

AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MÉDICAUXMELODY associée à son
cathéter d'insertion
ENSEMBLE IIBioprothèse valvulaire pulmonaire implantée
par voie veineuse transcutanée

Renouvellement d'inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs
médicaux et des technologies de santé le 15 février 2022

Faisant suite à l'examen du 1er février 2022, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 15 février 2022.

Demandeur : MEDTRONIC France SAS (France)**Fabricant** : MEDTRONIC INC (États-Unis)Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).

L'essentiel

Indications retenues	Pose de bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée en correction d'une dysfonction de la voie d'éjection ventriculaire droite (sténose, régurgitation pulmonaire ou lésions mixtes) chez des patients ayant une voie prothétique (un conduit prothétique, une allogreffe valvulaire ou une bioprothèse).
Service Rendu (SR)	Suffisant
Comparateur retenu	Autres bioprothèses valvulaires pulmonaires implantées par voie veineuse transcutanée.
Amélioration du Service Rendu	ASR de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	3 ans

Données analysées

Par rapport aux avis de la Commission du 27 juin 2017 et du 17 avril 2018, les données suivantes ont été transmises :

Données non spécifiques :

Deux méta-analyses d'études observationnelles :

- Une portant sur la comparaison des résultats cliniques péri-procéduraux et à moyen terme du remplacement valvulaire pulmonaire transcutané et chirurgical avec 18 études non randomisées incluses.
- Une portant sur les résultats à court et long terme de l'implantation d'une bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie transcutanée avec 19 études observationnelles incluses.

Données spécifiques :

- Une méta-analyse visant à déterminer l'incidence des endocardites infectieuses après implantation d'une bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée (gamme MELODY *versus* gamme SAPIEN) avec 47 études retenues.
- Six études observationnelles :
 - PAS 1, étude prospective, multicentrique, à simple bras visant à évaluer l'efficacité de l'implantation de MELODY à 5 ans de suivi et sa fonctionnalité à 10 ans de suivi. Cent cinquante patients ont été implantés et la durée moyenne de suivi était de 92,44 mois.
 - PAS 2, étude prospective, multicentrique, à simple bras visant à décrire les résultats hémodynamiques à court terme de MELODY. Cent patients ont été implantés et le suivi à 5 ans de ces patients est fourni.
 - Une étude prospective, monocentrique, non randomisée visant à comparer la bioprothèse valvulaire MELODY et la chirurgie sur un critère de jugement principal composite associant les décès et les échecs de la bioprothèse valvulaire MELODY. Quatre-cent-cinquante-deux patients ont été implantés (241 dans le groupe MELODY et 211 dans le groupe chirurgie) avec une durée de suivi de 4,8 ans dans le groupe MELODY et de 6,4 ans dans le groupe chirurgie.
 - Un registre multicentrique rétrospectif visant à décrire en vie réelle les résultats cliniques de la bioprothèse valvulaire MELODY. Cette étude a inclus 845 patients.
 - Une étude rétrospective multicentrique visant à évaluer la sécurité et l'efficacité de la bioprothèse valvulaire MELODY implantée dans une bioprothèse valvulaire pulmonaire défaillante chez 100 patients suivis 1 an.
 - L'étude post-inscription MELODY France, observationnelle, prospective, multicentrique, à simple bras visant à évaluer l'efficacité de la bioprothèse valvulaire MELODY en conditions réelles d'utilisation en France chez 80 patients suivis à 5 ans.
- Une actualisation des données de matériovigilance.

Éléments conditionnant le Service Rendu (SR)

– Spécifications techniques

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

– Modalités de prescription et d'utilisation	Celles mentionnées au chapitre 5.2 .
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, 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.
Population cible	La population rejointe, susceptible de recevoir une bioprothèse valvulaire pulmonaire peut être estimée à 115 patients par an en 2019, en augmentation constante depuis 2016 (acte DBLF009). À titre informatif, la population rejointe au titre de l'année 2020 est de l'ordre de 100 patients mais compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID-19, ces données sont à prendre en compte avec précaution. À noter que les données de remboursement de la bioprothèse valvulaire MELODY sont en constante diminution depuis 2016. Pour rappel, les experts évaluent le nombre de patients éligibles à l'implantation d'une bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée à 200 patients par an en France

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	5
1.1 Qualification de la demande	5
1.2 Modèles et références	5
1.3 Conditionnement	5
1.4 Revendications du demandeur	5
2. Historique du remboursement	6
3. Caractéristiques du produit	6
3.1 Marquage CE	6
3.2 Description	6
3.3 Fonctions assurées	7
3.4 Acte associé	7
4. Service Rendu (SR)	8
4.1 Intérêt du produit	8
4.2 Intérêt de santé publique	20
4.3 Conclusion sur le Service Rendu (SR)	21
5. Éléments conditionnant le Service Rendu (SR)	21
5.1 Spécifications techniques minimales	21
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	21
6. Amélioration du Service Rendu	23
6.1 Comparateurs retenus	23
6.2 Niveau d'ASR	23
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	23
8. Durée d'inscription proposée	23
9. Population cible	23

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – février 2022

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande de renouvellement 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).

1.2 Modèles et références

Descriptif des produits	Références
Bioprothèse valvulaire pulmonaire MELODY	PB1018 ; PB1016
Système d'implantation ENSEMBLE II	ENS1018 ; ENS1020 ; ENS1022

1.3 Conditionnement

La bioprothèse valvulaire pulmonaire MELODY à usage unique est fournie stérile (solutions de glutaraldéhyde) dans un emballage en verre borosilicaté fermé, par un bouchon à vis en polypropylène et un joint en propylène éthylène.

Le système d'implantation ENSEMBLE II à usage unique est stérilisé à l'oxyde d'éthylène et emballé dans une double poche de transfert stérile.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande de renouvellement d'inscription concerne les indications suivantes :

« pose de bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée, en correction d'une dysfonction de la voie d'éjection ventriculaire droite (sténose, régurgitation pulmonaire ou lésions mixtes) chez des patients ayant une voie prothétique (conduit, allogreffe, bioprothèse). »

1.4.2 Comparateurs revendiqués

Les comparateurs revendiqués sont les suivants :

Indications	Comparateurs
Dysfonction de la voie d'éjection ventriculaire droite chez des patients ayant une voie prothétique de type conduit ou allogreffe	Autres valves pulmonaires transcutanées inscrites sur la LPPR.
Dysfonction de la voie d'éjection ventriculaire droite chez des patients ayant une bioprothèse préalablement implantée défaillante	Chirurgie de remplacement de la voie prothétique

1.4.3 ASR revendiquées

Les niveaux d'ASR revendiqués sont les suivants :

Indications	Compareurs	AASR
Dysfonction de la voie d'éjection ventriculaire droite chez des patients ayant une voie prothétique de type conduit ou allogreffe	Autres valves pulmonaires transcutanées inscrites sur la LPPR.	Absence (V)
Dysfonction de la voie d'éjection ventriculaire droite chez des patients ayant une bioprothèse préalablement implantée défailante	Chirurgie de remplacement de la voie prothétique	Importante (II)

2. Historique du remboursement

La bioprothèse valvulaire pulmonaire associée au cathéter d'insertion ENSEMBLE II a été évaluée pour la première fois par la Commission en 2017. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à [l'arrêté du 22 novembre 2017](#) (Journal officiel du 24 novembre 2017).

