en lien avec MITRACLIP à 30 jours de suivi	96,9% Limite inférieure de l'IC _{95%} = 94,7%			<0,001 (vs objectif 80%)

* il est précisé dans le rapport d'étude que les résultats sont similaires dans la population per protocole (résultats chiffrés non disponibles)

Par ailleurs, il est constaté une amélioration de l'état fonctionnel et de l'insuffisance mitrale des patients à 1 an et 2 ans de suivi dans le groupe MITRACLIP associé au traitement médical optimal *versus* le traitement médical optimal seul.

En ce qui concerne le traitement médicamenteux au cours du suivi, il est constaté une meilleure prise en charge dans le groupe MITRACLIP associé au traitement médical optimal *versus* le groupe bénéficiant du traitement médical optimal seul.

Commentaires :

Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée de supériorité dont la méthodologie permet d'évaluer de nombreux critères cliniques. Il était prévu au protocole l'évaluation de la

supériorité du groupe traité par rapport au groupe contrôle sur le critère de jugement principal d'efficacité et de nombreux critères de jugement secondaires. La différence attendue entre les deux groupes de traitement est cliniquement argumentée sur le critère de jugement principal d'efficacité. En outre, les patients inclus sont très sélectionnés avec une insuffisance mitrale marquée. Il est noté un déséquilibre significatif des traitements médicamenteux de l'insuffisance cardiaque à l'inclusion et durant le suivi dans les deux groupes de traitement avec des patients mieux pris en charge dans le groupe MITRACLIP associé au traitement médical optimal.

MITRA-FR (voir résultats détaillés dans le résumé tabulé annexe II)

Objectif :

Mettre en évidence l'efficacité de MITRACLIP par rapport à la stratégie conventionnelle chez des patients avec insuffisance mitrale secondaire en termes de réduction du pourcentage de décès toutes causes ou d'hospitalisations non programmées pour insuffisance cardiaque à 12 mois.

Méthode :

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert visant à montrer la supériorité de MITRACLIP (de première génération) associé au traitement médical optimal *versus* le traitement médical optimal seul chez des patients ayant :

- une insuffisance mitrale sévère secondaire (Carpentier type III restrictif) caractérisée par un volume de régurgitation > 30 mL/batt et une surface de l'orifice régurgitant > 20 mm² ;
- une classe fonctionnelle NYHA de II à IV ;
- une fraction d'éjection ventriculaire gauche comprise entre 15 et 40% ;
- au moins une hospitalisation pour insuffisance cardiaque pendant les 12 mois précédant l'inclusion ;
- un traitement médical optimisé.

La sélection des patients était validée par une équipe multidisciplinaire.

Le critère de jugement principal était l'évaluation du pourcentage de décès toutes causes ou d'hospitalisations non programmées pour insuffisance cardiaque à 12 mois de suivi.

Les critères de jugement secondaires étaient l'évaluation de :

- la survie globale à 30 jours, 6 mois, 12 mois et 24 mois ;
- la survie spécifique d'origine cardiovasculaire à 30 jours, 6 mois, 12 mois et 24 mois ;
- la survie sans événement cardiovasculaire majeur à 30 jours, 6 mois, 12 mois et 24 mois ;
- la tolérance de MITRACLIP à 30 jours, 6 mois et 12 mois ;
- la qualité de vie à 6 et 12 mois (questionnaire EQ-5D) ;
- l'évaluation fonctionnelle à 12 mois ;
- les paramètres échocardiographiques à 6 et 12 mois ;
- les paramètres biologiques à 6 et 12 mois ;
- la procédure MITRACLIP ;
- médico-économique sur l'efficacité et les coûts à 12 mois.

Le calcul du nombre de sujets nécessaires prévoyait l'inclusion d'au moins 144 patients par bras.

Résultats :

Au total, 452 patients ont été enrôlés et 307 randomisés. Parmi eux, 152 l'ont été dans le groupe MITRACLIP associé au traitement médical optimal et 155 dans le groupe traitement médical optimal seul.

A l'inclusion, les caractéristiques des patients et les traitements médicaux pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque étaient comparables dans les deux groupes de traitement.

Les données procédurales mettent en évidence une tentative de procédure chez 144 patients et un succès technique pour 138 patients (soit 95,8%). Parmi ces 138 patients, 45,7% (n=63) ont bénéficié de l'implantation d'un clip, 44,9% (n=62) de deux clips et 9,4% (n=13) de trois clips ou plus.

Les résultats relatifs au critère de jugement principal sont repris en suivant :

	MITRACLIP + ttt médical optimal (n=152)	Ttt médical optimal (n=152)
Critère de jugement composite associant les décès toutes causes ou les hospitalisations non programmées pour insuffisance cardiaque à 12 mois de suivi	54,6% (83)	51,3% (78)
	HR 1,16 IC _{95%} [0,73-1,84] p NS	

Les résultats relatifs aux principaux critères de jugement secondaires sont repris en suivant :

- complications procédurales durant l'implantation du dispositif MITRACLIP (14,6%, n=21/144) :

	MITRACLIP + ttt médical optimal (n=152)
Echec de l'implantation du dispositif	4,2% (6/144)
Hémorragie nécessitant une transfusion ou complication vasculaire nécessitant une procédure chirurgicale complémentaire	3,5% (5/144)
Lésion du septum auriculaire ou défaut septal	2,8% (4/144)
Choc cardiogénique nécessitant la mise en place d'un traitement inotrope par voie intraveineuse	2,8% (4/144)
Embolie (incluant les embolies gazeuses et les accidents vasculaires cérébraux)	1,4% (2/144)
Tamponnade	1,4% (2/144)
Conversion chirurgicale en urgence	0

- complications à 12 mois de suivi :

	MITRACLIP + ttt médical optimal (n=152)	Ttt médical optimal (n=152)
Décès toutes causes	24,3% (37)	22,4% (34)
Décès cardiovasculaires	21,7% (33)	20,4% (31)
Hospitalisations non programmées pour insuffisance cardiaque	48,7% (74)	47,4% (72)
Transplantation cardiaque ou assistance circulatoire mécanique	3,9% (6)	5,9% (9)
Accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique*	4,6% (7)	0,7% (1)
Infarctus du myocarde	0	1,3% (2)
Événements cardiovasculaires majeurs**	56,6% (86)	51,3% (78)
Mise en place d'une dialyse	3,3% (5)	0,7% (1)
Hémorragie sévère (BARC ≥ 2)	7,2% (11)	3,9% (6)
Infection	18,4% (28)	17,8% (27)

* un événement hémorragique dans le groupe interventionnel, tous les autres événements étant ischémiques

** comprenant les décès, les accidents vasculaires cérébraux, les infarctus du myocarde ou les hospitalisations non programmées pour insuffisance cardiaques

Par ailleurs, aucune différence significative n'a été recensée entre les deux groupes de traitement en termes d'évolution du statut fonctionnel des patients ou d'amélioration de la qualité de vie à 12 mois de suivi.

A 2 ans de suivi, les résultats d'efficacité sont maintenus avec l'absence d'apport du dispositif MITRACLIP en sus du traitement médical optimal en termes de décès toutes causes et de taux d'hospitalisations non programmées pour insuffisance cardiaque :

24 mois	MITRACLIP + ttt médical optimal (n=152)	Ttt médical optimal (n=152)
Décès toutes causes ou hospitalisations non programmées pour insuffisance cardiaque	63,8% (97)	67,1% (102)
	HR 1,01 IC _{95%} [0,77-1,34]	
Décès toutes causes	34,9% (53)	34,2% (52)
	HR 1,02 IC _{95%} [0,70-1,50]	
Hospitalisations non programmées pour insuffisance cardiaque	55,9% (85)	61,8% (94)
	HR 0,97 IC _{95%} [0,72-1,30]	

Commentaires :

Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée dont les résultats ne montrent pas l'apport du dispositif MITRACLIP en sus d'un traitement médical optimal à 1 an de suivi sur un critère associant les décès toutes causes et les hospitalisations non programmées pour insuffisance cardiaque. Ces résultats sont maintenus jusqu'à 2 ans de suivi. Cette étude reflète la pratique française et il est noté la possibilité d'adaptation du traitement médical optimal durant toute la durée de l'étude. Néanmoins, en ce qui concerne les données échocardiographiques, le test de marche de 6 minutes, la qualité de vie, le statut fonctionnel des patients, la quantification des paramètres biologiques et de la régurgitation mitrale, leur interprétation doit être réalisée avec prudence compte tenu du grand nombre de données manquantes. Ces dernières données sont intéressantes à titre exploratoire seulement.

Méta-analyse de Giannini et al.¹³

Objectif :

Evaluer le bénéfice en termes de survie de MITRACLIP associé au traitement médical optimal versus le traitement optimal seul chez des patients ayant une insuffisance mitrale fonctionnelle.

Méthode :

Il s'agit d'une revue systématique de la littérature associée à une méta-analyse. Cette méta-analyse a inclus 6 études non randomisées soit 833 patients avec MITRACLIP et 1 288 patients avec le traitement médical seul avec 93% des patients inclus avec une insuffisance mitrale fonctionnelle dont 67% d'origine ischémique.

