

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

21 juillet 2020

*Faisant suite à l'examen du 21/07/2020, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 21/07/2020.***CONCLUSIONS****PERCEVAL S**, bioprothèse valvulaire aortique chirurgicale sans suture

Demandeur : LIVANOVA SAS (France)

Fabricant : SORIN GROUP ITALIA S.R.L. (Italie)

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

Indications retenues :	Remplacement de la valve aortique en cas de rétrécissement aortique calcifié associé à une chirurgie de pontage coronaire ou une autre chirurgie valvulaire. L'insuffisance aortique pure constitue une non indication.
Service Attendu (SA) :	Suffisant
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	L'actualisation de la notice marquée CE du dispositif PERCEVAL S a été fournie.
---------------------	---

Éléments conditionnant le SA :	
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel.
- Modalités de prescription et d'utilisation :	Les conditions techniques de fonctionnement et les conditions d'implantation applicables aux activités de chirurgie cardiaque sont précisées dans les textes suivants : ► Décret n°2006-78 du 24 janvier 2006 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités de soins de chirurgie cardiaque et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires) [lien] ; ► Circulaire DHOS/O4 n°2006-293 du 3 juillet 2006 relative à l'activité de soins de chirurgie cardiaque [lien].

Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, en sus de l'actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations, la demande de renouvellement devra apporter les résultats définitifs de l'étude PERSIST-AVR. Les résultats intermédiaires issus d'un registre devront également être fournis afin d'évaluer la durabilité du dispositif (thrombose de la valve, endocardite, dysfonction non structurale de la valve, dysfonction structurale de la valve modérée à sévère, échec de la valve prothétique selon les définitions standardisées du consensus EAPCI-ESC-EACTS en vigueur) à long terme (5 ans puis 10 ans et 15 ans).
Population cible :	Au total, la population rejointe peut être estimée au maximum à 4900 patients par an.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

Les références faisant l'objet de la demande sont reprises en suivant :

Bioprothèses

Référence	Taille	Diamètre de l'anneau aortique (mm)	Hauteur de la racine aortique (mm)	Diamètre de la jonction sinotubaire ($\leq 1,3$ A) (mm)
PVS21	S	19-21	< 21,0	$\leq 24,7 - 27,3$
PVS23	M	21-23	< 22,5	$\leq 27,3 - 29,9$
PVS25	L	23-25	< 24	$\leq 29,9 - 32,5$
PVS27	XL	25-27	< 25	$\leq 32,5 - 35,1$

Accessoires

	PVS21	PVS23	PVS25	PVS27
Calibreurs	ICV1219			
Dual collapse	ICV1235		ICV1236	
Base pour dual collapse	ICV1232			
Dual support*	ICV1242		ICV1243	
Dual MICS support**	ICV1244		ICV1245	
Smart clip	ICV1268			
Cathéter de post-dilatation	ICV1148	ICV1149	ICV1170	ICV1234
Cathéter de post-dilatation MICS	ICV1216	ICV1217	ICV1218	ICV1241

* Indiqué pour les approches sternales

** indiqué pour la chirurgie mini-invasive y compris la mini-thoracotomie

01.2. CONDITIONNEMENT

La bioprothèse PERCEVAL S est conservée unitairement dans une solution stérile tamponnée sans aldéhydes.

Les accessoires à usage unique (Dual Collapse, Dual support / Dual MICS support avec Smart clip et les cathéters de dilatation) sont fournis stériles en kit.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

Les indications revendiquées sont les suivantes :

« Remplacement de la valve aortique en cas de rétrécissement aortique calcifié associé à une chirurgie de pontage coronaire ou une autre chirurgie valvulaire. L'insuffisance aortique pure constitue une non indication. »

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Les bioprothèses valvulaires à implantation chirurgicale font partie des catégories homogènes de produits de santé, financées au titre des prestations d'hospitalisation devant faire l'objet d'une évaluation par la Commission en vue de leur inscription sur la liste des produits de santé financés au titre des prestations d'Hospitalisation mentionnée à l'article L.165-11 et R.165-49 du code de la sécurité sociale ([arrêté du 28 novembre 2013](#) avec prorogation du délai fixé pour les valves sans suture dans [l'arrêté du 1^{er} décembre 2017 modifiant l'arrêté du 28 novembre 2013](#)).