La dernière évaluation de ce dispositif par la Commission date de 2018 pour une extension d'indication dont la prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à [l'arrêté du 22 juin 2018](#) (Journal Officiel du 28 juin 2018).

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe III, notification par DEKRA Certification B.V. (n°0344), Pays-Bas.

3.2 Description

La bioprothèse valvulaire pulmonaire MELODY se compose d'une valve jugulaire hétérologue d'origine bovine suturée dans un stent en platine-iridium soudé au laser. Ce dispositif est disponible en deux tailles : la référence PB1018 couvre des diamètres de conduit prothétique allant de 16 à 22 mm, la référence PB1016 couvre des diamètres de conduit allant de 16 à 20 mm. Cette bioprothèse nécessite un sertissage avant son insertion. Le stent présente à ses deux extrémités des sutures de couleurs différentes (blanc ou bleu) qui indiquent le sens de montage de la valve dans le système de largage.

Chaque système d'implantation se compose d'un cathéter à double ballonnet avec gaine rétractable en PTFE. Le système d'implantation a un diamètre de 22 Fr. Une fois gonflé, le ballonnet interne atteint la moitié du diamètre du ballonnet externe. Les deux ballonnets sont en nylon. La gaine du système d'implantation comporte une lumière latérale permettant de rincer le système ; elle est recouverte d'un manchon hémostatique visant à réduire au maximum le saignement au site d'insertion. Le système d'implantation est muni d'un obturateur distal en polyéther bloc amide (PEBAX) de forme conique. Le système d'implantation est compatible avec un guide de 0,889 mm (0,035 pouce). Le système ENSEMBLE II est un cathéter d'insertion dépourvu d'esters, de phtalates et doté de bandes de marquage radio-opaques en dessous du ballonnet.

Le tableau suivant récapitule les dimensionnements obtenus après déploiement en fonction des pressions appliquées aux ballonnets interne et externe :

Taille du système d'implantation – Ballonnet interne / Ballonnet externe	Pression maximale appliquée au ballonnet interne		Pressions appliquées au ballonnet externe		Diamètre extérieur de la valve pulmonaire transcathéter correspondant (mm) ballonnet gonflé
	atm	kPa	atm	kPa	
Taille 18 mm Interne : 9 mm x 3,5 cm Externe : 18 mm x 4 cm	5	506	1	101	17,9
			2	203	18,6
			3	304	19,4
			4 (pression théorique de rupture)	405	20,1
Taille 20 mm Interne : 10 mm x 3,5 cm Externe : 20 mm x 4 cm	5	506	1	101	19,7
			2	203	20,7
			3	304	21,7
			4 (pression théorique de rupture)	405	22,4
Taille 22 mm Interne : 11 mm x 3,5 cm Externe : 22 mm x 4 cm	4,5	456	1	101	21,8
			2	203	22,8
			3 (pression théorique de rupture)	304	24,1

Il est recommandé de ne pas dépasser la taille maximale du système d'implantation de 20 mm pour la référence PB1016 et de 22 mm pour la référence PB1018 afin d'éviter la création de régurgitations.

3.3 Fonctions assurées

Les bioprothèses valvulaires pulmonaires implantées par voie veineuse transcutanée ne nécessitent pas de chirurgie avec sternotomie. Elles sont conçues pour être implantées par insertion via la veine fémorale pour placement au niveau d'une voie pulmonaire prothétique. Les feuillets de la valve sont plaqués contre la paroi du conduit. L'objectif est de rétablir un écoulement sanguin unidirectionnel entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire.

3.4 Acte associé

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 68, 09/12/2021), l'acte associé à la pose d'une bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée est référencé sous le chapitre « 4. Appareil circulatoire – 4.2 Actes thérapeutiques sur le cœur et ses vaisseaux – 4.2.2 Actes thérapeutiques sur les valves cardiaques – 4.2.2.7 Autres actes sur les orifices du cœur ».

DBLF009

Pose d'une bioprothèse de la valve pulmonaire dans un conduit prothétique, par voie veineuse transcutanée

4. Service Rendu (SR)

4.1 Intérêt du produit

4.1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables, risques liés à l'utilisation

4.1.1.1 Rappel des avis précédemment émis par la Commission

Dans son avis du 27 juin 2017 [\[lien\]](#), la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) par rapport à MELODY associée au système d'insertion de première génération ENSEMBLE, sur la base des éléments suivants :

- 7 études spécifiques à MELODY associée au système d'insertion ENSEMBLE de première génération :
 - PAS 1, étude prospective, multicentrique, à simple bras portant sur 150 patients implantés suivis 67,5 mois en moyenne. L'objectif était de confirmer la fonctionnalité de MELODY à long terme (5 ans).
 - PAS 2, étude prospective, multicentrique, à simple bras portant sur 101 patients implantés suivis 40,7 mois en moyenne. L'objectif était de confirmer la fonctionnalité de MELODY à court terme (6 mois) en vie réelle.
 - PMSS, étude prospective, multicentrique, à simple bras portant sur 63 patients implantés suivis 56 mois en moyenne. L'objectif était de suivre les performances cliniques de MELODY à long terme (5 ans).
 - MELODY France, étude post-inscription demandée par la Commission, prospective, multicentrique, à simple bras ayant permis l'inclusion de tous les patients implantés en France sur une période de 2 ans. L'objectif était de suivre la sécurité et la performance de MELODY en France. Au total, 86 patients ont été screenés et les résultats à 1 an étaient fournis.
 - La publication de Fraisse *et al.*¹ relative au STIC qui était en cours de réalisation lors de l'évaluation de MELODY associée à ENSEMBLE de 2011. Cette étude prospective, multicentrique avait pour objectif d'évaluer les résultats cliniques et de suivre les complications de MELODY. Au total, 64 patients ont été implantés et ont été suivis 4,6 ans (médiane).
 - La publication de Cardoso *et al.*², revue systématique de la littérature portant sur l'intérêt de la pose préalable d'un stent en vue de la prévention des fractures de stent de la valve MELODY.
 - La publication de Hill *et al.*³ relative à la surveillance post-market de la prothèse MELODY et de l'exploitation de la base de données MAUDE.

La dernière évaluation de la Commission date du 17 avril 2018 avec l'ajout d'une indication (insertion de la bioprothèse valvulaire MELODY dans une valve préalablement implantée défaillante). La Commission s'était prononcée pour un service attendu suffisant et une ASA importante (ASA II) par rapport à la chirurgie de remplacement de la valve prothétique sur la base d'une étude non publiée, intitulée BPV. Il s'agissait d'une analyse combinée de plusieurs études menées par Medtronic

¹ Fraisse A., Aldebert P., Malekzadeh-Milani S., Thambo J.B., Piéchaud J.F., Aucoururier P., *et al.* Melody transcatheter pulmonary valve implantation: results from a French registry. Arch Cardiovasc Dis. 2014;107(11):607-14.

² Cardoso R, Ansari M, Garcia D, Sandhu S, Brinster D, Piazza N. Prestenting for prevention of melody valve stent fractures: a systematic review and meta-analysis. Catheter Cardiovasc Interv. 2016;87(3):534-9.

³ Hill KD, Goldstein BH, Angtuaco MJ, Chu PY, Fleming GA. Post-market surveillance to detect adverse events associated with Melody valve implantation. Cardiol Young. 2017 ;27(6):1090-1097.

prenant en compte l'ensemble des patients ayant eu la pose de bioprothèse valvulaire pulmonaire MELODY dans une bioprothèse valvulaire pulmonaire préalablement implantée défaillante. Cette étude rétrospective, multicentrique, descriptive et sans hypothèse formulée *a priori* permettait le suivi des patients annuellement. Au total, 125 patients ont été inclus avec des résultats disponibles à 1 an pour 71 patients.

Ces études portaient sur la bioprothèse valvulaire MELODY, seuls les cathéters d'insertion étaient différents. Pour rappel, ENSEMBLE et ENSEMBLE II différaient par les éléments suivants :

- élimination des esters et des phtalates ;
- ajout de bandes de marquage radio-opaques sous le ballonnet.

4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

Deux méta-analyses non spécifiques sont fournies et ont été retenues. Elles sont décrites dans le tableau suivant :

Auteur	Objectif et méthode	Résultats	Commentaires
Ribeiro <i>et al.</i> 2020 ⁴	Objectif : comparer les résultats cliniques péri-procéduraux et à moyen terme du remplacement valvulaire pulmonaire transcutané et chirurgical. Méthode : recherche dans les bases Cochrane et Medline jusqu'à janvier 2019 de tout type d'étude en cohérence avec l'objectif et comparant les techniques chirurgicales et transcutanées complétée par une recherche manuelle. Analyse des études par deux personnes. Critère de jugement principal : décès péri-procédural. Critères de jugement secondaires : complications liées à la procédure, durée de séjour, décès, endocardite infectieuse, réintervention, gradient du pic de pression systolique trans-valvulaire pulmonaire, régurgitation pulmonaire importante.	18 études non randomisées incluses. Caractéristiques des patients à l'inclusion différentes entre les deux groupes de traitement (pathologie congénitale initiale et type de conduit). Résultats (OR < 1 en faveur du geste transcutané, modèle à effet aléatoire) : – Décès péri-procédural (11 études) : OR 0,56 IC_{95%} [0,19 ; 1,59], I²=0% – Complications liées à la procédure (7 études) : OR 0,38 IC_{95%} [0,18 ; 0,82], I² = 73% – Durée de séjour (10 études) : différence moyenne -4,32 IC_{95%} [-4,32 ; -3,31], I² = 100% – Décès pendant le suivi (6 études) : OR 0,78 IC_{95%} [0,30 ; 2,00], I² = 0% – Réintervention (9 études) : OR 0,51 IC_{95%} [0,17 ; 1,55], I² = 71% – Endocardite infectieuse (10 études) : OR 3,09 IC_{95%} [1,89 ; 5,06], I² = 0% – Régurgitation pulmonaire importante (6 études) : OR 0,21 IC_{95%} [0,06 ; 0,69], I² = 0% – Gradient du pic de pression systolique trans-valvulaire pulmonaire (4 études) : différence moyenne -5,42 IC_{95%} [-10,94 ; 0,10]	Méta-analyse d'études observationnelles avec groupes de patients hétérogènes (caractéristiques des patients à l'inclusion différentes entre les groupes de traitement, indications d'intervention différentes). Définition des critères de jugement différente entre les études incluses. Analyses de sensibilité réalisées confortant les résultats rapportés. Risque d'endocardite infectieuse sous-estimé (suivi plus long disponible pour le geste chirurgical). Biais de publication recherché et mis en évidence.
Chatterjee <i>et al.</i> 2017 ⁵	Objectif : réaliser une revue de la littérature et une méta-analyse des études observationnelles publiées sur les résultats à court et long terme de l'implantation d'une bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie transcutanée. Méthode : recherche dans les bases Medline et Scopus jusque fin août 2016. Extraction et analyse des données par deux auteurs.	19 études observationnelles incluses (13 études avec MELODY, 3 études avec la gamme SAPIEN et 3 études avec MELODY ou la gamme SAPIEN) avec 1044 patients avec tentative de pose d'une bioprothèse valvulaire pulmonaire transcutanée (942 patients avec MELODY et 102 patients avec la gamme SAPIEN). Résultats (modèle à effet aléatoire) :	Méta-analyse d'études observationnelles avec caractéristiques des patients à l'inclusion et durées de suivi hétérogènes. Études incluses avec de petits échantillons.

⁴ Ribeiro JM, Teixeira R, Lopes J, Costa M, Pires A, Gonçalves L. Transcatheter Versus Surgical Pulmonary Valve Replacement: A Systemic Review and Meta-Analysis. Ann Thorac Surg. nov 2020;110(5):1751-61.

⁵ Chatterjee A, Bajaj NS, McMahon WS, Cribbs MG, White JS, Mukherjee A, *et al.* Transcatheter Pulmonary Valve Implantation: A Comprehensive Systematic Review and Meta - Analyses of Observational Studies. J Am Heart Assoc. 2017 ;6(8):e006432.

Auteur	Objectif et méthode	Résultats	Commentaires
	Critères de jugement principaux : succès procédural et taux de réintervention. Critères de jugement secondaires : complications procédurales, survie, incidence des endocardites infectieuses	– Succès procédural (19 études) : 96,2% IC_{95%} [94,6 ; 97,4], I² = 0% – Complications totales (17 études) : 10,1% IC_{95%} [7,3 ; 13,8], I² = 52,1% – Décès (19 études) : 1,5% IC_{95%} [0,8 ; 2,6], I² = 0% ; 0,6 pour 100 patients-année IC_{95%} [0,3 ; 0,9] avec 17 décès dont 4 par endocardite infectieuse – Complications de la voie d'accès (16 études) : 2,8% IC_{95%} [1,7 ; 4,6], I² = 0% – Compression / dissection des artères coronaires (17 études) : 1,3% IC_{95%} [0,7 ; 2,3], I² = 0% – Rupture de conduit (17 études) : 4,1% IC_{95%} [2,5 ; 6,8], I² = 43,6% – Perforation de l'artère pulmonaire (17 études) : 2,1% IC_{95%} [1,3 ; 3,5], I² = 0% – Délogement de la prothèse (17 études) : 2,5% IC_{95%} [1,3 ; 4,8], I² = 38,5% – Conversion chirurgicale (18 études) : 3,4% IC_{95%} [2,3 ; 5,2], I² = 7,8% – Réintervention : 4,4 patients pour 100 patients-année IC_{95%} [3,0 ; 5,9], I² = 51,4% avec 2,7 pour 100 patients-année IC_{95%} [1,7 ; 3,7], I² = 44,7% par cathétérisme et 1,7 pour 100 patients-année IC_{95%} [1,2 ; 2,2], I² = 0% par voie chirurgicale. 77,5% des réinterventions pour cause de sténose, 15,2% pour cause d'endocardite infectieuse, 1,8% pour régurgitation pulmonaire et 5,2% pour d'autres causes. – Fractures de stent : 4,4 pour 100 patients-année IC_{95%} [2,4 ; 6,3], I² = 79,7% dont fracture de type 2/3 recensée chez 1,3 pour 100 patients-année IC_{95%} [0,5 ; 2,0], I² = 53,3%. – Effet du pré-stenting : moins de fracture de stent (2,3 <i>versus</i> 7,2 pour 100 patients-année pour les études avec plus de 75% de préstenting, I² = 57,7% ou moins de 75% de préstenting, I² = 26,9%, respectivement) et moins de réintervention (2,9, I² = 0% <i>versus</i> 6,5, I² = 56,5% pour 100 patients-année) – Endocardite infectieuse : 1,4 pour 100 patients-année IC_{95%} [0,9 ; 2,0], I² = 11,9%	Définition des critères de jugement différente entre les études incluses. Biais de publication recherché et mis en évidence.