Résultats :

Les principaux résultats à une durée de suivi médiane de 400 jours sont repris dans le tableau suivant :

Critère	Odds Ratio IC _{95%}	Nombre d'études	Hétérogénéité (I ²)
Décès toutes causes	0,79 [0,68 ; 0,92]	6	96%
Ré hospitalisation	0,73 [0,59 ; 0,91]	3	89%

Commentaires :

Toutes les études incluses sont observationnelles. Par ailleurs, compte tenu de la forte hétérogénéité des études, les résultats doivent être interprétés avec prudence.

¹³ Giannini C, D'ascenzo F, Fiorelli F, Spontoni P, Swaans MJ, Velazquez EJ, et al. A meta-analysis of Mitraclip combined with medical therapy vs medical therapy alone for treatment of mitral regurgitation in heart failure patients. ESC Heart Fail. 2018;5(6):1150-1158.

MITRAGISTER

L'étude post-inscription demandée par la CNEDiMTS pour les systèmes de précédentes génération, MITRACLIP et MITRACLIP NT a été mise en place sous l'égide de la Société Française de Cardiologie (SFC) et les inclusions sont en cours. Il s'agit de l'étude MITRAGISTER prévoyant initialement l'inclusion de 500 patients dont 300 dans l'indication de l'insuffisance mitrale primaire. Au 1^{er} juillet 2019, 37 centres français étaient ouverts dont 33 actifs avec l'inclusion de 747 patients ayant bénéficié de la pose d'un système de la gamme MITRACLIP. Parmi ces patients, l'indication de pose était la suivante :

- 536 patients avec une insuffisance mitrale primaire ;
- 116 patients avec une insuffisance mitrale secondaire ;
- 81 patients avec une indication mixte ;
- 14 patients avec des indications diverses.

Etant indisponibles pour tous les patients implantés avec MITRACLIP, la Commission n'a pas pu analyser les résultats de cette étude.

04.1.1.3. DONNEES SPECIFIQUES

Aucune donnée clinique spécifique à MITRACLIP XTR n'est disponible.

04.1.1.4. ÉVENEMENTS INDESIRABLES

En sus des événements indésirables rapportés dans les études cliniques retenues (voir *supra*), au niveau mondial, sur la période 2018-2019 (mars), 724 signalements ont été rapportés à la *Food and Drug Administration* (incidence de 4,7%). Parmi les événements les plus fréquemment rapportés : 192 événements sans conséquence pour le patient, 245 traitements complémentaires non chirurgicaux, 126 régurgitations mitrales, 104 hospitalisations, 126 lésions tissulaires et 52 initiations de geste chirurgical. Parmi ces signalements, 33 décès ont été rapportés.

Au total, la demande est principalement supportée par deux études contrôlées randomisées :

- *l'étude outre-atlantique, COAPT. Cette étude a mené à l'obtention de l'agrément FDA dans les indications de cette étude [\[lien\]](#).*
- *L'étude française à MITRA-FR.*

Les études COAPT et MITRA-FR présentent des résultats divergents en termes de réduction du taux d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque et du taux de décès toutes causes lorsque MITRACLIP est associé au traitement médical optimal versus le traitement médical optimal seul. L'étude COAPT montre une réduction statistiquement significative de ces deux critères à 24 mois de suivi lorsque le traitement médical optimal est associé à l'implantation d'un dispositif MITRACLIP. En parallèle, MITRA-FR montre l'absence de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement sur ces mêmes critères à 12 mois et 24 mois de suivi mais avec l'exposition des patients à un risque procédural complémentaire. La différence des résultats obtenus pourrait s'expliquer par :

- *les caractéristiques anatomiques et cliniques différentes des patients sélectionnés dans les deux études et notamment la sévérité de l'insuffisance mitrale et la dilatation du ventricule gauche ;*
- *la prise en charge médicale meilleure dans le groupe interventionnel par rapport au groupe contrôle dans l'étude COAPT à l'inclusion et durant le suivi ;*
- *l'expérience des centres, plus avancée dans l'étude COAPT, ce qui a mené à l'implantation d'un plus grand nombre de clips par patient et donc une réduction plus importante de la fuite mitrale résiduelle.*

Il est à souligner qu'une étude européenne, prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée est en cours de réalisation. Il s'agit de l'étude RESHAPE-HF2 (NCT02444338) visant à montrer la supériorité de l'intervention MITRACLIP associée au traitement médical optimal sur le traitement médical optimal seul chez 420 patients ayant une insuffisance mitrale secondaire de grade 3+/4+ symptomatique. Le critère de jugement principal est un critère composite associant les décès toutes causes et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque à 24 mois de suivi. Selon le site internet ClinicalTrials.gov, les résultats inhérents au critère de jugement principal devraient être disponibles en mars 2021 [\[lien\]](#).

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'insuffisance mitrale secondaire est liée à une dysfonction ventriculaire gauche dont le traitement de première intention est le traitement médicamenteux de l'insuffisance cardiaque. Dans le cas d'une insuffisance cardiaque persistante malgré un traitement médical optimal bien conduit, la resynchronisation cardiaque peut être associée.

Le bénéfice de la chirurgie valvulaire mitrale (remplacement ou plastie) est moins évident dans la prise en charge de l'insuffisance mitrale secondaire que dans la prise en charge de l'insuffisance mitrale primaire avec une surmortalité opératoire et un pronostic à long terme moins favorable compte tenu de l'existence de comorbidités sévères, de l'âge avancé des patients ou du facteur pronostic de la dysfonction ventriculaire gauche. A ce titre, les recommandations européennes envisagent la chirurgie de la valve mitrale dans le cadre d'une insuffisance mitrale secondaire d'origine ischémique en tant que procédure combinée à la revascularisation myocardique par pontage coronarien. Selon ces mêmes recommandations, la chirurgie isolée de la valve mitrale ne peut être envisagée que pour des patients ayant une insuffisance mitrale sévère, symptomatique réfractaire au traitement médical bien mené, ayant peu de comorbidités associées et pour lesquels la revascularisation ne constitue pas une indication⁵.

Au vu des données, la Commission estime que le clip de réparation mitrale bord à bord MITRACLIP XTR a un intérêt dans la stratégie thérapeutique de prise en charge d'un sous-groupe de patients ayant une insuffisance mitrale de grade 3+/4+ et restant symptomatiques malgré une prise en charge médicale optimale.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, les données fournies montrent l'intérêt du clip de réparation mitrale bord à bord MITRACLIP XTR pour les patients avec une insuffisance mitrale secondaire de grade 3+/4+ symptomatique malgré une prise en charge médicale optimale et remplissant les critères suivants :

- **non éligibles à la chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire,**
- **ayant eu une hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans les 12 mois précédant l'intervention,**
- **ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche comprise entre 20 et 50%,**
- **et ayant une surface de l'orifice régurgitant > 0,3 cm² et un volume télédiastolique indexé du ventricule gauche devra être ≤ 96 mL/m².**

Cependant, les données cliniques disponibles ne permettent pas d'établir l'intérêt spécifique de MITRACLIP XTR pour les patients ayant une surface de l'orifice régurgitant ≤ 0,3 cm² et les patients ayant une surface de l'orifice régurgitant > 0,3 cm² et un volume télédiastolique indexé du ventricule gauche > 96 mL/m².

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

A 5 ans de suivi, les taux de décès toutes causes confondues et de mortalité cardiaque chez des patients ayant une insuffisance mitrale ischémique sont respectivement de 62% ± 5 et 50 % ± 6¹⁴.

La sévérité de la dysfonction ventriculaire gauche et la présence d'une coronaropathie sévère sont des déterminants majeurs du pronostic vital. L'association d'une insuffisance mitrale secondaire aggrave le pronostic vital de la cardiopathie¹⁴.

L'insuffisance mitrale est à l'origine d'une dégradation marquée de la qualité de vie et est une affection grave engageant le pronostic vital des patients.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Après ajustement sur la population adulte américaine, les données épidémiologiques mettent en évidence une fréquence d'insuffisance mitrale de 1,7% (IC_{95%} [1,5% - 1,9%]) avec une fréquence plus élevée chez les patients de plus de 65 ans¹⁵ :

	18 – 44 ans	45 – 54 ans	55 – 64 ans	65 – 74 ans	≥ 75 ans
Insuffisance mitrale % - IC _{95%}	0,5% [0,3% - 0,8%]	0,1% [0 - 0,8%]	1% [0,5 - 1,8%]	6,4% [5,7% - 7,3%]	9,3% [8,1% - 10,9%]

L'enquête épidémiologique européenne Euro Heart Survey, rapporte que parmi les patients atteints de valvulopathies, 24,8% ont une insuffisance mitrale. Cette enquête confirme que le profil étiologique de l'insuffisance mitrale s'est modifié au cours des dernières décennies. Les atteintes dégénératives sont actuellement les plus fréquentes alors que l'origine rhumatismale est en déclin. La cause la plus fréquente d'insuffisance mitrale était dégénérative (61,3%), rhumatismale (14,2%), ischémique (7,3%), congénitale (4,8%), secondaire à une endocardite (3,5%), inflammatoire (0,8%), les autres causes représentant 8,1% des cas¹⁶.

