

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****CARILLON****Système de contour mitral**

Prise en charge transitoire au titre de l'article L.165-1-5 du code de la sécurité sociale

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 19 juillet 2022

Date d'accusé réception de la demande complète par les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale : 28 juin 2022.

Faisant suite à l'examen en séance du 19 juillet 2022, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 19 juillet 2022.

Demandeur et fabricant : Cardiac Dimensions Europe GmbH (Allemagne)

Les modèles et références sont ceux proposés par le demandeur dans le chapitre 1.1.

L'essentiel

Il est revendiqué une prise en charge transitoire pour **CARILLON**, système de contour mitral dans l'indication suivante :

« Patients avec insuffisance mitrale fonctionnelle sévère (régurgitation mitrale de grade 3+/4+) symptomatique malgré une prise en charge médicale optimale, en insuffisance cardiaque de stade NYHA III ou IV, non éligibles à la chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire et remplissant un des critères suivants :

- ventricule gauche fortement dilaté (défini par un volume télédiastolique indexé du ventricule gauche $> 96 \text{ mL/m}^2$) ;
- contraintes anatomiques empêchant la pose de clips de réparation mitrale bord à bord. »

Malgré son caractère innovant, au regard des critères d'éligibilité prévus du 1° au 5° du I de l'article R.165-90 du code de la sécurité sociale, la CNEDiMTS estime que **CARILLON** est **inéligible** à la prise en charge transitoire dans l'indication revendiquée.

1. Objet de la demande

1.1 Modèles et références

Les modèles concernés par la demande sont les suivants :

	Références
Implant CARILLON, modèle XE2	CAT-1515-01, CAT-1515-02, CAT-1515-03, CAT-1515-04, CAT-1515-05, CAT-1515-06, CAT-1515-07, CAT-1515-08, CAT-1515-09, CAT-1515-10, CAT-1515-11, CAT-1515-12, CAT-1515-13, CAT-1515-14, CAT-1515-15, CAT-1515-16, CAT-1515-17, CAT-1515-18, CAT-1515-19, CAT-1515-20, CAT-1515-21, CAT-1515-22, CAT-1515-23, CAT-1515-24, CAT-1515-25, CAT-1515-26, CAT-1515-27, CAT-1515-28, CAT-1515-29, CAT-1515-30, CAT-1515-31, CAT-1515-32, CAT-1515-33, CAT-1515-34, CAT-1515-35, CAT-1515-36, CAT-1515-37, CAT-1515-38, CAT-1516-01, CAT-1516-02, CAT-1516-03, CAT-1516-04, CAT-1516-05, CAT-1516-06, CAT-1516-07, CAT-1516-08, CAT-1516-09, CAT-1516-10, CAT-1516-11, CAT-1516-12, CAT-1516-13, CAT-1516-14, CAT-1516-15, CAT-1516-16, CAT-1516-17, CAT-1516-18, CAT-1516-19, CAT-1516-20, CAT-1516-21, CAT-1516-22, CAT-1516-23, CAT-1516-24, CAT-1516-25, CAT-1516-26, CAT-1516-27, CAT-1516-28, CAT-1516-29, CAT-1516-30, CAT-1516-31, CAT-1516-32, CAT-1516-33, CAT-1516-34, CAT-1516-35, CAT-1516-36, CAT-1516-37, CAT-1516-38
Cathéter de pose	CAT-1333-01
Cathéter de mesure	CAT-1741-01

1.2 Conditionnement

Unitaire, stérile (oxyde d'éthylène) et apyrogène.

Deux conditionnements séparés :

- le premier : un implant CARILLON préchargé dans la cartouche et attaché à la poignée ;
- le second :
 - un système de pose (cathéter de distribution incurvé et dispositif de largage) ;
 - un cathéter de mesure pour l'estimation des dimensions vasculaires.