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

Une méta-analyse a été fournie (Lehner *et al.* 2019⁶) mais elle est décrite dans le chapitre suivant (4.1.1.4 Événements indésirables) car elle porte spécifiquement sur les endocardites infectieuses.

Six études spécifiques à la bioprothèse valvulaire MELODY sont fournies et ont été retenues. Elles sont décrites dans le tableau suivant :

Auteur / Étude	Objectif et méthode	Caractéristiques des patients	Résultats				Commentaires	
PAS 1	Objectif : confirmer l'efficacité de l'implantation de MELODY à 5 ans et évaluer sa fonctionnalité à 10 ans. Méthode : étude prospective, multicentrique, à simple bras. Critère de jugement principal : absence de dysfonctionnement de la valve à 5 ans (déjà rapporté dans le précédent avis de 2017 de la CNEDiMTS) comprenant les réinterventions chirurgicales, interventionnelles et des conditions hémodynamiques altérées.	171 patients recrutés, 167 patients cathétérisés, 150 patients implantés. Durée moyenne de suivi : 92,44 mois. 28 patients perdus de vue sur 10 ans. Parmi les patients implantés : – 63,5% de sexe masculin – Cardiopathie congénitale initiale : 50,9% tétralogie de Fallot, 20,4% maladie de la valve aortique (Ross), 10,8% transposition des gros vaisseaux, 9,6% truncus artériel, 4,8% ventricule droit à double sortie, 1,8% sténose pulmonaire isolée, 1,2% autre. – NYHA : 15% classe I, 66,5% classe II, 18% classe III					Performances hémodynamiques et statut NYHA non rapportés car nombreuses données manquantes.	
			<table><tr><td>Nb patients</td><td>Absence de dysfonction de MELODY à 10 ans</td><td>Erreur standard selon la méthode de Peto</td><td>Borne inférieure de l'IC95% en unilatéral</td></tr><tr><td>149</td><td>52,9%</td><td>6,3%</td><td>42,0%</td></tr></table>	Nb patients	Absence de dysfonction de MELODY à 10 ans	Erreur standard selon la méthode de Peto		Borne inférieure de l'IC95% en unilatéral
Nb patients	Absence de dysfonction de MELODY à 10 ans	Erreur standard selon la méthode de Peto	Borne inférieure de l'IC95% en unilatéral					
149	52,9%	6,3%	42,0%					
PAS 2	Objectif : vérifier les résultats hémodynamiques à court terme de MELODY Méthode : étude prospective, multicentrique, à	131 patients inclus dans l'étude, 121 patients cathétérisés et 100 patients ayant bénéficié de l'implantation de MELODY. Suivi de 5 ans ou jusqu'à explantation de la valve.	Critères d'efficacité non rapportés, voir infra pour les événements indésirables.				Performances hémodynamiques et statut NYHA non rapportés car nombreuses données manquantes.	

⁶ Lehner A, Haas NA, Dietl M, Jakob A, Schulze-Neick I, Dalla Pozza R, *et al.* The risk of infective endocarditis following interventional pulmonary valve implantation: A meta-analysis. J Cardiol. sept 2019;74(3):197-205.

Auteur / Étude	Objectif et méthode	Caractéristiques des patients	Résultats	Commentaires
	simple bras, en pratique courante. Critères de jugement principal : fonction hémodynamique à 6 mois (déjà rapporté dans le précédent avis de 2017 de la CNEDiMTS)	Pour les 131 patients recrutés : – patients âgés de 20,1 ans ± 9,8 – 66,4% de sexe masculin – cardiopathie initiale : 39,7% tétralogie de Fallot, 17,6% de maladie de la valve aortique (Ross), 15,3% truncus arteriosus, 7,6% transposition des gros vaisseaux, 7,6% de ventricules droits à double sortie, 3,8% de sténose pulmonaire isolée, 3,1% atrésie pulmonaire, 5,3% autre – type de conduit : 64,9% allogreffe, 17,6% conduit biologique valvé, 13,7% bioprothèse, 3,8% conduit synthétique. – 21,1% sténose, 45,5% régurgitation, 33,3% lésions mixtes		
Georgiev et al. 2020 ⁷	Objectif : comparer les résultats de MELODY et de la chirurgie Méthode : étude prospective, monocentrique, comparative, non randomisée Critères de jugement principaux : décès et échec de la valve Critères de jugement secondaires : endocardite infectieuse avec ou sans implantation d'un nouveau dispositif	452 patients implantés dont 241 dans le groupe MELODY et 211 dans le groupe chirurgie. Type de conduit préalablement implanté : 65% d'allogreffes, 27% de conduits HANCOCK, 5% de conduits CONTEGRA et 3 % d'autres valves. Caractéristiques des patients significativement différentes entre les deux groupes de traitement à l'inclusion (nombre d'intervention chirurgicales cardiaques préalables, paramètres hémodynamiques).	1,7% de perdus de vue dans le groupe MELODY et 8% de perdus de vue dans le groupe chirurgie Durée de suivi de 4,8 ans (0,2 ; 11,6) dans le groupe MELODY et de 6,4 ans (0,2 ; 12,6) dans le groupe chirurgie. Critères de jugement principaux : – Décès : 18 décès / 452 dont 7 dans le groupe MELODY (/241) et 11 dans le groupe chirurgie (/211). Dans le groupe MELODY → 2 décès liés à la procédure. – Réintervention : • MELODY : 18 remplacements de valve dont 6 avec MELODY et 12 une valve chirurgicale. Causes : 17 sténoses récurrentes, 1 lésion mixte. • Chirurgie : 24 patients avec réintervention dont 18 avec remplacement transcutané. Critères de jugement secondaires : gradient RVOT non rapporté au vu des effectifs non décrits.	Absence de randomisation, absence d'appariement entre les groupes de traitement. En conséquence, aucune conclusion possible sur la comparaison des groupes de traitement. Estimation à 10 ans de Kaplan-Meier non rapportées au regard du faible nombre de patients soumis au risque. Grand nombre de données manquantes.

⁷ Georgiev S, Ewert P, Eicken A, Hager A, Hörer J, Cleuziou J, et al. Munich comparative study – Prospective long-term outcome of the transcatheter MELODY valve versus surgical pulmonary bioprostheses with up to 12 years of follow-up. Circ Cardiovasc Interv. 2020 ;13 :e008963.