04.2.3. IMPACT

Le dispositif MITRACLIP XTR répond à un besoin thérapeutique insuffisamment couvert par la prise en charge médicale optimale pour des patients ayant une insuffisance mitrale symptomatique de grade 3+/4+ d'origine fonctionnelle.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de l'insuffisance mitrale secondaire, le clip de réparation mitrale bord à bord MITRACLIP XTR 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 Attendu est suffisant pour la modification des conditions d'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

¹⁴ European Society of Cardiology, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Eur Heart J. 2012;33(19):2451-2496.

¹⁵ 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.

¹⁶ Lung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe. The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. Eur Heart J 2003;24(13):1231-43.

La Commission retient les indications suivantes :

Patients avec une insuffisance mitrale secondaire de grade 3+/4+ symptomatiques malgré une prise en charge médicale optimale et remplissant les critères suivants :

- ▶ non éligibles à la chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire,
- ▶ ayant eu une hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans les 12 mois précédant l'intervention,
- ▶ ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche comprise entre 20 et 50%,
- ▶ et ayant une surface de l'orifice régurgitant $> 0,3 \text{ cm}^2$ et un volume télédiastolique indexé du ventricule gauche $\leq 96 \text{ mL/m}^2$.

Les patients ayant un ventricule gauche fortement dilaté (défini par un volume télédiastolique indexé du ventricule gauche $> 96 \text{ mL/m}^2$) et une insuffisance mitrale modérée ou moindre, démontré par un orifice régurgitant de la valve mitrale $\leq 0,3 \text{ cm}^2$, ne sont pas éligibles à MITRACLIP.

Les critères cliniques et échocardiographiques doivent être validés par une équipe multidisciplinaire *ad hoc*.

Les patients ayant une espérance de vie inférieure à 1 an compte tenu de comorbidités extracardiaques ne sont pas éligibles à la technique (non indication).

En ce qui concerne les patients avec une insuffisance mitrale secondaire de grade 3+/4+ symptomatiques malgré une prise en charge médicale optimale et :

- ▶ non éligibles à la chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire,
 - ▶ ayant eu une hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans les 12 mois précédant l'intervention,
 - ▶ ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche comprise entre 20 et 50%,
 - ▶ une surface de l'orifice régurgitant $\leq 0,3 \text{ cm}^2$ et un volume télédiastolique indexé du ventricule gauche $\leq 96 \text{ mL/m}^2$,
 - ▶ ou une surface de l'orifice régurgitant $> 0,3 \text{ cm}^2$ et un volume télédiastolique indexé du ventricule gauche $< 96 \text{ mL/m}^2$,
- la Commission estime que le Service Attendu est insuffisant.

05 ÉLEMENTS 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 modalités de prescription et d'utilisation doivent être conformes à l'arrêté du 6 octobre 2016 limitant la pratique de l'acte de « rétrécissement de l'orifice atrioventriculaire gauche par dispositif par voie veineuse transcutanée et voie transseptale avec guidage par échographie-doppler par voie transœsophagienne » à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de santé publique [\[lien\]](#).

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Au regard des études cliniques disponibles, le compareur retenu est le traitement médical optimal seul.

06.2. NIVEAU D'ASA

La pathologie concernée est grave. Le besoin est insuffisamment couvert et l'étude COAPT met en évidence un gain du traitement interventionnel en termes de survie et d'hospitalisations non programmées pour insuffisance cardiaque pour un sous-groupe de patients.

La Commission s'est prononcée pour une amélioration modérée du service attendu (ASA III) par rapport au traitement médical optimal seul.

07 ETUDES COMPLEMENTAIRES DEVANT ETRE PRESENTEES A L'OCCASION DU RENOUELEMENT DE L'INSCRIPTION

Aucune demande de mise en place d'étude post-inscription complémentaire. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations et notamment les résultats des études :

- MITRAGISTER, quelle que soit l'étiologie de l'insuffisance mitrale, selon les modalités de l'avis de la Commission du 24 mars 2015 portant sur MITRACLIP [\[lien\]](#). Il s'agit de la transmission des résultats d'un registre réalisé avec la participation des professionnels de santé concernés visant à documenter *a minima* chez tous les patients implantés en France : les décès, les réinterventions pour cause de dysfonction valvulaire mitrale, les fuites mitrales de stade 3+/4+ et l'évolution de l'insuffisance cardiaque. Le suivi des patients doit être réalisé à 1 mois de suivi, 1 an puis une fois par an pendant 2 ans. Les caractéristiques des patients à l'inclusion doivent être renseignées (type et gravité de l'insuffisance mitrale, classification NYHA, comorbidités...).
- RESHAPE-HF2.

Ces données seront également demandées lors de la demande d'inscription de modèle de génération ultérieure au système MITRACLIP XTR.

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

Jusqu'à la date de fin de prise en charge du dispositif MITRACLIP XTR (15/12/2021).

09 POPULATION CIBLE

Aucune donnée épidémiologique n'est disponible concernant le sous-groupe de patients répondant aux critères cliniques et échocardiographiques d'éligibilité retenus.

Les avis des experts rapportent une fourchette large de patients concernés par la nouvelle indication comprise entre 1 000 et 2 500 patients.

La population cible ne peut être estimée avec précision. Sur avis d'experts, dans l'insuffisance mitrale secondaire retenue dans l'indication, la population cible du clip de réparation mitrale bord à bord MITRACLIP XTR serait de comprise entre 1 000 et 2 500 patients par an.

Référence	Etude COAPT Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, <i>et al.</i> Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. N Engl J Med. 2018;379(24):2307-18. Protocole et rapport d'étude fournis.
Type de l'étude	Etude de supériorité, prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert.
Date et durée de l'étude	Recrutement des patients entre septembre 2012 et juin 2017. Suivi prévisionnel des patients jusqu'à 5 ans.
Objectif de l'étude	Evaluer la sécurité et l'efficacité de la réparation mitrale par voie transcathéter avec le dispositif MITRACLIP chez des patients ayant insuffisance cardiaque, une régurgitation mitrale secondaire et restant symptomatiques malgré une prise en charge médicale optimale.
METHODE	
Critères de sélection	<u>Critères d'inclusion :</u> - Insuffisance mitrale secondaire symptomatique de grade 3+ ou 4+ (évaluée par un CORELAB indépendant). - Traitement médical optimal pour la prise en charge des coronaropathies, des dysfonctions ventriculaires gauche, de la régurgitation mitrale et de l'insuffisance cardiaque. - Patients avec classe fonctionnelle NYHA de II à IV ambulatoire. - Patient ayant eu au moins une hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans les 12 mois précédant la sélection et/ou un taux de BNP corrigé ≥ 300 pg/mL ou un taux de NT-proBNP corrigé $\geq 1\,500$ pg/mL. - La « heart team » locale (composée d'un chirurgien cardio-thoracique et d'un spécialiste de l'insuffisance cardiaque) et le comité central conviennent que la chirurgie d'une pas une option thérapeutique et que le traitement médical optimal est la stratégie de référence pour ce patient. - $20\% \leq$ fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) $\leq 50\%$ dans les 90 jours précédant l'inclusion du patient. - Dimension du ventricule gauche pendant la systole ≤ 70 mm dans les 90 jours précédant l'inclusion du patient. <u>Principaux critères de non inclusion :</u> - Pathologie coronarienne non traitée nécessitant une revascularisation. - Pontage aorto-coronarien dans les 30 jours précédant la sélection des patients. - Intervention coronarienne par voie percutanée dans les 30 jours précédant la sélection des patients. - Bronchopneumopathie chronique obstructive nécessitant une oxygénothérapie en continu ou un traitement corticoïde par voie orale. - Implantation d'une bioprothèse valvulaire aortique par voie transcathéter dans les 30 jours précédant la sélection des patients. - Valvulopathie tricuspide nécessitant une intervention chirurgicale. - Valvulopathie aortique nécessitant une intervention. - Accident vasculaire cérébral dans les 30 jours précédant la sélection des patients. - Sténose carotidienne symptomatique sévère. - Chirurgie de la carotide ou pose d'endoprothèse dans les 30 jours précédant la sélection des patients. - Insuffisance cardiaque de grade D selon les recommandations de l'ACC/AHA. - Instabilité hémodynamique nécessitant une assistance circulatoire