1.3 Indications revendiquées par le demandeur

La demande de prise en charge transitoire concerne les indications suivantes :

« Patients avec insuffisance mitrale fonctionnelle sévère (régurgitation mitrale de grade 3+/4+) symptomatique malgré une prise en charge médicale optimale, en insuffisance cardiaque de stade NYHA III ou IV, non éligibles à la chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire et remplissant un des critères suivants :

- ventricule gauche fortement dilaté (défini par un volume télédiastolique indexé du ventricule gauche $> 96 \text{ mL/m}^2$) ;
- contraintes anatomiques empêchant la pose de clips de réparation mitrale bord à bord. »

2. Caractéristiques du produit

2.1 Marquage CE

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

2.2 Description du dispositif

Caractéristiques techniques

CARILLON est un implant cardiaque composé de nitinol et de titane conçu pour être déployé, tendu et fixé dans le sinus coronaire et dans la grande veine coronaire. Différentes références sont disponibles pour répondre aux spécificités anatomiques du patient (différentes longueurs et tailles d'ancrage). Un ancrage distal est positionné dans la grande veine coronaire et un ancrage proximal est positionné au niveau du sinus coronaire. Ces deux ancres sont reliés par un ruban connecteur et comportent à chaque extrémité des tubes de sertissage. La bosse de verrouillage et la tête de flèche permettent de fixer leurs œillets respectifs en position verrouillée, une fois le dispositif positionné.

Le système est composé :

- d'un cathéter de pose (permettant par abord percutané l'insertion du cathéter de mesure et la pose de l'implant) ;
- d'un cathéter de mesure (permettant d'estimer les dimensions vasculaires et choisir la taille appropriée de l'implant) ;
- d'un système de largage (avec la cartouche dotée de l'implant CARILLON, une gaine/ poussoir et une poignée pour le déploiement, verrouillage, découplage et retrait de l'implant).

Une fois détaché, l'implant n'est pas recapturable.

Compatibilité IRM

IRM compatibilité conditionnelle sous les conditions suivantes :

- champ magnétique statique de 3,0 Tesla ;
- champ magnétique spatial de 720 Gauss/cm ;
- taux d'absorption spécifique (TAS) corps entier $\leq 2,9$ W/kg pour 15 minutes de balayage.

Artéfacts possibles à proximité de l'implant. Il est proposé l'optimisation des paramètres de l'imagerie de la façon suivante :

Séquence d'impulsions	T1-SE	T1-SE	GRE	GRE
Taille d'absence de signal	1 951 mm ²	384 mm ²	2 279 mm ²	644 mm ²
Plan d'orientation	Parallèle	Perpendiculaire	Parallèle	Perpendiculaire

Modalités d'utilisation et de prescription proposées par le demandeur.

Le demandeur revendique les modalités suivantes :

- « La sélection des patients éligibles à la procédure doit être réalisée lors d'une réunion pluridisciplinaire ad hoc impliquant un chirurgien cardiaque, un cardiologue interventionnel et un spécialiste de l'insuffisance cardiaque. Des spécialistes de la société Cardiac Dimensions peuvent être consultés pour vérifier la compatibilité de l'anatomie valvulaire à la pose du dispositif.

- *Le placement des implants ne doit être effectué que dans les établissements où la chirurgie cardiaque d'urgence peut être facilement effectuée (soit au sein de l'établissement d'implantation, soit via le transport de patients vers une autre institution ayant une capacité de chirurgie d'urgence). »*

2.3 Fonctions assurées

Implantation dans le sinus coronaire et dans la grande veine coronaire, le long de la face postéro-latérale de l'anneau mitral. L'objectif est d'assurer la mise en tension et une plicature des tissus adjacents à l'anneau mitral pour resserrer l'anneau de la valve en vue de réduire la régurgitation mitrale.

2.4 Description des actes ou prestations associés

Aucun acte relatif à l'implantation d'un système de contour mitral n'est inscrit à la CCAM (version 70 applicable au 30 juin 2022).

3. Appréciation des conditions d'éligibilité mentionnées du 1^{er} au 5^{ème} du I de l'article R165-90

1^{er} Le produit est-il destiné à traiter une maladie grave ou rare ou à compenser un handicap ?