Auteur / Étude	Objectif et méthode	Caractéristiques des patients	Résultats	Commentaires
Nordmeyer <i>et al.</i> 2019 ⁸	Objectif : obtenir des données en vie réelle de l'implantation de la bioprothèse valvulaire MELODY Méthode : registre multicentrique rétrospectif Critère de jugement principal : - critère composite associant les décès liés à l'intervention ou à la valve, les réopérations ou réintervention au-delà des 48 premières heures - endocardite infectieuse Critères de jugement secondaires : complications procédurales, suivi hémodynamique	845 patients âgés de 21 ans ± 11 67% de sexe masculin 54% de sténoses / 22% de régurgitation / 24% de lésions mixtes Cardiopathie initiale : 31% de tétralogies de Fallot, 20% de pathologie sur la valve aortique (Ross), 18% d'atrésie pulmonaire, 11% de troncus arteriosus, 9% de transpositions des gros vaisseaux, 4% de ventricule droit à double sortie, 7% autres. Nature du conduit : 6% de conduit natif ou avec un patch, 68% d'allogreffe, 11% de xénogreffe, 7% de bioprothèse valvulaire stentée, 8% autres.	Pré-stenting : 87% Critères de jugement principaux : - Critère composite associant les décès liés à la procédure ou à la valve, les réopérations / réinterventions = 4,2% patients-années IC_{95%} [3,7- 4,9]. Incidence cumulée à 6 ans de 20,8% et de 28,4% à 8 ans. Durant le suivi, 9,5% de réopération, 14,4% une réintervention et 0,6% de décès dus à des endocardites infectieuses. - Endocardite infectieuse : 12,9% dont 62% définies en lien avec l'implantation et 38% définies possiblement en lien. Incidence de 2,3% IC_{95%} [1,9 ; 2,8]. Critère de jugement secondaire sur l'hémodynamique : améliorations des paramètres hémodynamique en post-intervention → réduction du gradient de pression RVOT de 36 à 12 mmHg et de la pression systolique du ventricule droit de 61 à 40 mmHg	Étude rétrospective. Aucun audit pour le recueil de données. Données hémodynamiques de suivi non rapportées au regard des données manquantes.
Cabalka <i>et al.</i> 2018 ⁹	Objectif : évaluer la sécurité et l'efficacité de MELODY dans une bioprothèse valvulaire pulmonaire défaillante. Méthode : étude rétrospective multicentrique Absence de hiérarchisation des critères de jugement.	100 patients inclus âgés de 24,9 ans ± 12,6 46% de sexe féminin 18% de sténoses, 28% de régurgitations, 55% de lésions mixtes. Cardiopathie initiale : 80% de tétralogies de Fallot, 11% de sténoses, 9% autres	Pré-stenting : 14%. Succès de la procédure : 99%. En post-procédural : 1 régurgitation pulmonaire et 1 patient avec gradient RVOT > 35 mmHg. Pendant le suivi : - Absence de dysfonctionnement de la valve : 98% (n à risque 51) à 1 an et 96% (n à risque à 28) 2 ans (estimation selon la méthode de Kaplan-Meier) - Gradient RVOT > 35 mmHg : 99% à 1 an et 2 ans (n à risque 52 et 30 respectivement) (estimation selon la méthode de Kaplan-Meier) - Autres données non rapportées compte tenu des données manquantes.	Étude rétrospective avec données manquantes. Absence de corelab.

⁸ Nordmeyer J, Ewert P, Gewillig M, AlJufan M, Carminati M, Kretschmar O, *et al.* Acute and midterm outcomes of the post-approval MELODY Registry: a multicentre registry of transcatheter pulmonary valve implantation. *Eur Heart J.* 2019;40(27):2255-64.

⁹ Cabalka AK, Asnes JD, Balzer DT, Cheatham JP, Gillespie MJ, Jones TK, *et al.* Transcatheter pulmonary valve replacement using the melody valve for treatment of dysfunctional surgical bioprostheses: A multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155(4):1712-1724.e1.

Auteur / Étude	Objectif et méthode	Caractéristiques des patients	Résultats	Commentaires
MELODY France	Objectif : évaluer l'efficacité de MELODY Méthode : étude observationnelle, prospective, multicentrique, à simple bras Critère de jugement principal : taux de réintervention à 1 an	80 patients consécutifs implantés sur une période de 2 ans dans 9 centres actifs Âge moyen : 24 ans $\pm$ 13 61,3% (n=49) d'hommes Type de lésions : Sténose (n=33), fuite pure (n=19), lésions mixtes (n=22), données manquantes (n=6). Maladie congénitale initiale : tétralogie de Fallot (53,8%, n=43), transposition des gros vaisseaux (12,5%, n=10), truncus arteriosus (6,3%, n=5), maladie de la valve aortique avec intervention de Ross (12,5%, n=10), sténose pulmonaire isolée (3,8%, n=3), atrésie pulmonaire à septum ouvert (6,3%, n=5), autre (12,5%, n=10) Statut NYHA : I (26,3%, n=20), II (52,6%, n=40), III (21,1%, n=16), 4 données manquantes	Pré-stenting : 96,3% Nombre de réinterventions - à 1 an (critère de jugement principal) : n=2 (1 infection aiguë avec explantation, 1 obstacle valvulaire avec redilatation), taux de 2,6% IC_{95%} [0,3 ; 9,1] - à 5 ans : n=16 (7 obstacles valvulaires, 8 infections aiguës, 1 autre liée à MELODY) avec 9 explantations et 2 réintervention avec pose d'une seconde bioprothèse valvulaire MELODY Taux estimé de réintervention à 5 ans selon la méthode de Kaplan-Meier : 16,6% IC_{95%} [9,7 ; 27,6] Incidence de réintervention à 5 ans = 3,42 par 100 patients-années (IC_{95%} [1,77 ; 5,97]) Reprise d'une activité après implantation entre 0,2 et 1,5 mois après l'intervention.	Rapport final de l'étude post-inscription demandée par la Commission. Données manquantes : 51,3% à 5 ans. Registre des patients non inclus disponible. Description de l'activité des centres.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des études

Recommandation de pratique clinique

Les dernières recommandations de pratique clinique de la Société Européenne de Cardiologie¹⁰ soulignent que les études récentes confirment le risque relativement élevé d'endocardite infectieuse des patients bénéficiant d'une chirurgie sur la valve pulmonaire, particulièrement en cas d'antécédent d'endocardite infectieuse ou d'implantation d'un conduit issu d'une veine jugulaire bovine. Une attention particulière doit être portée lors de l'implantation d'une bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée de la gamme MELODY.

Méta-analyse

Auteur	Méthode et objectif	Résultats	Commentaires
Lehner <i>et al.</i> ⁶	Objectif : déterminer l'incidence d'endocardite infectieuse après implantation d'une bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée. Méthode : recherche dans les bases Embase, Cochrane et Medline de 2000 à 2018 en consultant également les registre d'études cliniques. Recherche manuelle complémentaire. Sélection des études par trois personnes.	47 études retenues (30 sur MELODY avec 3616 patients et 17 études sur la gamme SAPIEN (1^{ère} génération, XT et 3) avec 501 patients). Durée moyenne de suivi : 35 mois $\pm$ 22 pour MELODY et 23 mois $\pm$ 16 pour la gamme SAPIEN. Méta-analyse avec modèle à effet aléatoire : 214 endocardites infectieuses rapportées avec MELODY soit un taux d'incidence de 4,9% IC_{95%} [3,6 ; 6,2], I² = 22% et 5 avec la gamme SAPIEN soit un taux d'incidence de 1,3% IC_{95%} [0,3 ; 2,3], I² = 0%. Durée avant l'apparition de l'endocardite infectieuse : 20 mois $\pm$ 16 pour MELODY <i>versus</i> 2 mois $\pm$ 0 pour la gamme SAPIEN.	Méta-analyse d'études observationnelles dont certaines rétrospectives et avec de petits effectifs. Réalisation d'analyses de sensibilité.

Études cliniques

Auteur / Étude	Résultats
PAS 1	62 patients avec 127 événements indésirables sérieux liés ou possiblement liés au dispositif. Principaux événements indésirables jusqu'à 10 ans de suivi : sténose (22%), fracture de stent majeure (14,7%) et endocardite infectieuse (11,3%) A 10 ans : – Absence de mortalité toutes causes (estimation selon la méthode de Kaplan-Meier) : 90,2% (11 décès dont 1 lié possiblement à la procédure, 3 possiblement lié au dispositif et 1 lié au dispositif) – Réintervention par cathétérisme : 16% avec autre bioprothèse valvulaire transcutanée, 14% avec un autre implant, 8,7% avec angioplastie par ballonnet. Pour 31 patients, indication de réintervention : fonction hémodynamique sévèrement altérée

¹⁰ Baumgartner H, De Backer S, Babu-Narayan S, Budts W, Chessa M, Diller G, *et al.* 2020 ESC guidelines for the management of adult congenital heart disease. Eur Heart J. 2021;42(6):563-645.

Auteur / Étude	Résultats
	- Remplacement chirurgical du conduit de la voie d'éjection : 17,3% des patients explantés avec remplacement de conduit et 6,7% avec un autre type d'intervention. Pour 13 patients, remplacement dû à une sténose et pour 10 patients remplacement dû à une endocardite infectieuse - Absence de rupture majeure de stent : estimation selon la méthode de Kaplan-Meier : 83,7%
PAS 2	Événements indésirables durant le suivi : sur les 100 patients implantés, 33 patients avec 78 événements indésirables graves possiblement en lien ou en lien avec MELODY. Les plus fréquents ont été les suivants : endocardites infectieuses (n=16) chez 13 patients (13%), sténoses récurrentes (12%), régurgitations (9%) et fractures majeures de stent (6%). Estimations Kaplan-Meier à 5 ans : - Absence de fracture majeure de stent : 93% IC_{95%} [81,4 ; 97,5] - Absence de réintervention sur la valve : 92,8% IC_{95%} [80,9 ; 97,4]. Pendant le suivi, 6 réinterventions : 3 implantations d'une seconde valve MELODY, 3 angioplasties. - Absence de remplacement chirurgical du conduit : 82,4% IC_{95%} [70,1 ; 90]. 17 patients avec une chirurgie : 8 endocardites infectieuses, 4 sténoses secondaires à 1 fracture de stent, 4 sténoses récurrentes, 1 remplacement de conduit concomitant à un remplacement de la valve aortique. - Absence de décès : 97,5% IC_{95%} [86,4 ; 99,6]. 2 décès non liés au dispositif ou à la procédure.
Georgiev et al. 2020 ¹¹	18 décès / 452 dont 7 dans le groupe MELODY (/241) et 11 dans le groupe chirurgie (/211). Dans le groupe MELODY → 2 décès liés à la procédure. Réintervention : - MELODY : 18 remplacements de valve dont 6 avec MELODY et 12 une valve chirurgicale. Causes : 17 sténoses récurrentes, 1 lésion mixte. - Chirurgie : 24 patients avec réintervention dont 18 avec remplacement transcutané. Endocardite infectieuse : 24 endocardites infectieuses dont 18 dans le groupe MELODY et 6 dans le groupe chirurgie. Aucun décès lié à une endocardite infectieuse. Incidence annuelle de 1,6% dans le groupe MELODY et 0,5% dans le groupe chirurgie.
Nordmeyer et al. 2019 ¹²	Rappel des résultats sur les critères de jugement principaux : - Critère composite associant les décès liés à la procédure ou à la valve, les réopérations / réinterventions = 4,2% patients-années IC_{95%} [3,7 - 4,9]. Incidence cumulée à 6 ans de 20,8% et de 28,4% à 8 ans. Durant le suivi, 9,5% de réopération, 14,4% une réintervention et 0,6% de décès dus à des endocardites infectieuses. - Endocardite infectieuse : 12,9% dont 62% définies en lien avec l'implantation et 38% définies possiblement en lien. Incidence de 2,3% IC_{95%} [1,9 ; 2,8]. Complications procédurales : 0,5% de décès procédural (cause : 1 saignement et 3 compressions coronaires), 1,2% de réintervention chirurgicale et 2% de réintervention transcutanée.
Cabalka et al. 2018 ¹³	4 événements indésirables liés à la procédure chez 2 patients (1 saignement de l'accès vasculaire avec transfusion et 1 cas d'œdème pulmonaire post-procédure). 1 événement indésirable lié au dispositif (endocardite infectieuse avec sepsis à 18 mois ayant entraîné une sténose aiguë et une régurgitation pulmonaire sévère). Aucune explantation. Aucun décès pendant le suivi. Aucune réintervention / réopération.
MELODY France	52 patients avec au moins une complication dont 40 patients avec un événement indésirable grave. 150 complications observées dont 87 événements indésirables graves avec 1 décès et 77 dégradations graves de l'état de santé du patient

¹¹ Georgiev S, Ewert P, Eicken A, Hager A, Hörer J, Cleuziou J, et al. Munich comparative study – Prospective long-term outcome of the transcatheter MELODY valve versus surgical pulmonary bioprosthesis with up to 12 years of follow-up. *Circ Cardiovasc Interv.* 2020 ;13 :e008963.

¹² Nordmeyer J, Ewert P, Gewillig M, AlJufan M, Carminati M, Kretschmar O, et al. Acute and midterm outcomes of the post-appraisal MELODY Registry: a multicentre registry of transcatheter pulmonary valve implantation. *Eur Heart J.* 14 juill 2019;40(27):2255-64.

¹³ Cabalka AK, Asnes JD, Balzer DT, Cheatham JP, Gillespie MJ, Jones TK, et al. Transcatheter pulmonary valve replacement using the melody valve for treatment of dysfunctional surgical bioprostheses: A multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* avr 2018;155(4):1712-1724.e1.

Auteur / Étude	Résultats
	– 32 événements cardiologiques dont endocardite infectieuse (n=14) et trouble sévère du rythme cardiaque (n=14) Délai de survenue des complications : 24,6 mois ± 18,8 Estimation de Kaplan-Meier à 5 ans : – Survenue du premier événement cardiologique : 28,3% IC_{95%} [19,3% ; 40,3%] – Survenue de la première endocardite infectieuse : 17,4% IC_{95%} [10,2% ; 29%] – Événements vasculaires : 5,1% IC_{95%} [1,9% ; 12,9%] – Événements liés à la valve : 7,8% IC_{95%} [3,6% ; 16,6%]

Matérovigilance

1- Bioprothèse MELODY

Les données de matériovigilance rapportées à la fois au niveau français, européen et mondial pour la bioprothèse MELODY concernent la période de 2015 à 2020 :

- France : incidence 0,53%. Les occurrences observées concernent : une sténose et une fracture de stent.
- Europe : incidence 0,56%. Les principales occurrences observées concernent : des fractures de stent (n=3), des décès de cause inconnue (n=2) et des sténoses (n=2).
- Monde (hors Europe) : incidence 6,58%. Les principales occurrences observées concernent : des fractures de stent (n=58), des endocardites (n=39), des explantations de valve de raison inconnue (n=36), des sténoses (n=33), des remplacements « valve-in-valve » de raison inconnue (n=26), des occlusions de vaisseau (n=14), des régurgitations pulmonaires sévères (n=13), des régurgitations centrales modérées (n=11), des calcifications (n=10) et des autres événements (n= 14).