	mécanique ou un traitement inotrope. - Implantation d'un défibrillateur cardiaque dans les 30 jours précédant la sélection des patients. - Surface de l'orifice de la valve mitrale < 4,0 cm² (par échocardiographie transthoracique). - Antécédent de geste chirurgical ou transcathéter sur la valve mitrale. - Mise en évidence de thrombus, masse intracardiaque ou de végétation à l'échocardiographie. - Endocardite active. - Antécédent de transplantation cardiaque ou patient sur liste d'attente pour une transplantation cardiaque (statut 1). - Espérance de vie < 12 mois en raison de comorbidités associées.
Cadre et lieu de l'étude	89 centres aux Etats-Unis et au Canada.
Produits étudiés	<u>Groupe contrôle</u> : traitement médical optimal seul (traitements pharmacologiques, resynchronisation cardiaque, défibrillateur implantable). <u>Groupe traité</u> : MITRACLIP (de première génération) associé au traitement médical optimal.
Critères de jugement principaux	<u>Tolérance</u> : critère composite de sécurité évalué à 12 mois associant : l'attachement d'un seul feuillet, l'embolisation du dispositif, une endocardite nécessitant une chirurgie, une sténose mitrale nécessitant une chirurgie (échocardiographie évaluée par le CORELAB), l'implantation d'une assistance circulatoire mécanique, une transplantation cardiaque et toute complication liée au dispositif nécessitant une chirurgie cardiovasculaire. Critère comparé par rapport à un objectif de performance cliniquement argumenté. <u>Efficacité</u> : Hospitalisations récurrentes pour insuffisance cardiaque à 24 mois de suivi (analysé lorsque le dernier patient a terminé le suivi à 12 mois). Critère évalué entre les deux groupes de traitement en supériorité.
Critères de jugement secondaires	<u>Evaluation des critères de jugement secondaires selon la méthode séquentielle hiérarchique</u> : - Proportion de patients avec une insuffisance mitrale de grade ≤ 2+ à 12 mois de suivi (testé en supériorité). - Mortalité toutes causes à 12 mois de suivi (évalué en non infériorité). - Critère composite hiérarchique associant les décès toutes causes et les hospitalisations récurrentes pour insuffisance cardiaque (évalué en supériorité). Critère évalué lorsque le dernier patient a terminé le suivi à 12 mois. - Evolution de la qualité de vie des patients à 12 mois par rapport à l'état basal évalué selon le questionnaire KCCQ (évalué en supériorité). - Evolution du test de marche de 6 minutes à 12 mois par rapport à l'état basal (évalué en supériorité). - Hospitalisations toutes causes (évalué en supériorité). Critère évalué lorsque le dernier patient a terminé le suivi à 12 mois. - Proportion de patients vivants avec une classe fonctionnelle NYHA I/II à 12 mois de suivi (évalué en supériorité). - Evolution du volume du ventricule gauche en fin de diastole à 12 mois de suivi par rapport à l'état basal (évalué en supériorité). - Décès toutes causes à 24 mois de suivi (évalué en supériorité). - Survie sans décès, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde ou de chirurgie cardiovasculaire en lien avec MITRACLIP à 30 jours de suivi (évalué par rapport à un objectif de performance documenté <i>a priori</i>). <u>Analyses en sous-groupes sur les critères de jugement principaux</u> : - par genre (féminin vs masculin), - par étiologie de la cardiomyopathie (ischémique vs non ischémique), - par la fraction d'éjection ventriculaire gauche (> 40% vs ≤ 40%) ; - par risque chirurgical.
Taille de l'échantillon et	610 patients (305 par groupe). Analyses de sensibilité.

méthode d'analyse des résultats	<u>Critère de jugement principal de tolérance :</u> Objectif de performance spécifié <i>a priori</i> de 88%, taux d'attrition estimé à 7,5%. Puissance (1-β) > 95% et α en unilatéral = 5%, modèle de fragilité. <u>Critère de jugement principal d'efficacité :</u> Hypothèses → selon l'étude EVEREST sur la cohorte à haut risque (n=211), la borne inférieure de l'IC_{95%} sur le taux d'hospitalisation avant la sélection des patients était ~60% par patient-année. Assumant une réduction du risque relatif de 30% (soit un taux ~43% par patient-année) avec MITRACLIP, un taux de décès de 22% dans le groupe MITRACLIP et de 27% dans le groupe contrôle ainsi qu'un taux d'attrition de 7,5%, puissance (1-β) ~ 80% et α en unilatéral = 5%. <u>Critères de jugement secondaires selon la méthode séquentielle hiérarchique :</u> - Proportion de patients avec une insuffisance mitrale de grade $\leq 2+$ à 12 mois de suivi : au moins 20% de patients en moins avec des fuites mitrales de grade $\leq 2+$ dans le groupe MITRACLIP, taux d'attrition de 20%, puissance (1-β) > 90%, α = 5% selon le test exact de Fisher (total de 300 patients). - Mortalité toutes causes à 12 mois de suivi : taux de décès dans le groupe MITRACLIP de 22%, de 27% dans le groupe contrôle, 7,5% de taux d'attrition, puissance (1-β) > 90%, α en unilatéral = 5%, calcul du risque relatif, modèle de Cox, non infériorité si borne supérieure de l'IC_{95%} < 1,5, analyse en ITT. - Critère composite hiérarchique associant les décès toutes causes et les hospitalisations récurrentes pour insuffisance cardiaque. Critère évalué lorsque le dernier patient a terminé le suivi à 12 mois : méthode de Finkelstein-Schoenfeld (décès plus important dans la hiérarchie que les hospitalisations), puissance de 84% pour détecter une différence absolue de 10% sur les décès et une réduction du risque relatif d'hospitalisations récurrentes de 30%. - Evolution de la qualité de vie des patients à 12 mois par rapport à l'état basal évalué selon le questionnaire KCCQ : différence au moins de 8 points entre les 2 groupes de traitements (avec une déviation standard de 25 points), 10% de taux d'attrition, α = 5% selon l'ANCOVA. - Evolution du test de marche de 6 minutes à 12 mois par rapport à l'état basal : différence d'au moins 30 mètres entre les deux groupes de traitements, puissance (1-β) = 90%, 10% d'attrition, α=5% selon l'ANCOVA. - Hospitalisations toutes causes. Critère évalué lorsque le dernier patient a terminé le suivi à 12 mois : réduction du risque relatif d'au moins 26%, puissance (1-β) = 80%, modèle de fragilité. - Proportion de patients vivants avec une classe fonctionnelle NYHA I/II à 12 mois de suivi (évalué en supériorité) : différence d'au moins 15% entre les deux groupes de traitements, puissance (1-β) = 90%, taux d'attrition de 10%, test exact de Fisher (au moins 220 patients par groupe). - Evolution du volume du ventricule gauche en fin de diastole à 12 mois de suivi par rapport à l'état basal : hypothèse selon laquelle MITRACLIP diminuerait ce volume tout en réduisant la sévérité de la fuite mitrale. Différence d'au moins 12 mL (avec une déviation standard de 45 mL), puissance (1-β) = 80%, taux d'attrition de 20%, α = 5% selon l'ANCOVA. - Décès toutes causes jusqu'à 24 mois de suivi : estimation du taux de mortalité à 12 mois de 29% dans le groupe contrôle et de 19% dans le groupe MITRACLIP, taux d'attrition de 7,5% par an, hazard ratio constant jusqu'à 24 mois, modèle de Cox, détection de 10% de différence entre les deux groupes de traitements avec une puissance (1-β) = 80%. - Survie sans décès, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde ou de chirurgie cardiovasculaire en lien avec MITRACLIP à 30 jours de suivi (évalué par rapport à un objectif de performance documenté <i>a priori</i>) : taux d'événement attendu de 12%, puissance (1-β) = > 95%, 0% d'attrition, α en unilatéral = 5%.
---	---

	<u>Analyses en sous-groupes :</u> Analyse selon la méthode de Kaplan-Meier et régression de Cox, $\alpha = 5\%$ pour le critère de tolérance et $\alpha = 5\%$ pour le critère d'efficacité.												
Méthode de randomisation	Randomisation centralisée 1:1 par blocs (taille de 2, 4 ou 6). Randomisation stratifiée par site et par étiologie de la cardiomyopathie (ischémique ou non ischémique).												
RESULTATS													
Nombre de sujets analysés	1576 patients enrôlés 911 patients exclus (dont 255 exclus pour des raisons échocardiographiques, 244 avec une régurgitation mitrale inadéquate et 164 liés aux critères d'inclusion / exclusion) 51 patients dans la cohorte Roll-in 614 patients randomisés 302 groupe MITRACLIP + ttt médical optimal 312 groupe traitement médical optimal suivi à 30 jours : n=298 soit 98,7% (1 perdu de vue, 3 retraits de consentement) suivi à 1 an : n=295 soit 97,7% (1 perdu de vue, 6 retraits de consentement) suivi à 2 ans : n=231 soit 94,7% (3 perdus de vue, 10 retraits de consentement) suivi à 30 jours : n=309 soit 99% (3 retraits de consentement) suivi à 1 an : n=294 soit 94,2% (18 retraits de consentement) suivi à 2 ans : n=232 soit 89,9% (3 perdus de vue, 23 retraits de consentement) <u>Populations d'analyses :</u> <table><tr><td></td><td>MITRACLIP + ttt médical optimal</td><td>Ttt médical optimal</td></tr><tr><td>Intention de traiter</td><td>302</td><td>312</td></tr><tr><td>Per protocole</td><td>270</td><td>289</td></tr><tr><td>Traitée</td><td>293</td><td>320</td></tr></table>		MITRACLIP + ttt médical optimal	Ttt médical optimal	Intention de traiter	302	312	Per protocole	270	289	Traitée	293	320
		MITRACLIP + ttt médical optimal	Ttt médical optimal										
	Intention de traiter	302	312										
Per protocole	270	289											
Traitée	293	320											
Durée du suivi	Suivi disponible jusqu'à 24 mois.												
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table><tr><td>Caractéristiques</td><td>MITRACLIP + ttt médical optimal (n=302)</td><td>Ttt médical optimal (n=312)</td></tr><tr><td>Age (ans)</td><td>71,7 ± 11,8</td><td>72,8 ± 10,5</td></tr><tr><td>Genre masculin</td><td>66,6% (201)</td><td>61,5% (192)</td></tr></table>	Caractéristiques	MITRACLIP + ttt médical optimal (n=302)	Ttt médical optimal (n=312)	Age (ans)	71,7 ± 11,8	72,8 ± 10,5	Genre masculin	66,6% (201)	61,5% (192)			
Caractéristiques	MITRACLIP + ttt médical optimal (n=302)	Ttt médical optimal (n=312)											
Age (ans)	71,7 ± 11,8	72,8 ± 10,5											
Genre masculin	66,6% (201)	61,5% (192)											