Le dispositif PERCEVAL S a été évalué pour la première fois par la Commission en date du 30 juin 2020. La Commission avait émis un avis favorable quant à son inscription dans l'indication : « *Remplacement de la valve aortique en cas de rétrécissement aortique calcifié associé à une chirurgie de pontage coronaire. L'insuffisance aortique pure constitue une non indication.* ». L'arrêté relatif à son inscription sur la Liste des produits de santé financés au titre des prestations d'hospitalisation n'a pas été publié à ce jour.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

03.2. DESCRIPTION

La valve PERCEVAL S est composée de 3 feuillets en péricarde bovin montés sur un stent auto-expansible en Nitinol. Elle est conservée dans une solution stérile tamponnée sans aldéhydes. La valve étant fournie démontée, leur diamètre nécessite d'être réduit avant l'implantation.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

L'objectif est le remplacement de la valve aortique (native ou prothèse préalablement implantée) avec rétrécissement serré. Les valves dites « sans suture » ou avec un nombre réduit de sutures font appel à des techniques chirurgicales conventionnelles ou mini-invasives avec résection de la valve native ou retrait de la valve préalablement implantée.

03.4. ACTES ASSOCIES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 63, 01/04/2020), les actes relatifs au remplacement chirurgical de la valve aortique sont repris dans le tableau suivant :

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

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. RAPPEL DE L'AVIS/DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 30 juin 2020, la Commission avait retenu les données spécifiques suivantes :

- ▶ Une étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée visant à démontrer la non infériorité de la valve sans suture PERCEVAL S par rapport aux valves chirurgicales avec sutures conventionnelles sur un taux de MACCE à un an de suivi chez 910 patients randomisés.
- ▶ Deux publications portant sur des études observationnelles visant à décrire les données de sécurité et d'efficacité de la valve sans suture PERCEVAL S. La première publication portait sur 731 patients avec un suivi à 30 jours et supérieur à 30 jours. La seconde portait sur 537 patients suivis jusqu'à 1 an.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Une actualisation de la notice marquée CE a été fournie. Cette notice permet notamment la levée de la contre-indication concernant les patients qui nécessitaient un double ou multiple remplacement ou réparation de valve.

04.1.1.3. ÉVENEMENTS INDESIRABLES

Sur la période 2014 – fin avril 2019, il a été répertorié les données de matériovigilance suivantes :

- ▶ En France : un taux d'incidence de 1,6%. Les principaux événements recensés étaient : 25 détériorations non structurales de la valve, 13 troubles de la conduction et 12 détériorations structurales de la valve.
- ▶ En Europe (hors France) : un taux d'incidence de 1,3%. Les principaux événements recensés étaient : 127 détériorations non structurales de la valve, 29 troubles de la conduction, 22 difficultés peropératoires, 20 endocardites, 19 détériorations structurales de la valve, 17 décès postopératoires non liés à la valve, 11 difficultés à collapser la valve en préopératoire.
- ▶ Au niveau mondial (hors Europe) : un taux d'incidence de 1,1%. Les principaux événements recensés étaient : 114 détériorations non structurales de la valve, 51 difficultés peropératoires, 13 troubles de la conduction, 10 difficultés à collapser la valve en préopératoire.

En complément, une analyse de la base MAUDE est fournie sur la période 2016-2019. Les principaux événements indésirables retrouvés sont : 281 détériorations non structurales de la valve, 155 troubles de la conduction, 103 difficultés peropératoires à implanter la valve, 50 détériorations structurales de la valve, 37 endocardites, 28 difficultés à collapser la valve en préopératoire, 22 décès de cause inconnue, 14 thromboses, 14 thrombocytopénies, 13 hémorragies et 11 explantations inexplicables.

04.1.1.4. DONNEES MANQUANTES

Afin d'être implantée, le diamètre de la valve nécessite d'être réduit avec une compression des feuillets. Ainsi, des données sur la durabilité à long terme de la valve sont manquantes.

Au total, une notice actualisée marquée CE a été fournie.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Lorsque le remplacement de la valve aortique est jugé indispensable, celui-ci est effectué par implantation chirurgicale avec sternotomie, d'une prothèse valvulaire mécanique ou d'une bioprothèse.

Les prothèses mécaniques sont très résistantes mais nécessitent un traitement anticoagulant à vie^{1,2,3}. Les bioprothèses valvulaires sont bien tolérées et ne favorisent pas la formation de thrombus mais leur longévité est inférieure à celle des prothèses mécaniques³.

Les bioprothèses sont implantées préférentiellement chez les sujets de plus de 65 ans et ceux chez qui un traitement anticoagulant est contre-indiqué^{1,2,3}.

L'implantation d'une bioprothèse par voie transartérielle ou transapicale peut permettre un remplacement valvulaire en cas de sténose aortique sévère symptomatique avec néanmoins des données manquantes en ce qui concerne la durabilité des prothèses.