Pour les patients insuffisants cardiaques, 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 cardiopathie¹. Chez des patients ayant une insuffisance mitrale ischémique, les taux de décès toutes causes confondues et de mortalité cardiaque sont respectivement de 62% ± 5 et 50 % ± 6 à 5 ans de suivi.

Par ailleurs, Santé publique France estime que 2,3% de la population française serait atteinte d'une insuffisance cardiaque et jusqu'à 10% chez les personnes âgées d'au moins 70 ans. Plus de 70 000 décès en France seraient associés à une insuffisance cardiaque².

Une enquête épidémiologique britannique publiée en 2017 a évalué que parmi les patients insuffisants cardiaques, 12,5% avaient une régurgitation mitrale tous grades confondus et 3,13% une régurgitation mitrale de grade modéré à sévère³.

CARILLON est donc destiné à traiter des patients atteints d'une **pathologie grave** mais non rare.

2^{ème} Le produit est-il susceptible de répondre un besoin médical non ou mal couvert car il n'existe pas de comparateurs pertinents à ce produit, au regard des connaissances médicales avérées ?

¹ 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.

² Santé Publique France. Insuffisance cardiaque. Saint-Maurice: SPF; 2019.

<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/insuffisance-cardiaque>

³ Marciniak A, Glover K, Sharma R. Cohort profile: prevalence of valvular heart disease in community patients with suspected heart failure in UK. *BMJ Open*; 2017;7(1):e012240. doi:10.1136/bmjopen-2016-012240.

Les indications revendiquées pour la prise en charge transitoire de CARILLON correspondent aux patients inéligibles à un geste chirurgical ainsi qu'à la pose d'un dispositif MITRACLIP (contre-indication médicale ou anatomique), soit des patients en impasse thérapeutique.

En conséquence, dans ces indications, il n'existe pas de comparateur pertinent au regard des connaissances médicales avérées de sorte que CARILLON répond à un besoin médical non couvert.

CARILLON répond à **un besoin médical non couvert** dans les indications revendiquées.

3° La mise en œuvre du traitement est-elle fortement susceptible d'apporter une amélioration significative de l'état de santé ou de la compensation du handicap des patients ?

A l'appui de la demande, sont fournies les données spécifiques suivantes :

- **l'étude préliminaire AMADEUS⁴** à simple bras chez des patients avec cardiomyopathie dilatée, insuffisants cardiaques (NYHA II à IV) avec insuffisance mitrale secondaire modérée à sévère jusqu'à 6 mois de suivi (indication large par rapport à celles revendiquées) ;
- **deux méta-analyses^{5,6}** regroupant les résultats des **études REDUCE-FMR** (RCT multicentrique en double aveugle comparant CARILLON à une procédure « sham » (n=33)), **TITAN I** (étude pilote à simple bras multicentrique) et **TITAN II** (étude confirmatoire à simple bras multicentrique) chez des patients insuffisants cardiaques avec régurgitation mitrale secondaire (indication large par rapport à celles revendiquées) jusqu'à un an de suivi ;
- **une étude⁷** regroupant les résultats des **études REDUCE-FMR, TITAN I et TITAN II** chez des patients insuffisants cardiaques avec régurgitation mitrale secondaire et un ventricule gauche sévèrement dilaté (correspondant à une partie des indications revendiquées).
- **Les résultats de chacune des études REDUCE-FMR, TITAN I et TITAN II** (protocole et rapports d'étude fournis).