	Antécédent d'infarctus du myocarde	51,7% (156)	51,3% (160)
	Antécédent d'intervention coronarienne percutanée	43% (130)	49% (153)
	Antécédent de pontage aorto-coronarien	40,1% (121)	40,4% (126)
	Antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire	18,5% (56)	15,7% (49)
	Antécédent de fibrillation auriculaire ou de flutter	57,3% (173)	53,2% (166)
	Clairance de la créatinine (mL/min)	50,9 ± 28,5	47,8 ± 25
	Score STS	7,8 ± 5,5	8,5 ± 6,2
	Etiologie de la cardiomyopathie		
	Ischémique	60,9% (184)	60,6% (189)
	Non ischémique	39,1% (118)	39,4% (123)
	Classe NYHA		
	I	0,3% (1/302)	0/311
	II	42,7% (129/302)	35,4% (110/311)
	III	51% (154/302)	54% (168/311)
	IVa, ambulatoire	6% (18/302)	10,6% (33/311)
	Hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans l'année précédente	58,3% (176)	56,1% (175)
	Antécédent de resynchronisation cardiaque	38,1% (115)	34,9% (109)
	Antécédent d'implantation de défibrillateur	30,1% (91)	32,4% (101)
	Taux de BNP (pg/mL)	1 014,8 ± 1 086	1 017,1 ± 1 212,8
	Taux de NT-proBNP (pg/mL)	5 174,3 ± 6 566,6	5 943,9 ± 8 437,6
	Sévérité de la régurgitation mitrale		
	Grade 3+	49% (148/302)	55,3% (172/311)
	Grade 4+	51% (154/302)	44,7% (139/311)
	Surface effective de l'orifice régurgitant (cm²)	0,41 ± 0,15	0,40 ± 0,15
	Dimension du ventricule gauche en fin de systole (cm)	5,3 ± 0,9	5,3 ± 0,9
	Dimension du ventricule gauche en fin de diastole (cm)	6,2 ± 0,7	6,2 ± 0,8
	Volume ventriculaire gauche en fin de systole (mL)	135,5 ± 56,1	134,3 ± 60,3
	Volume ventriculaire gauche en fin de diastole (mL)	194,4 ± 69,2	191,0 ± 72,9
	Fraction d'éjection ventriculaire gauche		
	Moyenne (%)	31,3 ± 9,1	31,3 ± 9,6
	≤ 40%	82,2% (231/281)	82% (241/294)
	Pression systolique du ventricule droit (mmHg)	44,0 ± 13,4 (253)	44,6 ± 14 (275)
	Traitement médicamenteux à l'inclusion	MITRACLIP + ttt médical optimal (n=302)	Ttt médical optimal (n=312)
	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine / antagonistes des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine	71,5% (216/302)*	62,8% (196/312)*
	Bétabloquants	91,1% (275/302)	89,7% (280/312)
	Antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes	50,7% (153/302)	49,7% (155/312)
	Diurétiques	89,4% (270/302)	88,8% (277/312)
	Anticoagulants oraux	46,4% (140/302)	40,1% (125/312)
	Antagoniste des récepteurs P2Y12	25,2% (76/302)	22,8% (71/312)
	* différence significative entre les deux groupes, supportée par la différence de prise des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine plus important dans le groupe interventionnel.		
Données procédurales	Tentative de procédure chez 293 patients. Clip implanté chez 287 patients (soit 95% des patients). Parmi les 293 patients chez qui la procédure a été tentée, 2% (n=6) n'ont eu aucun clip implanté, 36,2% (n=106) ont bénéficié de l'implantation d'un clip, 53,6% (n=157) de deux clips, 8,2% (n=24) de trois clips ou plus.		

Résultats inhérents aux critères de jugement principaux					
		MITRACLIP + ttt médical optimal (n=302)	Ttt médical optimal (n=312)	HR IC_{95%}	p
	Tolérance (survie sans complication liée à MITRACLIP à 12 mois)*	96,6% Limite inférieure de l'IC _{95%} = 94,8%			<0,001 (vs objectif 88%)
	Efficacité (hospitalisation pour insuffisance cardiaque à 24 mois) – taux annualisé patient-année	35,8%	67,9%	0,53 [0,40 ; 0,70]	<0,001
	* analyse réalisée sur la population de sécurité (n=293 patients).				
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Critères de jugement secondaires :				
	Population d'analyse → population en ITT sauf pour la survie sans complication liée au dispositif à 30 jours qui a été réalisée sur la population de sécurité (n=293 patients). Selon l'ordre préétabli de l'analyse séquentielle hiérarchique :				
		MITRACLIP + ttt médical optimal (n=302)	Ttt médical optimal (n=312)	HR IC_{95%}	p
	Grade IM ≤ 2+ à 12 mois	94,8%	46,9%		<0,001
	Décès toutes causes à 12 mois (estimation selon la méthode de Kaplan-Meier)*	19,1%	23,2%	0,81 [0,57 ; 1,15]	<0,001 (non infériorité)
	Décès ou hospitalisations pour IC jusqu' 24 mois				<0,001
	Evolution de la QoL entre l'état basal et 12 mois (points)	12,5 ± 1,8	-3,6 ± 1,9	16,1 [11,0-21,2]	<0,001
	Evolution du test de marche de 6 minutes entre l'état basal et 12 mois (m)	-2,2 ± 9,1	-60,2 ± 9,0	57,9 [32,7 ; 83,1]	<0,001
	Hospitalisation à 24 mois quelle que soit la cause (taux annualisé)	106,2	146,4	0,76 [0,60 ; 0,96]	0,02
	Classe NYHA I/II à 12 mois	72,2%	49,6%		<0,001
	Evolution du volume du ventricule gauche en fin de diastole à entre l'état basal et 12 mois (mL)	-3,7 ± 5,1	17,1 ± 5,1	-20,8 [-34,9 ; -6,6]	0,004
	Décès toutes causes à 24 mois (estimation selon la méthode de Kaplan-Meier)	29,1%	46,1%	0,62 [0,46 ; 0,82]	<0,001
	Survie sans décès, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde ou de chirurgie cardiovasculaire en lien avec MITRACLIP à 30 jours de suivi	96,9% Limite inférieure de l'IC _{95%} = 94,7%			<0,001 (vs objectif 80%)
	* il est précisé dans le rapport d'étude que les résultats sont similaires dans la population per protocole (résultats chiffrés non disponibles)				
	Analyses en sous-groupes prévues au protocole :				
	Absence de différence significative sur tous les sous-groupes prévus au protocole tant sur le critère de jugement principal de tolérance que d'efficacité.				
	Autres informations disponibles :				
	<u>Traitements médicamenteux à 1 et 2 ans de suivi :</u>				
	1 an	MITRACLIP + ttt médical optimal (n=238)		Ttt médical optimal (n=225)	
	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine / antagonistes des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine	76,5% (182/238)		63,1% (142/225)	
	Bétabloquants	93,3% (222/238)		86,7% (195/225)	
	Antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes	50,8% (121/238)		46,7% (105/225)	
	Diurétiques	90,3% (215/238)		88% (198/225)	

2 ans	MITRACLIP + ttt médical optimal (n=145)	Ttt médical optimal (n=106)
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine / antagonistes des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine	71,7% (104/145)	57,5% (61/106)
Bétabloquants	89% (129/145)	88,7% (94/106)
Antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes	49,7% (72/145)	47,2% (50/106)
Diurétiques	91% (132/145)	87,7% (93/106)

Grade de l'insuffisance mitrale durant le suivi :