Les recommandations de bonnes pratiques américaines⁴ et européennes⁵ en vigueur n'abordent pas spécifiquement la place des valves « sans suture » ou avec un nombre minimal de sutures dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la sténose aortique. Cependant, les recommandations européennes insistent sur la place du remplacement aortique chirurgical chez des patients nécessitant un pontage coronaire, une chirurgie de l'aorte ascendante ou un autre geste chirurgical sur une valve cardiaque et ayant :

- ▶ une sténose aortique sévère (recommandation de grade I-C) ;
- ▶ une sténose aortique modérée (recommandation de grade IIa-C).

Au regard des données cliniques disponibles, la Commission estime que la bioprothèse valvulaire aortique sans suture PERCEVAL S a un intérêt dans la stratégie thérapeutique liée à la prise en charge de la sténose aortique associée à un geste de pontage coronaire ou une autre chirurgie valvulaire associée dans le même temps opératoire.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, au regard de la notice actualisée marquée CE associée aux données analysées dans l'avis du 30 juin 2020, la Commission a trouvé un intérêt de la valve sans suture PERCEVAL S dans les situations où le patient nécessite un remplacement de sa valve aortique associé à un geste opératoire impliquant un temps de clampage et de circulation extracorporelle allongé (pontage coronaire ou autre chirurgie valvulaire).

¹ Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guideline on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur J Cardiothorac Surg 2012;42(4):S1-44.

² Svensson LG, Adams DH, Bonow RO, Kouchoukos NT, Miller DC, O'Gara PT, et al. Aortic valve and ascending aorta guidelines for management and quality measures. Ann Thorac Surg 2013;95(6 Suppl):S1-66.

³ Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, et al. 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 Practice Guidelines. J Thorac Cardiovasc Surg 2014;148(1):e1-132.

⁴ American Heart Association, American College of Cardiology, American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, 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):252-89.

⁵ 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):2451-96.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

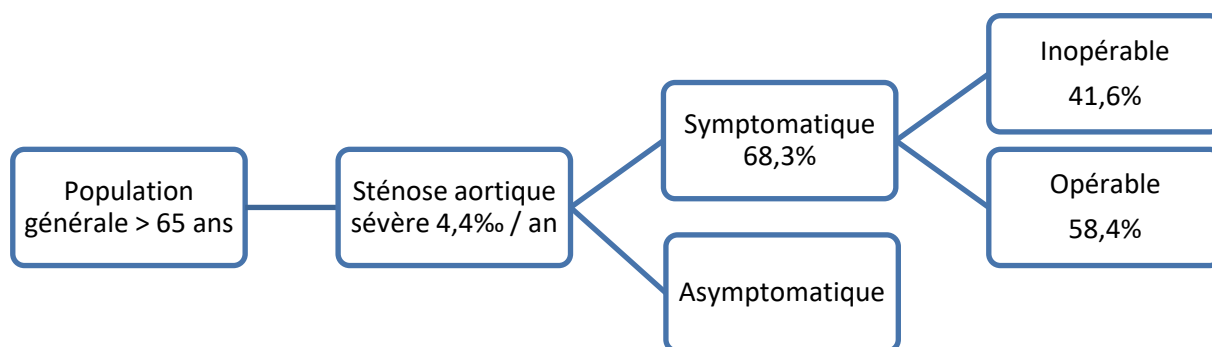
Les patients atteints de sténose aortique peuvent rester asymptomatiques pendant une longue période. L'évolution de la pathologie est variable en fonction des individus : âge, lésions associées, fonction ventriculaire gauche, comorbidités... À l'apparition des symptômes fonctionnels, le pronostic devient sévère à court ou moyen terme avec une survie moyenne de 15 à 50 % à 5 ans.

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

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Le profil étiologique de la sténose valvulaire aortique s'est modifié au cours des dernières années. Les atteintes dégénératives sont actuellement les plus fréquentes alors que l'origine rhumatismale est en déclin. Le diagnostic de cette pathologie a souvent lieu au cours de la sixième décennie. Une enquête épidémiologique réalisée sur la population américaine met en évidence une augmentation de la prévalence de la sténose aortique avec l'âge avec des taux compris entre 1,3 et 1,4% pour la classe d'âge 64-74 ans et des taux compris entre 2,8 et 4,6% pour les patients de plus de 75 ans⁶.

La dernière étude disponible sur la prévalence de la sténose aortique a permis l'élaboration d'un modèle permettant d'évaluer le nombre de patients potentiellement éligibles au remplacement valvulaire aortique par voie transcutanée⁷. Cette étude s'est basée sur une revue systématique de la littérature associée à la réalisation d'une méta-analyse. Au total, le modèle proposé est résumé dans le schéma suivant :



Enfin, selon les études analysées (voir 04.1.1.2. Données spécifiques), le taux de patients bénéficiant à la fois d'un remplacement valvulaire aortique chirurgical et d'un pontage coronaire est compris entre 20 et 30%.