2- Système d'insertion ENSEMBLE II

Les données de matériovigilance rapportées à la fois au niveau français, européen et mondial pour la bioprothèse MELODY concernent la période de 2015 à 2020 :

- France : aucun événement de matériovigilance n'a été rapporté.
- Europe : incidence 0,52%. L'occurrence observée concerne une séparation de composants.
- Monde (hors Europe) : aucun événement de matériovigilance n'a été rapporté.

4.1.1.5 Bilan des données

Au total, par rapport à la précédente évaluation, 2 méta-analyses non spécifiques, 1 méta-analyse spécifique, 3 actualisations d'études et 3 nouvelles études sont fournies, dont les résultats finaux de l'étude post-inscription demandée par la Commission. Une mise à jour des données de matériovigilance est également fournie. Les données rapportent des résultats cliniques à long terme. Malgré la faiblesse des études (simple bras, rétrospectives, non randomisées...), les données montrent une amélioration clinique des patients après l'implantation avec un maintien des résultats dans le temps. Cependant, l'implantation de la bioprothèse valvulaire MELODY s'accompagne des principaux signaux de vigilance suivants :

- les fractures de stent dont la fréquence a diminué significativement après la mise en place systématique du pré-stenting ;
- les endocardites infectieuses, plus fréquentes avec les dispositifs à base de veine jugulaire bovine et en conséquence avec des résultats différents selon les bioprothèses valvulaires pulmonaires implantées par voie veineuse transcutanée.

Cependant, les objectifs d'une telle implantation sont de réaliser un geste mini-invasif, de différer le recours dans le temps à une sternotomie et *in fine* de diminuer le nombre d'interventions chirurgicales à cœur ouvert des patients ayant une cardiopathie congénitale avec dysfonction de la voie d'éjection ventriculaire droite. Par ailleurs, MELODY étant disponible avec des tailles de 16 et 18 mm, elle permet de prendre en charge des patients avec de petits conduits.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

La correction des anomalies de la voie d'éjection du ventricule droit peut faire appel à l'implantation d'une allogreffe, d'un conduit prothétique (valvé ou non) ou d'un patch d'élargissement. La longévité de ces substituts est limitée du fait de l'absence de croissance des tubes ou des matériaux et de leur dégénérescence secondaire à la calcification de la valve d'une part, ou en raison de l'accumulation de tissu fibreux dans la voie prothétique d'autre part. La dégénérescence de la voie prothétique peut éventuellement s'accompagner d'une régurgitation. En fonction du mode de dégénérescence, plusieurs alternatives peuvent être envisagées.

L'obstruction de la voie d'éjection liée à la sténose de la valve ou du conduit prothétique entraîne l'élévation chronique de la pression systolique dans le ventricule droit, lequel réagit en s'hypertrophiant. Ce phénomène est bien toléré sur le plan fonctionnel mais peut conduire à une dysfonction systolique du ventricule droit lorsque la pression systolique est supérieure au seuil des $\frac{3}{4}$ de la pression systémique. Outre l'implantation d'une bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée, deux possibilités sont offertes :

- La dilatation simple au ballonnet : elle permet seulement de lever la sténose de façon transitoire. De ce fait, cette technique est progressivement abandonnée dans le traitement des lésions obstructives de la voie d'éjection droite à l'exception des sténoses natives.
- La pose d'un stent nu : elle permet de prolonger la viabilité des conduits prothétiques et de retarder le recours à la chirurgie sans en annuler l'indication. La mise en place d'un stent nu peut être précédée ou non d'une dilatation simple au ballonnet. Cependant, l'implantation d'un stent nu implique l'apposition des feuillets valvulaires contre la paroi vasculaire, créant ainsi une fuite pulmonaire.

La régurgitation pulmonaire, secondaire à la dégénérescence de la voie prothétique ou à la pose d'un stent nu, est délétère pour la fonction ventriculaire droite. À long terme, cette fuite peut conduire à des arythmies atriales et ventriculaires ainsi qu'au décès par mort subite. Hormis l'implantation d'une bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée, seule une chirurgie invasive à cœur ouvert sous circulation extracorporelle peut être envisagée.

Au vu des données, la Commission estime que la bioprothèse valvulaire pulmonaire MELODY associée à son cathéter d'insertion ENSEMBLE II a une place dans la stratégie thérapeutique liée à la prise en charge des patients ayant une voie pulmonaire prothétique préalablement implantée dégénérante.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à la bioprothèse valvulaire pulmonaire MELODY associée à son cathéter d'insertion ENSEMBLE II.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

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

- le tronc artériel commun ;
- la tétralogie de Fallot avec sténose ou atrésie pulmonaire ;
- la malposition ventriculaire artérielle avec sténose pulmonaire ;
- les formes graves des sténoses valvulaires aortiques, nécessitant une opération selon la technique de Ross (transfert de la valve pulmonaire en position aortique avec reconstruction de la voie pulmonaire).

Ces pathologies exposent au risque de décompensation cardiaque dès les premières semaines de la vie. Ce sont des affections graves et complexes qui engagent le pronostic vital.

L'intervention de Ross permet de traiter certains cas graves de sténose aortique congénitale, celle-ci ne représentant que 2,3% des patients souffrant de sténose aortique.

Dans toutes ces situations cliniques, l'implantation d'un conduit valvé (allogreffe ou substitut prothétique) ou d'un patch d'élargissement est indiquée. Leur durée de vie est cependant limitée du fait de leur dégénérescence et de l'absence de croissance du tube inerte ou des matériaux parallèlement à celle de l'enfant. Ce traitement impose au cours de la vie du patient plusieurs réinterventions pour changer la voie prothétique. La chirurgie est invasive avec des comorbidités inhérentes à la réouverture sternale, à la mise en place d'une circulation extracorporelle et à un séjour hospitalier prolongé. Ces réinterventions tendent à être retardées ce qui ne fait que contribuer à augmenter le risque chirurgical du patient.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

La prévalence des cardiopathies congénitales dans le monde est de 9 pour 1000 nouveau-nés, avec une variation géographique importante. Alors que la prévalence des cardiopathies congénitales sévères est en baisse dans de nombreux pays occidentaux en raison du dépistage fœtal et de l'interruption de grossesse, la prévalence globale à l'échelle mondiale augmente. En raison des évolutions médicales, chirurgicales et technologiques, plus de 90% des personnes nées avec une cardiopathie congénitale survivent à présent jusqu'à l'âge adulte. En conséquence, la prévalence des cardiopathies congénitales chez les adultes a augmenté et dépasse maintenant le nombre d'enfants avec une cardiopathie congénitale¹⁰.

Il peut être estimé que la chirurgie des cardiopathies congénitales représente moins de 10% de l'ensemble des actes de chirurgie cardiaque pratiqués en France¹⁴. Environ 22% de ces patients présentent des malformations au niveau de la voie ventriculaire droite et subissent pour la plupart une intervention dans la petite ou la très petite enfance. Compte tenu de l'amélioration des techniques, la population des enfants opérés de malformations congénitales devenus adultes augmente ce qui implique un nombre de réinterventions plus élevé. La proportion d'adultes ayant une malformation cardiaque congénitale dépasse à présent celle des enfants ayant ces mêmes pathologies.

¹⁴ Raïsky O, Voyhé P. Nouveautés en chirurgie cardiaque pédiatrique. E-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie. 2005;4(3) :5-8.

4.2.3 Impact

Les cardiopathies congénitales intéressant la voie d'éjection du ventricule droit sont traitées par la mise en place d'un conduit prothétique ou d'un patch d'élargissement avec sternotomie. La durée de vie de ces voies prothétiques étant limitée, les patients devront subir des interventions chirurgicales itératives de remplacement de conduit avec une augmentation du risque opératoire du fait des comorbidités inhérentes à la réouverture sternale, à la mise en place d'une circulation extracorporelle et à un séjour hospitalier prolongé.

L'implantation d'une bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée sans circulation extracorporelle permet de retarder le recours à la chirurgie en prolongeant la durée de vie de la voie prothétique sténosée et/ou régurgitante. Cette procédure permet de réduire la durée d'hospitalisation avec un délai de reprise d'activité diminué par rapport à la chirurgie.

La bioprothèse valvulaire pulmonaire MELODY associée à son cathéter d'insertion ENSEMBLE II répond à un besoin couvert par les autres bioprothèses valvulaires pulmonaires implantées par voie transcutanée inscrites sur la LPPR.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la gravité des pathologies concernées et de l'amélioration clinique apportée, la bioprothèse valvulaire pulmonaire MELODY associée à son cathéter d'insertion ENSEMBLE II a un intérêt de santé publique.

4.3 Conclusion sur le Service Rendu (SR)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu (SR) est suffisant pour le renouvellement d'inscription de la bioprothèse valvulaire pulmonaire MELODY associée à son cathéter d'insertion ENSEMBLE II sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient l'indication suivante :

Pose de prothèse valvulaire par voie veineuse transcutanée, en correction d'une dysfonction de la voie d'éjection ventriculaire droite (sténose, régurgitation pulmonaire ou lésions mixtes) chez des patients ayant une voie prothétique (un conduit prothétique, une allogreffe valvulaire ou une bioprothèse).

5. Éléments conditionnant le Service Rendu (SR)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

Composition du plateau technique :

Les prérequis indispensables à l'implantation de valves pulmonaires par voie veineuse transcutanée ont été définis comme suit :

- le centre médico-chirurgical doit regrouper sur le même site et dans le même bâtiment les plateaux techniques de cardiologie interventionnelle congénitale et de chirurgie cardiaque congénitale dans le cas où une conversion en urgence est nécessaire ;
- l'acte doit être réalisé dans une salle de cathétérisme conforme à un bloc opératoire en termes d'asepsie, avec une salle de réveil à proximité ;
- la nécessité d'une définition optimale d'images radiographiques pour la réalisation des procédures de cathétérisme et de contrôle radiologique ;
- la possibilité de réaliser dans le centre une circulation extracorporelle ;
- l'accès à un capteur biplan est recommandé.

Composition de l'équipe pluridisciplinaire :

Pendant l'intervention en salle de cathétérisme doivent être présents deux médecins justifiant d'une formation et d'une expérience dans la pratique d'actes interventionnels, sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie attestées selon les modalités précisées par arrêté du ministre chargé de la santé et ayant l'expérience des cardiopathies congénitales, ainsi qu'un anesthésiste réanimateur habitué à la chirurgie à cœur ouvert et à la prise en charge des patients ayant des cardiopathies congénitales. Dans le centre doit également être présent un chirurgien cardiaque ayant l'expérience des cardiopathies congénitales.

Formation et expérience requises :

Pour prétendre à l'implantation d'une bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée, les praticiens doivent :

- avoir une formation de cathétérisme cardiaque interventionnel congénital ;
- avoir acquis, dans le cadre d'une formation initiale spécifique aux dispositifs implantés dans le centre, la connaissance nécessaire à cette activité et la maintenir ;
- avoir une formation pratique à la technique effectuée par compagnonnage.

Nombre de centres pouvant réaliser l'implantation et volume d'activité :

La Commission est attachée à ce qu'une répartition géographique optimale existe, sachant que peu de centres peuvent prétendre à l'implantation des bioprothèses valvulaires pulmonaires par voie transcutanée (7 à 10 centres). Toutefois, la Commission estime également que chaque centre implanteur ne devrait pas faire moins de 5 implantations par an.

Modalités de suivi du patient :

Les patients doivent être suivis à leur sortie de l'établissement et à 1 mois, 6 mois, et 1 an après l'implantation puis 1 fois par an. À chaque visite, un examen clinique devra être effectué ainsi qu'une échocardiographie doppler transthoracique, une fluoroscopie et un électrocardiogramme. Une IRM sera effectuée à 1 an puis une fois par an.

Traitement antiagrégant plaquettaire :

Acide acétylsalicylique maintenu à dose antiagrégante pendant au moins 6 mois.

Cas des endocardites infectieuses :

Il existe un sur-risque d'endocardite infectieuse avec l'implantation d'une bioprothèse valvulaire MELODY (voir pp.16-18 de cet avis). À cet effet, une attention particulière doit être portée lors de l'implantation de cette bioprothèse.

6. Amélioration du Service Rendu

6.1 Comparateurs retenus

Dans les indications de remplacement de voie prothétique pulmonaire de type allogreffe, conduit ou bioprothèse, d'autres bioprothèses valvulaires pulmonaires implantées par voie veineuse transcutanée sont également utilisées dans les centres implantateurs français. À ce titre, ce comparateur est retenu par la Commission.

Comparateur : autres bioprothèses valvulaires pulmonaires implantées par voie veineuse transcutanée inscrites sur la LPPR pour les patients ayant une voie prothétique de type conduit ou une allogreffe.

6.2 Niveau d'ASR

Il n'y a pas d'argument pour recommander l'utilisation préférentielle d'une bioprothèse valvulaire pulmonaire par rapport à une autre.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR V) de MELODY par rapport aux autres bioprothèses valvulaires pulmonaires implantées par voie veineuse transcutanée inscrites sur la LPPR.

7. 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, 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.

8. Durée d'inscription proposée

3 ans.

9. Population cible

Les données du PMSI permettent d'apprécier la population rejointe :

	2016	2017	2018	2019	2020
DBLF009 Pose d'une bioprothèse de la valve pulmonaire dans un conduit prothétique, par voie veineuse transcutanée	73	75	97	115	101

Les données de remboursement des codes LPP relatifs à la bioprothèse valvulaire MELODY rendent compte des résultats suivantes :

	2016	2017	2018	2019	2020
Code LPP 3203608 – MELODY associée à ENSEMBLE	entre 92 et 101	entre 78 et 87	28	entre 32 et 41	entre 1 et 10
Code LPP 3249094 – MELODY associée à ENSEMBLE II	0	0	16	13	22
TOTAL	entre 92 et 101	entre 78 et 87	44	entre 45 et 54	entre 1 et 32

Compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID-19, les données portant sur la population rejointe au titre de l'année 2020 sont à prendre en compte avec précaution. Elles sont donc données uniquement à titre informatif. Pendant la période 2016 – 2019, il est noté une augmentation constante du nombre de réalisation d'actes de pose de bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée. Pour rappel, les experts évaluent le nombre de patients éligibles à l'implantation d'une bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée à 200 patients par an en France.

La population susceptible de recevoir une bioprothèse valvulaire pulmonaire peut être estimée à 115 patients par an en 2019, en augmentation constante depuis 2016 (acte DBLF009). À titre informatif, la population rejointe au titre de l'année 2020 est de l'ordre de 100 patients mais compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID-19, ces données sont à prendre en compte avec précaution. À noter que les données de remboursement de la bioprothèse valvulaire MELODY sont en constante diminution depuis 2016.