1 an	MITRACLIP + ttt médical optimal (n=210)	Ttt médical optimal (n=175)
0	0,5%	1,1%
1+	68,6%	10,3%
2+	25,7%	35,4%
3+	4,3%	34,3%
4+	1%	18,9%
Eligible mais non suivi	n=24	n=40
2 ans	MITRACLIP + ttt médical optimal (n=114)	Ttt médical optimal (n=76)
0	0,9%	2,6%
1+	76,3%	13,2%
2+	21,9%	27,6%
3+	0%	40,8%
4+	0,9%	15,8%
Eligible mais non suivi	n=38	n=35

Evolution de la classification fonctionnelle NYHA :

1 an	MITRACLIP + ttt médical optimal (n=237)	Ttt médical optimal (n=232)
I	16,9%	7,8%
II	55,3%	41,8%
III	17,7%	28%
IV	2,5%	4,7%
Décès pour ins. card.	7,6%	17,7%
Eligible mais non suivi	n=15	n=24
2 ans	MITRACLIP + ttt médical optimal (n=157)	Ttt médical optimal (n=153)
I	12,1%	5,2%
II	42,7%	28,1%
III	21,7%	23,5%
IV	5,7%	3,3%
Décès pour ins. card.	17,8%	39,9%
Eligible mais non suivi	n=23	n=20

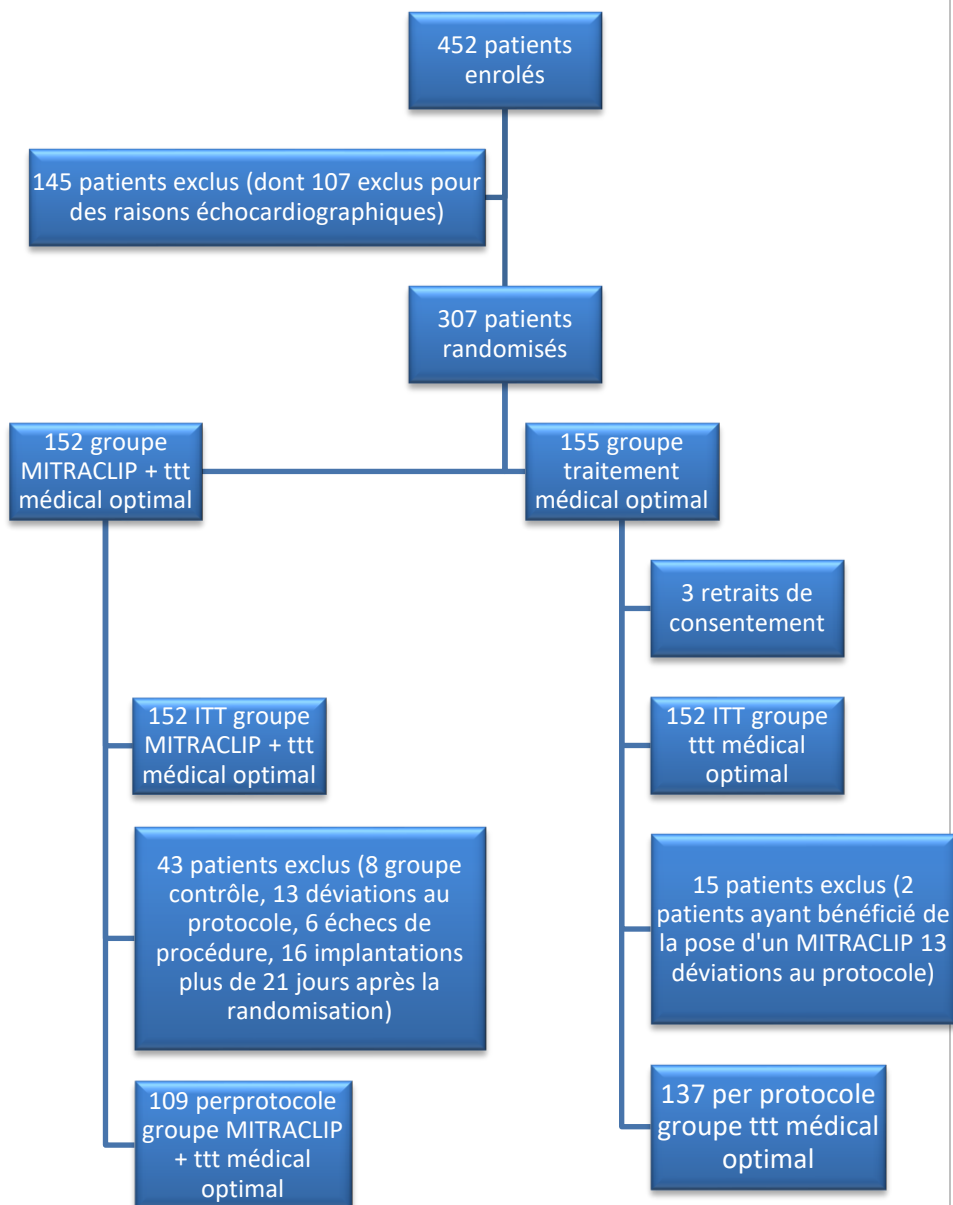
Evénements indésirables	<u>A 24 mois :</u>		
		MITRACLIP + ttt médical optimal (n=302)	Ttt médical optimal (n=312)
	Décès toutes causes	29,1%	46,1%
	Décès d'origine cardiovasculaire	23,5%	38,2%
	Lié à l'insuffisance cardiaque	12%	25,9%
	Non lié à l'insuffisance cardiaque	13,1%	16,6%
	Décès d'origine non cardiovasculaire	7,3%	12,7%
	Hospitalisations toutes causes	69,6%	81,8%
	Hospitalisations d'origine cardiovasculaire	51,9%	66,6%
	Liée à l'insuffisance cardiaque	35,7%	56,7%
	Non liée à l'insuffisance cardiaque	29,4%	31%
	Hospitalisations pour cause non cardiovasculaire	48,2%	52,9%
	Décès ou hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque	45,7%	67,9%
	Intervention sur la valve mitrale non programmée	4%	9%
	Implantation d'un MITRACLIP	3,7%	6,6%
	Geste chirurgical	0,4%	2,5%
	Intervention coronarienne	2,8%	4,3%
	Intervention percutanée	2,8%	3,6%
	Pontage aorto-coronarien	0	0,7%
	Accident vasculaire cérébral	4,4%	5,1%
	Infarctus du myocarde	4,7%	6,5%
	Resynchronisation cardiaque	2,9%	3,3%
	Assistance circulatoire mécanique ou transplantation cardiaque	4,4%	9,5%
	Assistance circulatoire mécanique	3%	7,1%
	Transplantation cardiaque	1,4%	3,6%
Commentaires	- Etude financée par le demandeur. Implication du demandeur dans la sélection des sites, dans la gestion et l'analyse des données. - Etude réalisée avec de nombreux amendements au protocole. - Population de patients incluse dans l'étude très sélectionnée (61% des patients exclus). - Retraits de consentement plus fréquents dans le groupe contrôle (traitement médical optimal seul). - Trois patients manquants dans le groupe MITRACLIP pour atteindre le calcul du nombre de sujets nécessaires réalisé <i>a priori</i>. - Adjudication des événements indésirables par un comité indépendant et suivi des échocardiographies par un CORELAB. - Sur le critère du taux de décès à 12 mois : perte d'efficacité consentie importante et non cliniquement justifiée. Résultats chiffrés uniquement disponibles pour la population en intention de traiter. Le rapport d'étude spécifie que des résultats semblables ont été obtenus pour la population en per protocole (résultats chiffrés non disponibles). - Sur les critères de jugement secondaires sur les taux de décès à 12 mois ou jusqu'à 24 mois : hypothèses formulées <i>a priori</i> non concordantes. - A l'inclusion et durant le suivi, traitement médicamenteux déséquilibré entre les deux groupes de traitements. Meilleure prise en charge médicamenteuse dans le groupe interventionnel. - Seuil de significativité sur les analyses en sous-groupes du critère de jugement principal d'efficacité très important ($\alpha = 15\%$). Risque de conclure à tort. - De nombreuses analyses en sous-groupes complémentaires ont été rapportées dans la publication. Compte tenu de leur caractère <i>post hoc</i>, elles n'ont pas été rapportées. - Nombreuses données manquantes sur les données échocardiographiques et le statut fonctionnel des patients durant le suivi.		