Les résultats des études TITAN I, TITAN II et REDUCE-FMR rendent compte d'un possible effet léger à modéré en ce qui concerne le remodelage du ventricule gauche, l'amélioration des capacités fonctionnelles et de la qualité de vie des patients et ce jusqu'à 1 an de suivi. Il était observé dans l'étude REDUCE-FMR une réduction modeste mais significative de l'insuffisance mitrale ; toutefois 50 % des patients avaient une stabilité voire une aggravation de l'insuffisance mitrale ce qui interroge sur la prédiction de la réponse. Cependant, ces études portent sur des indications plus larges que les patients concernés par la demande de prise en charge transitoire formulée (pas de ventricule dilaté, fuite de grade 1+ et 2+, absence d'évaluation de la contre-indication anatomique à MITRACLIP, absence de contre-indication à la chirurgie). Il est important de noter que les indications revendiquées sont restrictives et s'adressent à des patients graves. Les résultats des études préliminaires qui portent sur des patients moins graves et des indications larges ne sont pas extrapolables à la population faisant l'objet de la demande, les critères ventriculaires gauches influençant de façon importante l'efficacité des dispositifs visant à corriger l'insuffisance mitrale fonctionnelle.

Cependant, en ce qui concerne les indications revendiquées :

⁴ Schofer J, Siminiak T, Haude M, Herrman J, Vainer J, Wu J, *et al.* Percutaneous mitral annuloplasty for functional mitral regurgitation: results of the CARILLON mitral annuloplasty device european union study. *Circulation*. 2009;120(4):326-333.

⁵ Khan M, Friede T, Anker S, Butler J. Effect of Carillon mitral contour system on patient-reported outcomes in functional mitral regurgitation: an individual participant data meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2021;8(3):1885-1981.

⁶ Giallauria F, Di Lorenzo A, Parlato A, Testa C, Bobbio E, Vigorito C *et al.* Individual patient meta-analysis of the effects of the CARILLON mitral contour system. *ESC Heart Failure*. 2020;7(6):3383-3391.

⁷ Anker S, Starling R, Khan M, Friede T, Filippatos G, Lindenfeld J, *et al.* Percutaneous mitral valve annuloplasty in patients with secondary mitral regurgitation and severe left ventricular enlargement. *JACC Heart Fail*. 2021;9(6):453-462.

- pour les patients avec ventricule gauche fortement dilaté (Anker *et al.*⁷ 2021), les données préliminaires, bien qu'elles ne soient pas dimensionnées pour conclure, qu'elles soient de faible valeur méthodologique et qu'elles ne portent pas seulement sur des patients avec des fuites de grade 3+/4+, rendent compte d'une diminution de l'insuffisance mitrale et des volumes ventriculaires gauches. Elles montrent toutefois un excès de mortalité dans le groupe de patients recevant le dispositif CARILLON associé au traitement médical standard par rapport au groupe traitement médical standard seul (23,3% *versus* 14,7%).
- pour les patients présentant une contre-indication anatomique à la pose de MITRACLIP, aucune donnée clinique préliminaire ne permet d'évaluer l'apport de CARILLON dans cette population.

La mise en œuvre de **CARILLON** n'est donc pas fortement susceptible d'apporter une amélioration **significative** de l'état de santé des patients et ne justifie pas un **recours rapide** à ce dispositif par **limitation de la perte de chance**.

4° Le produit est-il susceptible d'être innovant, notamment parce qu'il présente un caractère de nouveauté autre qu'une simple évolution technique au regard des technologies de santé utilisées dans l'indication revendiquée ?

CARILLON présente un **caractère de nouveauté** autre qu'une simple évolution technique.

Il s'agit d'une technique d'annuloplastie indirecte agissant par le rapprochement des structures adjacentes à l'anneau mitral *via* la circulation veineuse. Ce mode d'action est nouveau et il n'existe pas d'acte associé spécifique dans la CCAM (version 70 applicable au 30 juin 2022).

Bien que d'autres dispositifs d'annuloplastie indirecte de la valve mitrale aient été développés, aucun n'a prouvé une efficacité permettant une utilisation en routine et aucun n'a fait l'objet d'une demande de prise en charge en France à ce jour.

5° Le produit et la prestation sont-ils susceptibles, au vu des résultats des études cliniques, de présenter une efficacité cliniquement pertinente et un effet important au regard desquels leurs effets indésirables sont acceptables ?