04.2.3. IMPACT

Le remplacement valvulaire par une bioprothèse a fait la preuve de son efficacité, avec un risque thromboembolique limité en l'absence de traitement anticoagulant au long cours. Cependant, les tissus biologiques utilisés subissent une dégénérescence faisant intervenir plusieurs facteurs. Certains dépendent de la valve elle-même (architecture de la valve, traitement chimique du tissu biologique...). D'autres facteurs dépendent du malade lui-même :

⁶ Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. Lancet 2006;368(9540):1005-11.

⁷ Durko AP, Osnabrugge RL, Van Mieghem NM, Milojevic M, Mylotte D, Nkomo VT, et al. Annual number of candidates for transcatheter aortic valve implantation per country: current estimates and future projections. Eur Heart J. 2018;39(28):2635-2642.

âge et site d'implantation par exemple. La détérioration d'une bioprothèse est considérée comme un inconvénient majeur des valves biologiques du fait des risques périopératoires associés à une nécessaire réintervention chez des patients souvent âgés. Le risque opératoire est supérieur à celui d'une primo-opération, surtout en cas d'endocardite ou de geste plurivalvulaire.

En pratique, le choix entre une prothèse mécanique et une bioprothèse se fait au regard des risques hémorragique et thromboembolique inhérents à la pose d'une prothèse mécanique comparés au risque de détérioration structurelle de la bioprothèse, particulièrement marqué en position mitrale. L'avis des patients et les préférences des opérateurs sont également pris en considération⁸.

La bioprothèse valvulaire aortique sans suture PERCEVAL S répond à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Du fait de son mode d'action, la bioprothèse valvulaire aortique sans suture PERCEVAL S a un intérêt de santé publique compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité des pathologies concernées.

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

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes : remplacement de la valve aortique en cas de rétrécissement aortique calcifié associé à une chirurgie de pontage coronaire ou une autre chirurgie valvulaire. L'insuffisance aortique pure constitue une non indication.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

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

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

⁸ Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivas G, Baumgartner H, *et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the joint task force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2012;33:2451-96.

06 ÉTUDES COMPLÉMENTAIRES DEVANT ÊTRE PRÉSENTÉES À L'OCCASION DU RENOUELEMENT DE L'INSCRIPTION

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, en sus de l'actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations, la demande de renouvellement devra apporter les résultats définitifs de l'étude PERSIST-AVR. Les résultats intermédiaires issus d'un registre devront également être fournis afin d'évaluer la durabilité du dispositif (thrombose de la valve, endocardite, dysfonction non structurale de la valve, dysfonction structurale de la valve modérée à sévère, échec de la valve prothétique selon les définitions standardisées du consensus EAPCI-ESC-EACTS en vigueur) à long terme (5 ans puis 10 ans et 15 ans).

07 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

08 POPULATION CIBLE

Les données épidémiologiques disponibles ne sont pas assez précises pour estimer la population cible. Cependant, la population rejointe peut être approchée par l'analyse du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) en sélectionnant les séjours au cours desquels ont été effectués à la même date d'exécution les actes de remplacement valvulaire aortique et :

- ▶ de pontage coronaire avec circulation extracorporelle,
- ▶ d'une autre chirurgie valvulaire associée avec circulation extracorporelle⁹.

Ainsi, on dénombre de 2015 à 2018 :

	2015	2016	2017	2018
Nombre de patients distincts concernés par un remplacement valvulaire aortique et une chirurgie de pontage	3711	3502	3491	3178
Nombre de patients distincts concernés par un remplacement valvulaire aortique et un autre chirurgie valvulaire associée	1270	1282	1420	1454
TOTAL	4991	4784	4911	4632

Au total, la population rejointe peut être estimée au maximum à 4900 patients par an.

⁹ Les actes considérés sont les suivants :

- Actes CCAM de remplacement valvulaire aortique : DBKA006, DBKA003, DBKA009, DBKA011, DBMA001, DBMA006, DBMA009, DBMA015, DGKA011, DGKA015, DGKA018, DGKA014.
- Actes CCAM de pontage coronaire (avec circulation extracorporelle) : DDMA003, DDMA004, DDMA005, DDMA006, DDMA007, DDMA008, DDMA009, DDMA011, DDMA012, DDMA013, DDMA015, DDMA016, DDMA017, DDMA018, DDMA019, DDMA020, DDMA021
- Actes CCAM d'autre chirurgie valvulaire (avec circulation extracorporelle) : DBPA002, DBPA004, DBPA006, DBPA007, DBMA002, DBMA003, DBMA005, DBMA007, DBMA008, DBMA011, DBMA012, DBMA013, DBKA002, DBKA004, DBKA005, DBKA007, DBKA008, DBKA010, DBKA012.