Référence	Etude MITRA-FR Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Iung B, Bonnet G, Piriou N, <i>et al.</i> Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. N Engl J Med. 2018;379(24):2297-2306. Le protocole de l'étude est consultable depuis le site internet de la revue.
Type de l'étude	Etude de supériorité, prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert.
Date et durée de l'étude	Recrutement des patients entre décembre 2013 et mars 2017. Suivi prévisionnel des patients jusqu'à 24 mois.
Objectif de l'étude	Mettre en évidence l'efficacité de MITRACLIP par rapport à la stratégie conventionnelle chez des patients avec insuffisance mitrale secondaire en termes de réduction du pourcentage de décès toutes causes ou d'hospitalisations non programmées pour insuffisance cardiaque à 12 mois.
METHODE	
Critères de sélection	<u>Critères d'inclusion (validés par un CORELAB centralisé) :</u> - Insuffisance mitrale sévère secondaire (Carpentier type III restrictif) caractérisée par un volume de régurgitation > 30 mL/batt et une surface de l'orifice régurgitant > 20 mm². - Patients avec classe fonctionnelle NYHA de II à IV. - Fraction d'éjection ventriculaire gauche comprise entre 15 et 40%. - Patient ayant présenté au moins une hospitalisation pour insuffisance cardiaque pendant les 12 mois précédant l'inclusion. - Patient bénéficiant d'un traitement médical optimisé. - Patient jugé non éligible à un geste correcteur sur la valve par abord chirurgical à l'issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée (« heart team ») comprenant au moins un chirurgien cardio-thoracique, un cardiologue interventionnel, un cardiologue échocardiographe et un anesthésiste-réanimateur. <u>Principaux critères de non inclusion :</u> - Patient jugé éligible à un geste correcteur sur la valve par abord chirurgical (après consultation de la « heart team »). - Insuffisance mitrale de type organique. - Infarctus du myocarde ou pontage coronarien dans les 3 mois précédant l'intervention. - Resynchronisation depuis moins de 3 mois. - Autre chirurgie cardiaque programmée (dont l'inscription en liste de transplantation cardiaque). - Angioplastie coronaire dans le mois précédant l'intervention. - Antécédent de réparation valvulaire mitrale. - Patient dialysé. - Insuffisance hépatique sévère. - Accident vasculaire cérébral dans les 3 mois précédant l'intervention. - Espérance de vie > 1 an en raison de comorbidités. - Hypertension artérielle non contrôlée.
Cadre et lieu de l'étude	37 centres en France (le protocole en prévoyait 15).
Produits étudiés	<u>Groupe contrôle :</u> traitement médical optimal seul (traitements pharmacologiques, resynchronisation cardiaque, défibrillateur implantable). <u>Groupe traité :</u> MITRACLIP (de première génération) associé au traitement médical optimal.
Critère de jugement principal	Pourcentage de décès toutes causes ou d'hospitalisations non programmées pour insuffisance cardiaque à 12 mois de suivi.

Critères de jugement secondaires	- Survie globale à 30 jours, 6 mois, 12 mois et 24 mois. - Survie spécifique d'origine cardiovasculaire à 30 jours, 6 mois, 12 mois et 24 mois. - Survie sans événement cardiovasculaire majeur à 30 jours, 6 mois, 12 mois et 24 mois. - Tolérance de MITRACLIP à 30 jours, 6 mois et 12 mois. - Qualité de vie à 6 et 12 mois (questionnaire EQ-5D). - Evaluation fonctionnelle à 12 mois. - Paramètres échocardiographiques à 6 et 12 mois. - Paramètres biologiques à 6 et 12 mois. - Evaluation de la procédure MITRACLIP. - Evaluation médico-économique sur l'efficacité et les coûts à 12 mois.
Taille de l'échantillon	Sur avis d'experts (compte tenu d'absence de littérature sur le sujet) : 50% des patients ayant une insuffisance mitrale secondaire sévère et bénéficiant d'un traitement médical optimal décèdent ou sont hospitalisés de façon non programmée pour insuffisance cardiaque à 12 mois de suivi. Une autre étude (registre européen des patients traités par MITRACLIP, référence non disponible) rend compte que 33% des patients avec MITRACLIP rencontrent ces événements à 12 mois. Hypothèse → critère de jugement principal = 50% dans le groupe contrôle et = 33% dans le groupe traité. Réduction attendue de 33%, test du χ^2 au seuil $\alpha = 5\%$, puissance $(1-\beta) = 80\%$ → estimation de l'échantillon à 131 sujets par groupe. En tenant compte d'un taux de perdus de vue de 10% → recrutement d'au moins 144 patients par bras.
Méthode de randomisation	Randomisation 1:1 centralisée. Liste de randomisation préétablie pour chaque centre investigateur et équilibrée par blocs. Randomisation après vérification et validation des critères d'inclusion par le CORELAB.
Méthode d'analyse des résultats	$\alpha = 5\%$ Critère de jugement principal : test du χ^2, aucune analyse intermédiaire du critère de jugement principal. Critères de jugement secondaires : critères de survie : test du χ^2, courbes de survie : méthode de Kaplan-Meier avec comparaison avec un test du Log Rank et modèle semi paramétrique de Cox, paramètres biologiques et échocardiographiques : test paramétrique T de Student ou test non paramétrique de Wilcoxon (choisi en fonction de la distribution de la normalité), qualité de vie : test paramétrique de Student ou test non paramétrique des rangs de Wilcoxon (choisi en fonction de la distribution de la normalité). Toutes les données concernant le critère de jugement principal sont utilisées pour l'analyse statistique (analyse en intention de traiter). Pour les autres critères de jugement, gestion des données manquantes à la discrétion des investigateurs. Contrôle de l'innocuité de MITRACLIP prévu au protocole (analyses intermédiaires de tolérance) après l'inclusion de 96 puis de 192 patients. Les contrôles ont porté sur la proportion d'événements indésirables graves à 30 jours (y compris les décès toutes causes). Tolérance d'une différence jusqu'à 7% entre les deux groupes de traitement (puisque dans le groupe interventionnel il est attendu à 30 jours un nombre d'événements indésirables plus important (10 à 11%) que dans le groupe contrôle (3%)).

RESULTATS

Nombre de sujets analysés



Durée du suivi

Suivi disponible jusqu'à 12 mois.

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques		MITRACLIP + ttt médical optimal (n=152)	Ttt médical optimal (n=152)	
	Age (ans)		70,1 ± 10,1	70,6 ± 9,9	
	Genre masculin		78,9% (120)	70,4% (107)	
	Antécédents médicaux et chirurgicaux				
	Cardiomyopathie ischémique		62,5% (95/152)	56,3% (85/151)	
	Cardiomyopathie non ischémique		37,5% (57/152)	43,7% (66/151)	
	Antécédent d'infarctus du myocarde		49,3% (75/152)	34,2% (52/152)	
	Antécédent de revascularisation coronarienne		46,7% (71/152)	42,4% (64/151)	
	Fibrillation auriculaire		34,5% (49/142)	32,7% (48/147)	
	Diabète		32,9% (50/152)	25,7% (39/152)	
	Insuffisance rénale		14,5% 22/152)	12,5% (19/152)	
	Classe NYHA				
	II		36,8% (56)	28,9% (44)	
	III		53,9% (82)	96 (63,2%)	
	IV		9,2% (14)	7,9% (12)	
	Pression systolique (mmHg)		109 ± 16	108 ± 18	
	Fréquence cardiaque (pulsations/min)		73 ± 13	72 ± 13	
	Euroscore II		6,6 [3,5-11,9]	5,9 [3,4-10,4]	
	Fraction d'éjection ventriculaire gauche (mL/m²)		33,3 ± 6,5	32,9 ± 6,7	
	Volume du ventricule gauche en fin de diastole (mL/m²)		136,2 ± 37,4	134,5 ± 33,1	
	Surface effective de l'orifice régurgitant (mm²)		31 ± 10	31 ± 11	
	Volume régurgitant (mL)		45 ± 13	45 ± 14	
	Taux médian de NT-proBNP (ng/L)		3 407 [1 948 - 6 790]	3 292 [1 937 – 6 343]	
	Taux médian de BNP (ng/L)		765 [417 – 1 281]	835 [496 - 1 258]	
	Taux de filtration glomérulaire		48,8 ± 19,7	50,2 ±20,1	
	Traitement médical optimal à l'inclusion		MITRACLIP + ttt médical optimal (n=152)	Ttt médical optimal (n=152)	
Défibrillateur simple chambre		31,8% (48/151)	37,5% (57/152)		
Défibrillateur pour resynchronisation cardiaque		30,5% (46/151)	23% (35/152)		
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine / antagonistes des récepteurs de l'angiotensine		73% (111/152)	74,3% (113/152)		
Inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine		10% (14/140)	12,1% (17/140)		
Bétabloquants		88,2% (134/152)	90,8% (138/152)		
Antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes		56,6% (86/152)	53% (80/151)		
Diurétiques de l'anse		99,3% (151/152)	98% (149/152)		
Anticoagulants oraux		61,2% (61,2%)	61,2% (93/152)		
Données procédurales	Tentative de procédure chez 144 patients et succès technique pour 138 patients (soit 95,8%). Parmi ces 138 patients, 45,7% (n=63) ont bénéficié de l'implantation d'un clip, 44,9% (n=62) de deux clips et 9,4% (n=13) de trois clips ou plus.				
Résultats inhérents au critère de jugement principal		MITRACLIP + ttt médical optimal (n=152)	Ttt médical optimal (n=152)		
	Critère de jugement composite associant les décès toutes causes ou les hospitalisations non programmées pour insuffisance cardiaque à 12 mois de suivi	54,6% (83)	51,3% (78)		
		HR 1,16 IC _{95%} [0,73-1,84] p NS			

**Résultats inhérents
aux critères de
jugement
secondaires**

Complications procédurales durant l'implantation du dispositif MITRACLIP (14,6%, n=21/144) :

	MITRACLIP + ttt médical optimal (n=152)
Echec de l'implantation du dispositif	4,2% (6/144)
Hémorragie nécessitant une transfusion ou complication vasculaire nécessitant une procédure chirurgicale complémentaire	3,5% (5/144)
Lésion du septum auriculaire ou défaut septal	2,8% (4/144)
Choc cardiogénique nécessitant la mise en place d'un traitement inotrope par voie intraveineuse	2,8% (4/144)
Embolie (incluant les embolies gazeuses et les accidents vasculaires cérébraux)	1,4% (2/144)
Tamponnade	1,4% (2/144)
Conversion chirurgicale en urgence	0

Complications à 12 mois de suivi :

	MITRACLIP + ttt médical optimal (n=152)	Ttt médical optimal (n=152)
Décès toutes causes	24,3% (37)	22,4% (34)
Décès cardiovasculaires	21,7% (33)	20,4% (31)
Hospitalisations non programmées pour insuffisance cardiaque	48,7% (74)	47,4% (72)
Transplantation cardiaque ou assistance circulatoire mécanique	3,9% (6)	5,9% (9)
Accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique*	4,6% (7)	0,7% (1)
Infarctus du myocarde	0	1,3% (2)
Événements cardiovasculaires majeurs**	56,6% (86)	51,3% (78)
Mise en place d'une dialyse	3,3% (5)	0,7% (1)
Hémorragie sévère (BARC ≥ 2)	7,2% (11)	3,9% (6)
Infection	18,4% (28)	17,8% (27)

* un événement hémorragique dans le groupe interventionnel, tous les autres événements étant ischémiques

** comprenant les décès, les accidents vasculaires cérébraux, les infarctus du myocarde ou les hospitalisations non programmées pour insuffisance cardiaques

Qualité de vie (EQ-5D) :

	MITRACLIP + ttt médical optimal		Ttt médical optimal	
	n	Score global	n	Score global
Etat basal	143	51,5 ± 19,2	128	53,2 ± 16,6
12 mois	93	60,8 ± 20,3	87	58,6 ± 18,2

Données échocardiographiques et test de marche de 6 minutes – changement par rapport à l'état basal :

	MITRACLIP + ttt médical optimal		Ttt médical optimal	
	n	Valeur	n	Valeur
Volume régurgitant (mitral) – mL	60	-23,5 [-33,5 ; -12]	71	-4 [-15 ; 7]
Surface effective de l'orifice régurgitant	60	-15 [-23,5 ; -8]	71	-4 [-11 ; 5]
Volume diastolique – mL	85	-2 [-22 ; 15]	76	7 [-15 ; 27,5]
Diamètre ventriculaire gauche en fin de diastole – mm	89	0 [-3 ; 4]	80	0 [-1 ; 3]
Volume d'éjection systolique – mL	86	1 [-22 ; 28]	76	1 [-18,5 ; 20]
Diamètre ventriculaire gauche en fin de systole – mm	89	2 [-2 ; 7]	81	0 [-3 ; 4]
Fraction d'éjection ventriculaire gauche - %	86	-3 [-8 ; 4]	76	2 [-4 ; 8]
Pression artérielle pulmonaire systolique – mmHg	64	-6,5 [-18 ; 4,5]	59	-3 [-17 ; 3]
Distance au test de marche de 6 minutes – m	73	25 [-40 ; 71]	57	19 [-27 ; 75]

Paramètres biologiques :

	MITRACLIP + ttt médical optimal		Ttt médical optimal	
	n	Valeur	n	Valeur
Taux de BNP à l'état basal – ng/L	66	765 [417 ; 1 281]	60	835 [496 ; 1 258]
Taux de BNP à 12 mois – ng/L	42	496 [307 ; 1 122]	34	312 [180 ; 652]
Taux de NT-proBNP à l'état basal – ng/L	75	3 407 [1 948 ; 6 790]	72	3 292 [1 937 ; 6 343]
Taux de NT-proBNP à 12 mois – ng/L	28	2 058 [874 ; 3 716]	18	2 764 [962 ; 3 935]

Grade de la régurgitation mitrale :

- 95,1% (n=117) → réduction de l'insuffisance mitrale d'au moins un grade ;
- 91,9% (n=113) grade ≤ 2+ après la procédure ;
- 75,5% (n=93) grade ≤ 1+ après la procédure.

Statut fonctionnel des patients

données chiffrées non disponibles.

Commentaires

- Etude française à financement public (PHRC). Implication d'Abbott pour le financement de 3 réunions d'investigateurs, de 84% des clips posés, du proctoring et de l'assistance durant les procédures. Abbott confirmait également la faisabilité technique de la procédure chez les patients avant randomisation. Abbott n'a pas été impliqué dans la réalisation du dessin de l'étude, dans la sélection des centres, dans les comités de surveillance, dans la collection et l'interprétation des données.
- Etude réalisée sans amendement au protocole.
- Définition clinique de chaque critère de jugement *a priori*.
- Comité d'adjudication des événements indésirables indépendant.
- Lecture centralisée des échographies à pré, per et post procédurales.
- Possibilité d'adaptation du traitement médical optimal durant toute la durée de l'étude.
- Nombreuses données manquantes pour les données échocardiographiques, le test de marche de 6 minutes, la qualité de vie, les paramètres biologiques, la qualification de la régurgitation mitrale dans le groupe interventionnel et le statut fonctionnel des patients.
- Données chiffrées indisponibles sur le grade de la régurgitation mitrale après implantation de MITRACLIP à 1 an et sur le statut fonctionnel des patients.

	Etude MITRA-FR						
Référence	lung B, Armoiry X, Vahanian A, Boutitie F, Mewton N, Trochu JN, <i>et al.</i> Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. Eur J Heart Failure. 2019 [disponible en ligne].						
	Résultats du suivi à 24 mois						
Résultats	Données disponibles pour : - 149 patients (98%) dans le groupe MITRACLIP associé au traitement médical optimal ; - 140 patients (92,1%) dans le groupe traitement médical seul.						
	<u>Critère composite associant les décès toutes causes ou les hospitalisations non programmées pour insuffisance cardiaque à 24 mois :</u>						
	<table><tr><th>MITRACLIP + ttt médical optimal (n=152)</th><th>Ttt médical optimal (n=152)</th></tr><tr><td>63,8% (97)</td><td>67,1% (102)</td></tr><tr><td colspan="2">HR 1,01 IC_{95%} [0,77-1,34]</td></tr></table>	MITRACLIP + ttt médical optimal (n=152)	Ttt médical optimal (n=152)	63,8% (97)	67,1% (102)	HR 1,01 IC _{95%} [0,77-1,34]	
	MITRACLIP + ttt médical optimal (n=152)	Ttt médical optimal (n=152)					
	63,8% (97)	67,1% (102)					
	HR 1,01 IC _{95%} [0,77-1,34]						
	<u>Taux de décès toutes causes à 24 mois :</u>						
	<table><tr><th>MITRACLIP + ttt médical optimal (n=152)</th><th>Ttt médical optimal (n=152)</th></tr><tr><td>34,9% (53)</td><td>34,2% (52)</td></tr><tr><td colspan="2">HR 1,02 IC_{95%} [0,70-1,50]</td></tr></table>	MITRACLIP + ttt médical optimal (n=152)	Ttt médical optimal (n=152)	34,9% (53)	34,2% (52)	HR 1,02 IC _{95%} [0,70-1,50]	
	MITRACLIP + ttt médical optimal (n=152)	Ttt médical optimal (n=152)					
	34,9% (53)	34,2% (52)					
HR 1,02 IC _{95%} [0,70-1,50]							
<u>Taux d'hospitalisations non programmées pour insuffisance cardiaque à 24 mois :</u>							
<table><tr><th>MITRACLIP + ttt médical optimal (n=152)</th><th>Ttt médical optimal (n=152)</th></tr><tr><td>55,9% (85)</td><td>61,8% (94)</td></tr><tr><td colspan="2">HR 0,97 IC_{95%} [0,72-1,30]</td></tr></table>	MITRACLIP + ttt médical optimal (n=152)	Ttt médical optimal (n=152)	55,9% (85)	61,8% (94)	HR 0,97 IC _{95%} [0,72-1,30]		
MITRACLIP + ttt médical optimal (n=152)	Ttt médical optimal (n=152)						
55,9% (85)	61,8% (94)						
HR 0,97 IC _{95%} [0,72-1,30]							
<u>Nombre total d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque à 24 mois :</u> n=159 dans le groupe MITRACLIP + ttt médical optimal (88,3 pour 100 patients-années) ; n=186 dans le groupe ttt médical optimal (106,9 pour 100 patients années) ; HR 0,87 IC _{95%} [0,56-1,35].							
<u>Evénements indésirables (transplantation cardiaque ou DACM, accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique, infarctus du myocarde, dialyse, hémorragie sévère, infections) :</u> La plupart sont survenus durant la première année.							
<u>Statut fonctionnel des patients, test de marche de 6 minutes et paramètres biologiques :</u> Données non rapportées compte tenu du nombre important de données manquantes.							