Les études cliniques rendent compte de taux de succès d'implantation compris entre 68 et 84,9%. La première étude de faisabilité réalisée, AMADEUS, rendait compte du succès d'implantation pour 30/48 patients.

A 1 an de suivi, le taux d'événements indésirables majeurs était compris entre 23,3 et 27,8% et le taux de décès compris entre 12,6% et 23,3%. A 5 ans de suivi, l'étude TITAN I rendait compte d'un taux de décès de 36,1%.

Le taux d'infarctus du myocarde était variable selon les études avec l'étude AMADEUS qui rapportait à 1 mois de suivi un taux de 6,5%. Les autres études rapportaient à 1 an de suivi des taux compris entre 3,4 et 5,6%. L'étude AMADEUS rapportait un taux de perforation / dissection du sinus coronaire de 6,5%.

Les données de matériovigilance mettent en évidence sur la période 2017-2022 (au 30 avril) au niveau mondial un taux d'incidence de 0,6%. Les occurrences recensées concernent 4 décès et 3 détériorations sévères de l'état de santé du patient nécessitant une intervention chirurgicale.

Dans des indications **larges**, les résultats de sécurité préliminaires ne semblent pas conduire à un surrisque d'événements indésirables graves bien que le taux de succès d'implantation du dispositif dans les études soit très variable. Néanmoins, l'interaction de CARILLON avec l'artère circonflexe interroge (interruption de certaines procédures, infarctus dans les 30 jours post-procédure, accessibilité des patients à CARILLON compte tenu de ces aléas coronaires). L'utilisation du dispositif CARILLON ne semble pas réduire la mortalité par rapport aux patients ne recevant pas le dispositif CARILLON.

Dans les indications **revendiquées** :

- pour les patients avec ventricule gauche fortement dilaté (Anker *et al.*⁷ 2021), les données préliminaires, bien qu'elles ne soient pas dimensionnées pour conclure, rendent compte d'un excès de mortalité dans le groupe de patients recevant le dispositif CARILLON associé au traitement médical standard par rapport au groupe traitement médical standard seul (23,3% *versus* 14,7%). Par ailleurs, l'étude AMADEUS (Shofer *et al.*⁴ 2009) met en évidence un taux d'échec de pose du dispositif / de la procédure significatif. Enfin, l'implantation d'un CARILLON pourrait remettre en cause la pose ultérieure d'un système de resynchronisation cardiaque conventionnel (présence du dispositif dans le sinus coronaire) alors que le bénéfice clinique de cette technique est clairement établi pour les patients avec dysfonction ventriculaire gauche sévère ;
- pour les patients présentant une contre-indication anatomique à la pose de MITRACLIP, les données de sécurité disponibles ne sont pas individualisables pour cette population spécifique.

Par ailleurs, comme il a été vu au point 3°, le dossier fourni ne permet pas d'établir une forte présomption d'amélioration significative de l'état de santé des patients dans les indications revendiquées.

En conséquence, l'utilisation de **CARILLON** n'est pas susceptible d'apporter une efficacité cliniquement pertinente et **un effet important au regard desquels ses effets indésirables seraient acceptables**.

Conclusion sur l'éligibilité du produit

En conséquence, au regard des critères d'éligibilité prévus du 1° au 5° du I de l'article R. 165-90 du code de la sécurité sociale, la CNEDiMTS estime que CARILLON est inéligible à la prise en charge transitoire dans les indications revendiquées :

Patients avec insuffisance mitrale fonctionnelle sévère (régurgitation mitrale de grade 3+/4+) symptomatique malgré une prise en charge médicale optimale, en insuffisance cardiaque de stade NYHA III ou IV, non éligibles à la chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire et remplissant un des critères suivants :

- **ventricule gauche fortement dilaté (défini par un volume télédiastolique indexé du ventricule gauche > 96 mL/m²) ;**
- **contraintes anatomiques empêchant la pose de clips de réparation mitrale bord à bord. »**

CARILLON, Système de contour mitral

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr