

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****MOSAIC ULTRA****Bioprothèse valvulaire aortique avec armature**

Renouvellement d'inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 18 octobre 2022

Faisant suite à l'examen du 18 octobre 2022, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 18 octobre 2022.

Demandeur : MEDTRONIC France SAS (France)**Fabricant** : MEDTRONIC B.V. (Pays-Bas)Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).**L'essentiel**

Indications retenues	Remplacement de la valve aortique en cas de : – sténose ou obstruction de la valve aortique, – insuffisance de la valve aortique.
Service rendu (SR)	Suffisant
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées

Par rapport à l'avis de la Commission du 21/11/2017, les données suivantes ont été transmises :

Données non spécifiques :

- Les résultats du registre national suédois portant sur près de 17 000 patients ayant eu un remplacement valvulaire aortique avec une bioprothèse suivis jusqu'à 15 ans dont 1 235 ayant eu une valve de la gamme MOSAIC/HANCOCK, sont fournis ;
- Une méta-analyse (Kalogerakos et al.) comparant 3 bioprothèses aortiques en termes de caractéristiques hémodynamiques et de remodelages inverses associés. L'analyse a inclus 18 études avec un total de 2456 patients implantés.

Données spécifiques (compte tenu des modifications techniques incrémentales mineures apportées à la bioprothèse MOSAIC ULTRA, l'extrapolation des résultats de ces études fournies au bénéfice de cette bioprothèse est acceptable) :

	– Une étude de cohorte, multicentrique (Rieb et <i>al.</i>) évaluant la survie à long terme et la durabilité (mortalité, réinterventions liées à la valve et détérioration structurelle de la valve) de la gamme MOSAIC. Cette étude a permis l'inclusion de 232 patients pour un remplacement de la valve mitrale suivis en moyenne 8,5 mois ; – Une étude prospective, monocentrique (Zibdeh et <i>al.</i>) comparant les gammes de valves aortiques MOSAIC et CARPENTIER–EDWARDS en position supra-annulaire en termes d'efficacité et de durabilité. Cette étude a permis l'inclusion de 402 patients avec un suivi médian de 9,01 ans ; – Une étude rétrospective, monocentrique (Celiento et <i>al.</i>) évaluant les performances de la bioprothèse aortique MOSAIC en termes de survie et de sécurité. Cette étude a permis l'inclusion de 254 patients suivis en moyenne 8,2 ans.
Éléments conditionnant le Service rendu (SR) – Spécifications techniques – Modalités de prescription et d'utilisation	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. Celles mentionnées au chapitre 5.2. IRM compatibilité Selon la notice du marquage CE, la bioprothèse valvulaire aortique MOSAIC ULTRA est IRM compatible sous conditions, décrites 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 cible des patients : – avec sténose aortique sévère symptomatique éligibles à la chirurgie est de l'ordre de 24 500 patients par an ; – avec insuffisance aortique éligibles à la chirurgie ne peut être estimée. Toutes indications confondues, la population rejointe annuelle est en décroissance continue, bien que les données portant sur la population rejointe au titre des années 2020 et 2021 sont à prendre en compte avec précaution compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID-19. Ceci est expliqué par le recours au TAVI avec des indications qui se chevauchent.

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et références	4
1.3 Conditionnement	4
1.4 Revendications du demandeur	4
2. Historique du remboursement	4
3. Caractéristiques du produit	5
3.1 Marquage CE	5
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	5
3.4 Actes associés	5
4. Service rendu (SR)	6
4.1 Intérêt du produit	6
4.2 Intérêt de santé publique	14
4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)	16
5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)	16
5.1 Spécifications techniques minimales	16
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	16
6. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	17
7. Durée d'inscription proposée	17
8. Population cible	17

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 – octobre 2022

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande de renouvellement 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.

1.2 Modèles et références

Six tailles de bioprothèse MOSAIC ULTRA (modèle 305) sont disponibles :

Modèle	Référence	Taille valve (±0,5 mm)	Diamètre Ori- fice (±0,5 mm)	Diamètre an- neau de suture (±1 mm)	Hauteur valve (±0,5 mm)	Saillie aor- tique (±0,5 mm)
MOSAIC ULTRA (Modèle 305U) avec dispositif CINCH II	305U219	19	17,5	24,0	13,5	11,0
	305U221	21	18,5	26,0	15,0	12,0
	305U223	23	20,5	28,0	16,0	13,5
	305U225	25	22,5	30,0	17,5	15,0
	305U227	27	24,0	32,0	18,5	15,5
	305U229	29	26,0	34,0	20,0	16,0

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

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

« Remplacement de la valve aortique en cas de :

- sténose ou obstruction de la valve aortique ;
- insuffisance de la valve aortique. »

2. Historique du remboursement

La bioprothèse valvulaire aortique MOSAIC ULTRA a été évaluée pour la première fois par la Commission en 2017. Son inscription sur la liste « intra-GHS », sous nom de marque, fait suite à l'arrêté¹ du 16/01/2018 (Journal officiel du 19/01/2018).

¹ Arrêté du 16 janvier 2018 relatif à l'inscription des valves cardiaques chirurgicales biologiques HANCOCK II, HANCOCK II ULTRA, MOSAIC, MOSAIC ULTRA, PRESTYLED FREESTYLE, AVALUS, HANCOCK II mitrale, MOSAIC mitrale et FREESTYLE de la société MEDTRONIC France SAS au titre I de la liste des produits de santé financés au titre des prestations d'hospitalisation prévue à l'article L. 165-11 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 19/01/2018. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 11/10/2022]

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

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

3.2 Description

La bioprothèse MOSAIC ULTRA est fabriquée à partir de valves aortiques porcines qui ont été conservées dans du glutaraldéhyde tamponné à 0,2% puis montées et fixées sur des stents souples recouverts d'un tissu en polyester.

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

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

Le stent et l'anneau de suture de la valve aortique sont festonnés pour pouvoir être monté dans l'anneau ou en position supra-annulaire.

Des supports CINCH jetables sont suturés aux bioprothèses MOSAIC ULTRA. Les supports intègrent un mécanisme d'encliquetage. Une fois le support fixé sur le manche, une rotation supplémentaire du manche enclenche le mécanisme d'encliquetage.

La bioprothèse aortique MOSAIC ULTRA est un complément de gamme de la bioprothèse aortique MOSAIC qui présente un diamètre de l'anneau réduit pour les petites racines.

3.3 Fonctions assurées

L'objectif est le remplacement valvulaire en cas de valvulopathie aortique.

3.4 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 70, applicable le 30/06/2022), les actes associés au remplacement chirurgical de la valve aortique avec bioprothèse avec armature sont repris dans le tableau suivant :

DBKA006	Remplacement de la valve aortique par prothèse mécanique ou bioprothèse avec 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.
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.

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 de l'avis précédemment émis par la commission

Le 26/01/2016, la Commission a élaboré un référentiel concernant les données cliniques minimales à fournir pour les bioprothèses valvulaires faisant l'objet d'une demande d'inscription sur la liste des produits de santé financés au titre des prestations d'Hospitalisation mentionnée à l'article L.165-11 et R.165-49 du code de la sécurité sociale².

Dans son avis du 21/11/2017³, la Commission s'était prononcée pour un service attendu suffisant sur la base de trois études spécifiques à la valve MOSAIC en position aortique (génération antérieure). Compte tenu des modifications techniques incrémentales mineures apportées à la bioprothèse MOSAIC ULTRA, l'extrapolation des résultats des études fournies au bénéfice de cette bioprothèse a été jugée acceptable :

- L'étude Jamieson et *al.*, prospective multicentrique, a inclus 1029 patients (dont 797 patients en position aortique) ;
- L'étude Anselmi et *al.*, rétrospective monocentrique française, a inclus 1005 patients ;
- L'étude Birla et *al.*, contrôlée randomisée, prospective et monocentrique, a inclus 403 patients (dont 206 ont reçu une valve MOSAIC).

4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

Deux nouvelles études non spécifiques ont été fournies par le demandeur. Il s'agit :

- d'une étude de cohorte observationnelle de Persson et *al.*⁴ ;
- d'une méta-analyse de Kalogerakos et *al.*⁵

Ces études sont décrites dans le tableau ci-dessous :

² Référentiel - Bioprothèses valvulaires. HAS. 2016. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-01/bioprotheses_valvulaires_cardiaques_referentiel.pdf

³ Avis de la Commission du 21/11/2017 relatif à MOSAIC ULTRA, Bioprothèse valvulaire aortique avec armature. HAS ; 2017. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_657485/avis-rapports?cid=c_657485

⁴ Persson M, Glaser N, Nilsson J, Friberg Ö, Franco-Cereceda A, Sartipy U. Comparison of Long-term Performance of Bioprosthetic Aortic Valves in Sweden From 2003 to 2018. JAMA Netw Open. 2022;5(3):e220962. Published 2022 Mar 1.

⁵ Kalogerakos PD, Kontopodis N, Ioannou CV, et al. Hemodynamics and reverse remodeling associated with Mosaic, Perimount and Trifecta aortic bioprostheses. Expert Rev Med Devices. 2019;16(8):743-751.

Étude - Objectif	Méthode – Principaux critères d'inclusion	Principales caractéristiques des patients et résultats							Commentaires	
Persson <i>et al.</i> ⁴ (2022) Analyser le taux de réintervention à long terme, la mortalité toute cause et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque suite à l'implantation d'une bioprothèse valvulaire aortique et identifier les bioprothèses avec de bonnes performances.	Analyse rétrospective du registre national suédois SWEDEHEART (8 centres). Etude observationnelle. Tous les patients Adultes implantés avec une bioprothèse valvulaire aortique entre 2003 et 2018, avec ou sans procédure concomitante (sauf sur une autre valve). Principaux critères d'exclusion : patients mineurs, patients recevant un TAVI ou une valve dite sans suture ou à déploiement rapide, patients avec des gestes valvulaires multiples, nom de la bioprothèse non identifiable.	Principales caractéristiques des patients :							Données sur une grande cohorte de patients avec peu de données manquantes. Absence de donnée échocardiographiques. Analyses de sensibilité réalisées confortant les analyses principales. À noter : les modèles Mitroflow, Crown et Soprano ne sont plus disponibles en France.	
			Total	PERIMOUNT	MOSAIC / HANCOCK	BIOCOR / EPIC	MITROWFLOW / CROWN	SOPRANO		TRIFECTA
		Nb pts	16983	11269	1235	1670	1643	974		192
		Age	72,6 ± 8,5	71,4 ± 8,9	75 ± 7,3	76,1 ± 6,6	74,8 ± 6,7	73,5 ± 8,4		73,6 ± 6,3
		Hommes	62,9%	64,1%	62%	68,2%	62,6%	63,1%		40,6%
		ATCD endocardite	4,8%	5,4%	4%	2,6%	4,3%	3,9%		4,7%
		Date chirurgie								
		2003-2008	29,4%	25,2%	43,5%	52,7%	16,1%	48,4%		0
		2009-2013	35,8%	32,7%	48,1%	44,1%	30,5%	51,2%		33,9%
		2014-2018	34,8%	42%	8,4%	3,2%	53,4%	0,4%		66,1%
		Pontage conco.	38%	34,5%	46,2%	47,2%	45%	41,2%		31,2%
		Chir. aorte ascendante	8,5%	9,3%	6,1%	6%	9,7%	4,7%		5,7%
		Chir. en urgence	1,7%	1,6%	1,9%	1,4%	2,5%	1,6%		1,,6%
Principaux résultats :										
Incidence cumulée entre 2003 et 2018 + IC _{95%}		5 ans		10 ans		15 ans				
Réintervention										
PERIMOUNT		1,5 [1,3 ; 1,8]		3 [2,6 ; 3,5]		5,1 [4,2 ; 6,0]				
MOSAIC / HANCOCK		1,5 [0,8 ; 2,1]		3,5 [2,3 ; 4,7]		4,9 [3,2 ; 6,6]				
BIOCOR / EPIC		2,0 [1,3 ; 2,7]		3,7 [2,8 ; 4,7]		4,7 [3,4 ; 6]				
MITROFLOW / CROWN		3,5 [2,4 ; 4,5]		9,2 [6,9 ; 11,4]		9,8 [7,4 ; 12,2]				
SOPRANO		3,6 [2,4 ; 4,8]		9,3 [7,3 ; 11,3]		Non applicable				
TRIFECTA		2,2 [0 ; 4,8]		Non applicable		Non applicable				

Étude - Objectif	Méthode – Principaux critères d'inclusion	Principales caractéristiques des patients et résultats				Commentaires																																																												
		<table><tr><th>Incidence cumulée entre 2003 et 2018 + IC_{95%}</th><th>5 ans</th><th>10 ans</th><th>15 ans</th></tr><tr><td colspan="4">Mortalité toutes causes</td></tr><tr><td>PERIMOUNT</td><td>18 [18 ; 19]</td><td>44 [43 ; 45]</td><td>72 [70 ; 75]</td></tr><tr><td>MOSAIC / HANCOCK</td><td>22 [20 ; 24]</td><td>54 [50 ; 57]</td><td>82 [78 ; 85]</td></tr><tr><td>BIOCOR / EPIC</td><td>24 [22 ; 26]</td><td>56 [53 ; 58]</td><td>80 [76 ; 84]</td></tr><tr><td>MITROFLOW / CROWN</td><td>27 [24 ; 29]</td><td>70 [66 ; 74]</td><td>91 [87 ; 95]</td></tr><tr><td>SOPRANO</td><td>23 [20 ; 26]</td><td>53 [50 ; 57]</td><td>77 [72 ; 82]</td></tr><tr><td>TRIFECTA</td><td>30 [21 ; 39]</td><td>Non applicable</td><td>Non applicable</td></tr><tr><td colspan="4">Hospitalisation pour insuffisance cardiaque</td></tr><tr><td>PERIMOUNT</td><td>6,6 [6,1 ; 7,2]</td><td>14 [13,1 ; 14,9]</td><td>20,9 [19,2 ; 22,7]</td></tr><tr><td>MOSAIC / HANCOCK</td><td>8,3 [6,8 ; 9,9]</td><td>16 [13,6 ; 18,3]</td><td>22,6 [19,4 ; 25,7]</td></tr><tr><td>BIOCOR / EPIC</td><td>10,4 [8,9 ; 11,8]</td><td>18,9 [16,9 ; 20,9]</td><td>25 [21,7 ; 28,2]</td></tr><tr><td>MITROFLOW / CROWN</td><td>9,6 [7,9 ; 11,2]</td><td>25,9 [22,3 ; 29,4]</td><td>28,9 [25 ; 32,8]</td></tr><tr><td>SOPRANO</td><td>8,9 [7,1 ; 10,7]</td><td>17,3 [14,8 ; 19,8]</td><td>Non applicable</td></tr><tr><td>TRIFECTA</td><td>5,5 [1,2 ; 9,8]</td><td>Non applicable</td><td>Non applicable</td></tr></table>				Incidence cumulée entre 2003 et 2018 + IC _{95%}	5 ans	10 ans	15 ans	Mortalité toutes causes				PERIMOUNT	18 [18 ; 19]	44 [43 ; 45]	72 [70 ; 75]	MOSAIC / HANCOCK	22 [20 ; 24]	54 [50 ; 57]	82 [78 ; 85]	BIOCOR / EPIC	24 [22 ; 26]	56 [53 ; 58]	80 [76 ; 84]	MITROFLOW / CROWN	27 [24 ; 29]	70 [66 ; 74]	91 [87 ; 95]	SOPRANO	23 [20 ; 26]	53 [50 ; 57]	77 [72 ; 82]	TRIFECTA	30 [21 ; 39]	Non applicable	Non applicable	Hospitalisation pour insuffisance cardiaque				PERIMOUNT	6,6 [6,1 ; 7,2]	14 [13,1 ; 14,9]	20,9 [19,2 ; 22,7]	MOSAIC / HANCOCK	8,3 [6,8 ; 9,9]	16 [13,6 ; 18,3]	22,6 [19,4 ; 25,7]	BIOCOR / EPIC	10,4 [8,9 ; 11,8]	18,9 [16,9 ; 20,9]	25 [21,7 ; 28,2]	MITROFLOW / CROWN	9,6 [7,9 ; 11,2]	25,9 [22,3 ; 29,4]	28,9 [25 ; 32,8]	SOPRANO	8,9 [7,1 ; 10,7]	17,3 [14,8 ; 19,8]	Non applicable	TRIFECTA	5,5 [1,2 ; 9,8]	Non applicable	Non applicable	
Incidence cumulée entre 2003 et 2018 + IC _{95%}	5 ans	10 ans	15 ans																																																															
Mortalité toutes causes																																																																		
PERIMOUNT	18 [18 ; 19]	44 [43 ; 45]	72 [70 ; 75]																																																															
MOSAIC / HANCOCK	22 [20 ; 24]	54 [50 ; 57]	82 [78 ; 85]																																																															
BIOCOR / EPIC	24 [22 ; 26]	56 [53 ; 58]	80 [76 ; 84]																																																															
MITROFLOW / CROWN	27 [24 ; 29]	70 [66 ; 74]	91 [87 ; 95]																																																															
SOPRANO	23 [20 ; 26]	53 [50 ; 57]	77 [72 ; 82]																																																															
TRIFECTA	30 [21 ; 39]	Non applicable	Non applicable																																																															
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque																																																																		
PERIMOUNT	6,6 [6,1 ; 7,2]	14 [13,1 ; 14,9]	20,9 [19,2 ; 22,7]																																																															
MOSAIC / HANCOCK	8,3 [6,8 ; 9,9]	16 [13,6 ; 18,3]	22,6 [19,4 ; 25,7]																																																															
BIOCOR / EPIC	10,4 [8,9 ; 11,8]	18,9 [16,9 ; 20,9]	25 [21,7 ; 28,2]																																																															
MITROFLOW / CROWN	9,6 [7,9 ; 11,2]	25,9 [22,3 ; 29,4]	28,9 [25 ; 32,8]																																																															
SOPRANO	8,9 [7,1 ; 10,7]	17,3 [14,8 ; 19,8]	Non applicable																																																															
TRIFECTA	5,5 [1,2 ; 9,8]	Non applicable	Non applicable																																																															
Kalogerakos et al. ⁵ (2019) Comparer 3 trois bioprothèses aortiques en termes de caractéristiques hémodynamiques et de remodelages inverses associés.	Méta-analyse Patients ayant reçu une bioprothèse aortique MOSAIC, CPE MAGNA EASE ou TRIFECTA, avec ou sans procédure concomitante. Revue de la littérature sur bases de données en sélectionnant : essai contrôlé, randomisé ou non, étude avec au moins deux groupes de patients recevant l'une des valves susmentionnées	Au total, 18 études, publiées entre 2001 et 2018, ont été sélectionnées avec : 6 ECR, 4 études prospectives non randomisées et 8 études rétrospectives. Le nombre de valves implantées était le suivant : 565 valves MOSAIC, 1334 valves CPE MAGNA EASE et 557 valves TRIFECTA. La durée de suivi est comprise entre 6 et 31 mois selon les études. Comparaison CPE MAGNA EASE par rapport à MOSAIC : <table><tr><th>Paramètres hémodynamiques</th><th>Différence moyenne, m CPE MAGNA EASE - MOSAIC, IC95%</th><th>Test hétérogénéité, I²</th></tr><tr><td>Gradient de pointe (mmHg)</td><td>-3,64 [-5,88 ; -1, 40]</td><td>93%</td></tr><tr><td>Indice de surface moyen de la valve aortique (cm²/m²)</td><td>-0,07 [-0,013 ; -0,02]</td><td>79%</td></tr><tr><td>Indice de masse moyen du ventricule gauche (g/m²)</td><td>-7,32 [-22,13 ; 7,49]</td><td>49%</td></tr></table> Comparaison TRIFECTA par rapport à CPE MAGNA EASE : <table><tr><th>Paramètres hémodynamiques</th><th>Différence moyenne, m TRIFECTA - CPE MAGNA EASE, IC95%</th><th>Test hétérogénéité, I²</th></tr><tr><td>Gradient de pointe (mmHg)</td><td>- 3,64 [-4,39 ; -2,89]</td><td>39%</td></tr><tr><td>Indice de surface moyen de la valve aortique (cm² /m²)</td><td>-0,14 [-0,23 ; -0,05]</td><td>82%</td></tr><tr><td>Indice de masse moyen du ventricule gauche(g/m²)</td><td>-5,96 [-20,96 ; 9,03]</td><td>0%</td></tr></table>				Paramètres hémodynamiques	Différence moyenne, m CPE MAGNA EASE - MOSAIC, IC95%	Test hétérogénéité, I²	Gradient de pointe (mmHg)	-3,64 [-5,88 ; -1, 40]	93%	Indice de surface moyen de la valve aortique (cm²/m²)	-0,07 [-0,013 ; -0,02]	79%	Indice de masse moyen du ventricule gauche (g/m²)	-7,32 [-22,13 ; 7,49]	49%	Paramètres hémodynamiques	Différence moyenne, m TRIFECTA - CPE MAGNA EASE, IC95%	Test hétérogénéité, I²	Gradient de pointe (mmHg)	- 3,64 [-4,39 ; -2,89]	39%	Indice de surface moyen de la valve aortique (cm² /m²)	-0,14 [-0,23 ; -0,05]	82%	Indice de masse moyen du ventricule gauche(g/m²)	-5,96 [-20,96 ; 9,03]	0%	Méta-analyse de faible qualité due à une hétérogénéité importante dans le type d'études inclus entraînant une comparaison limitée avec seulement 2 paires de valves directement comparées. Biais potentiel d'attrition dans les études non randomisées avec le choix de la valve dépendant des préférences du praticien. Absence de données sur le long terme.																																				
Paramètres hémodynamiques	Différence moyenne, m CPE MAGNA EASE - MOSAIC, IC95%	Test hétérogénéité, I²																																																																
Gradient de pointe (mmHg)	-3,64 [-5,88 ; -1, 40]	93%																																																																
Indice de surface moyen de la valve aortique (cm²/m²)	-0,07 [-0,013 ; -0,02]	79%																																																																
Indice de masse moyen du ventricule gauche (g/m²)	-7,32 [-22,13 ; 7,49]	49%																																																																
Paramètres hémodynamiques	Différence moyenne, m TRIFECTA - CPE MAGNA EASE, IC95%	Test hétérogénéité, I²																																																																
Gradient de pointe (mmHg)	- 3,64 [-4,39 ; -2,89]	39%																																																																
Indice de surface moyen de la valve aortique (cm² /m²)	-0,14 [-0,23 ; -0,05]	82%																																																																
Indice de masse moyen du ventricule gauche(g/m²)	-5,96 [-20,96 ; 9,03]	0%																																																																

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

Trois nouvelles études spécifiques ont été fournies par le demandeur. Il s'agit :

- d'une étude de cohorte de Rieb et al.⁶ présentant les résultats de survie et de durabilité des valves de la gamme MOSAIC à long-terme ;
- d'une étude prospective comparative monocentrique de Zibdeh et al.⁷ comparant les résultats des gammes de valves MOSAIC et CARPENTIER-EDWARDS en position supra-annulaire (CESA) en termes de mortalité et de détérioration structurelle sur le long terme ;
- d'une étude rétrospective monocentrique de Celiento et al.⁸ évaluant la durabilité de la gamme de valve aortique MOSAIC.

Ces études sont décrites dans le tableau ci-dessous :

Études – Objectif	Méthode – Principaux critères d'inclusion – Critères de jugement	Principales caractéristiques des patients			Résultats	Commentaires																									
Rieb et <i>a/l</i>.⁶ (2018) Évaluer la survie à long terme et la durabilité (mortalité, réinterventions liées à la valve et détérioration structurelle de la valve) de la valve MOSAIC.	Étude de cohorte, multi-centrique (6 centres) Patients admis pour un remplacement de la valve avec une bioprothèse MOSAIC aortique ou mitrale, entre février 1994 et novembre 2000. Suivi annuel effectué lors de visites au centre ou par téléphone. Analyse séparée par type de valve (aortique ou mitrale) sur le long terme de : – la mortalité à long terme ; – taux de réinterventions liées à la valve ; – la détérioration structur-elle de la valve.	Au total, 1029 patients inclus dont 797 ont eu un remplacement de la valve aortique et 232 un remplacement de la valve mitrale. <table><tr><th></th><th>Cohorte Aortique n=797</th><th>Cohorte Mitrale n=232</th></tr><tr><td>Age, ans</td><td>69,5 ± 8,6</td><td>67,9 ± 10,5</td></tr><tr><td>Femmes/hommes, n (%)</td><td>273 (34,3%) / 524 (65,7%)</td><td>121 (52,2%) / 111 (47,8%)</td></tr><tr><td>NYHA, n (%):</td><td></td><td></td></tr><tr><td>- I</td><td>15 (1,9%)</td><td>0 (0,0)</td></tr><tr><td>- II</td><td>227 (28,5%)</td><td>61 (26,3%)</td></tr><tr><td>- III</td><td>147 (18,7%)</td><td>147 (63,4%)</td></tr><tr><td>- IV</td><td>454 (57,0%)</td><td>24 (10,3%)</td></tr><tr><td></td><td>101 (12,7%)</td><td></td></tr></table>		Cohorte Aortique n=797	Cohorte Mitrale n=232	Age, ans	69,5 ± 8,6	67,9 ± 10,5	Femmes/hommes, n (%)	273 (34,3%) / 524 (65,7%)	121 (52,2%) / 111 (47,8%)	NYHA, n (%):			- I	15 (1,9%)	0 (0,0)	- II	227 (28,5%)	61 (26,3%)	- III	147 (18,7%)	147 (63,4%)	- IV	454 (57,0%)	24 (10,3%)		101 (12,7%)		Suivi moyen : – Cohorte aortique : 8,8 ± 4,9 ans (7021,2 patients-années) – Cohorte mitrale : 8,5 (± 4,8 ans (1969,5 patients -années)) Mortalité : – Cohorte aortique : 22 décès précoces (<30j) et 339 décès sur le long terme (>30j). 27 décès liés aux valves avec comme principale cause : événements neurologiques et endocardites. – Cohorte mitrale : 7 décès précoces (<30j) et 111 décès tardifs (5>30j). 10 décès liés aux valves avec comme principale cause : événements neurologiques et endocardites. Réinterventions : – Cohorte aortique : 96 réinterventions sur 17 ans de suivi (1,4 % par patient-année) ; – Cohorte mitrale : 31 réinterventions sur 16 ans de suivi (1,6 % par patient-année). Détérioration structurelle : – Cohorte aortique : 45 des 96 réinterventions sont dues à un cas détérioration structurelle (46,9%) ;	Etude de faible qualité méthodologique notamment due à une absence de bras contrôle. Faible nombre de données patients disponibles au terme du suivi 15 à 17 ans. Les auteurs précisent l'absence de protocole commun pour l'anticoagulation postopératoire.
	Cohorte Aortique n=797	Cohorte Mitrale n=232																													
Age, ans	69,5 ± 8,6	67,9 ± 10,5																													
Femmes/hommes, n (%)	273 (34,3%) / 524 (65,7%)	121 (52,2%) / 111 (47,8%)																													
NYHA, n (%):																															
- I	15 (1,9%)	0 (0,0)																													
- II	227 (28,5%)	61 (26,3%)																													
- III	147 (18,7%)	147 (63,4%)																													
- IV	454 (57,0%)	24 (10,3%)																													
	101 (12,7%)																														

⁶ Rieß FC, Fradet G, Lavoie A, Legget M. Long-Term Outcomes of the Mosaic Bioprosthesis. Ann Thorac Surg. 2018;105(3):763-769.

⁷ Zibdeh O, Bugg I, Patel S, Twine G, Unsworth-White J. Randomized trial of the Carpentier-Edwards supra-annular prosthesis versus the Medtronic Mosaic aortic prosthesis: 10-year results [published correction appears in Eur J Cardiothorac Surg. 2018 Aug 1;54(2):406]. Eur J Cardiothorac Surg. 2018;54(2):281-287.

⁸ Celiento M, Ravenni G, Tomei L, Pratali S, Milano AD, Bortolotti U. Excellent Durability of the Mosaic Porcine Aortic Bioprosthesis at Extended Follow Up. J Heart Valve Dis. 2018;27(1):97-103.

Études – Objectif	Méthode – Principaux critères d'inclusion – Critères de jugement	Principales caractéristiques des patients			Résultats	Commentaires																																																																																			
		Lésion valvulaire, n (%) : - Sténose - Insuffisance - Mixte	513 (64,4%) 106 (13,3%) 178 (22,3%)	20 (8,6%) 181 (78,0%) 31 (13,4%)	– Cohorte mitrale : 16 des 31 réinterventions sont dues à un cas détérioration structurelle (51,6%).																																																																																				
Zibdeh et al. ⁷ (2018) Comparer l'efficacité clinique et la durabilité à long terme des valves aortiques MOSAIC et CESA.	Étude prospective, mono-centrique (Royaume-Uni) Patients ayant nécessité un remplacement valvulaire aortique par une valve MOSAIC ou CESA, avec ou sans pontage aorto-coronarien, aortique entre 2001 et 2005. Répartition dans groupe par méthode de minimisation stratifiée selon âge, sexe, pontage coronarien concomitant, fonction ventriculaire gauche, cause de la valvulopathie (sténose, insuffisance, mixte), ATCD infarctus du myocarde et l'hypertension. NNT : test bilatéral (p <0,05) + puissance de 80% : échantillon ≥ 180 patients par groupe. Critères : – mortalité précoce (≤30j) et tardive (>30j) – survie en l'absence de détérioration structurelle (réopération + événements thromboemboliques)	402 patients sélectionnés avec 3 patients exclus (endocardite active, procédure concomitante autre que pontage coronarien), 3 perdus de vue dans le groupe CESA et 2 perdus de vue dans le groupe MOSAIC.	<table><tr><th></th><th>CESA (n = 191)</th><th>MOSAIC (n = 203)</th></tr><tr><td>Age, années, m (σ)</td><td>75,34 (7,06)</td><td>74,30 (6,20)</td></tr><tr><td>Sexe (homme / femme), n</td><td>103 /88</td><td>121 /82</td></tr><tr><td>EuroSCORE I, m (σ)</td><td>5,73 (1,81)</td><td>5,40 (2,04)</td></tr><tr><td>Score NYHA, n :</td><td></td><td></td></tr><tr><td>I</td><td>9</td><td>15</td></tr><tr><td>II</td><td>79</td><td>67</td></tr><tr><td>III</td><td>90</td><td>113</td></tr><tr><td>IV</td><td>11</td><td>8</td></tr><tr><td>V</td><td>1</td><td>0</td></tr><tr><td>Non évalué</td><td>1</td><td>0</td></tr><tr><td>Indication remplacement, n :</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Sténose aortique</td><td>104</td><td>109</td></tr><tr><td>Insuffisance aortique</td><td>13</td><td>15</td></tr><tr><td>Les 2</td><td>74</td><td>79</td></tr><tr><td>Patients avec pontage coronarien concomitant, n</td><td>91</td><td>106</td></tr></table>		CESA (n = 191)	MOSAIC (n = 203)	Age, années, m (σ)	75,34 (7,06)	74,30 (6,20)	Sexe (homme / femme), n	103 /88	121 /82	EuroSCORE I, m (σ)	5,73 (1,81)	5,40 (2,04)	Score NYHA, n :			I	9	15	II	79	67	III	90	113	IV	11	8	V	1	0	Non évalué	1	0	Indication remplacement, n :			Sténose aortique	104	109	Insuffisance aortique	13	15	Les 2	74	79	Patients avec pontage coronarien concomitant, n	91	106	Suivi médian : 9,01 ans (2869 patients-années) Critère de mortalité : <table><tr><th>Taux de mortalité, n (%)</th><th>CESA (n = 191)</th><th>MOSAIC (n = 203)</th></tr><tr><td>Précoce (≤ 30j)</td><td>6 (3,1%)</td><td>12 (5,9%)</td></tr><tr><td>Tardive (> 30j)</td><td>77 (40,3%)</td><td>93 (45,8 %)</td></tr></table> Détérioration structurelle de la valve : – 3 cas dans le groupe MOSAIC : – 1 cas de calcification des feuillets (à 1 an de suivi), – 2 cas de dégénérescence régurgitante (à 4 et 10 ans de suivi). Évènements indésirables : <table><tr><th>Type d'événement, n</th><th>CESA (n = 191)</th><th>MOSAIC (n = 203)</th></tr><tr><td>Fuite paravalvulaire</td><td>0</td><td>5</td></tr><tr><td>Prothèse thrombosée</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Thromboembolie</td><td>30</td><td>19</td></tr><tr><td>Réintervention liée à la valve</td><td>0</td><td>6</td></tr><tr><td>Fibrillation atriale</td><td>73</td><td>73</td></tr><tr><td>Pacemaker</td><td>20</td><td>27</td></tr><tr><td>Endocardite</td><td>2</td><td>2</td></tr><tr><td>Hémorragie</td><td>33</td><td>22</td></tr></table>	Taux de mortalité, n (%)	CESA (n = 191)	MOSAIC (n = 203)	Précoce (≤ 30j)	6 (3,1%)	12 (5,9%)	Tardive (> 30j)	77 (40,3%)	93 (45,8 %)	Type d'événement, n	CESA (n = 191)	MOSAIC (n = 203)	Fuite paravalvulaire	0	5	Prothèse thrombosée	0	0	Thromboembolie	30	19	Réintervention liée à la valve	0	6	Fibrillation atriale	73	73	Pacemaker	20	27	Endocardite	2	2	Hémorragie	33	22	Etude avec bras comparateur et calcul du nombre de sujets nécessaires pour l'analyse. Ne représente l'activité que d'un seul centre. Absence de randomisation en aveugle.
	CESA (n = 191)	MOSAIC (n = 203)																																																																																							
Age, années, m (σ)	75,34 (7,06)	74,30 (6,20)																																																																																							
Sexe (homme / femme), n	103 /88	121 /82																																																																																							
EuroSCORE I, m (σ)	5,73 (1,81)	5,40 (2,04)																																																																																							
Score NYHA, n :																																																																																									
I	9	15																																																																																							
II	79	67																																																																																							
III	90	113																																																																																							
IV	11	8																																																																																							
V	1	0																																																																																							
Non évalué	1	0																																																																																							
Indication remplacement, n :																																																																																									
Sténose aortique	104	109																																																																																							
Insuffisance aortique	13	15																																																																																							
Les 2	74	79																																																																																							
Patients avec pontage coronarien concomitant, n	91	106																																																																																							
Taux de mortalité, n (%)	CESA (n = 191)	MOSAIC (n = 203)																																																																																							
Précoce (≤ 30j)	6 (3,1%)	12 (5,9%)																																																																																							
Tardive (> 30j)	77 (40,3%)	93 (45,8 %)																																																																																							
Type d'événement, n	CESA (n = 191)	MOSAIC (n = 203)																																																																																							
Fuite paravalvulaire	0	5																																																																																							
Prothèse thrombosée	0	0																																																																																							
Thromboembolie	30	19																																																																																							
Réintervention liée à la valve	0	6																																																																																							
Fibrillation atriale	73	73																																																																																							
Pacemaker	20	27																																																																																							
Endocardite	2	2																																																																																							
Hémorragie	33	22																																																																																							

Études – Objectif	Méthode – Principaux critères d’inclusion – Critères de jugement	Principales caractéristiques des patients	Résultats	Commentaires																																																																																					
Celiento et al.⁸ (2018) Évaluer les performances de la bioprothèse MOSAIC en position aortique sur un suivi de 20 ans.	Étude rétrospective, monocentrique (Italie). Patients consécutifs ayant eu un remplacement de la valve aortique (isolé ou combiné) par une valve MOSAIC, entre novembre 1995 et décembre 2016. Critères : – Survie précoce et à long-terme – Complications post-opératoires – Performances hémodynamiques	Un total de 254 patients a été inclus. <table><tr><th>Caractéristiques</th><th>Patients (n =254)</th></tr><tr><td>Hommes, n (%)</td><td>194 (76%)</td></tr><tr><td>Femmes, n (%)</td><td>60 (24%)</td></tr><tr><td>Age (années), m ± σ</td><td>74 ± 9</td></tr><tr><td>Classes NYHA, n (%)</td><td></td></tr><tr><td>I</td><td>33 (13%)</td></tr><tr><td>II</td><td>108 (42%)</td></tr><tr><td>III</td><td>104 (41%)</td></tr><tr><td>IV</td><td>9 (4%)</td></tr><tr><td>Étiologie, n (%)</td><td></td></tr><tr><td>Dégénérescence calcification</td><td>227 (89%)</td></tr><tr><td>Dégénérescence myxomateuse</td><td>10 (4%)</td></tr><tr><td>Défaillance de la prothèse</td><td>8 (3%)</td></tr><tr><td>Endocardite</td><td>5 (2%)</td></tr><tr><td>Rhumatismes</td><td>4 (2%)</td></tr><tr><td>EuroSCORE II, m ± σ</td><td>2,8 ± 2,9</td></tr></table>	Caractéristiques	Patients (n =254)	Hommes, n (%)	194 (76%)	Femmes, n (%)	60 (24%)	Age (années), m ± σ	74 ± 9	Classes NYHA, n (%)		I	33 (13%)	II	108 (42%)	III	104 (41%)	IV	9 (4%)	Étiologie, n (%)		Dégénérescence calcification	227 (89%)	Dégénérescence myxomateuse	10 (4%)	Défaillance de la prothèse	8 (3%)	Endocardite	5 (2%)	Rhumatismes	4 (2%)	EuroSCORE II, m ± σ	2,8 ± 2,9	Suivi moyen : 8,2 ± 3 ans (intervalle : 4 mois à 21,2 ans) (2 081 patients-années) Mortalité précoce et tardive : – 12 décès précoces : 6 insuffisances cardiaques, 3 septicémies et 1 infarctus du myocarde, 1 hémorragie cérébrale et 1 ischémie intestinale ; – 107 décès tardifs dont 15 considérés liés à la valve (0,72 ± 0,19%/an) : 11 cas de thromboembolie, 2 cas d'endocardite, 1 cas d'hémorragie et 1 cas de cause inconnue. Taux de survie actuarielle : 57 ± 5% à 10 ans, 34 ± 4 % à 15 ans et 19 ± 5% à 20 ans. Un total de 124 patients a survécu, avec une classe NYHA moyenne de 1,4 ± 8,5. Complications post-opératoires : <table><tr><th rowspan="2">Complication</th><th rowspan="2">Nombre de patients, n</th><th colspan="3">Taux d'absence d'évènements (% ± σ)</th></tr><tr><th>10 ans (n = 96)</th><th>15 ans (n = 28)</th><th>20 ans (n = 2)</th></tr><tr><td>Complications liées à la valve</td><td>31</td><td>86 ± 5%</td><td>76 ± 4%</td><td>73 ± 2%</td></tr><tr><td>Thrombo-embolies</td><td>14</td><td>93 ± 3%</td><td>88 ± 4%</td><td>85 ± 5%</td></tr><tr><td>- Fatales</td><td>11</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>Hémorragies</td><td>4</td><td>97 ± 2%</td><td>97 ± 2%</td><td>97 ± 2%</td></tr><tr><td>- Fatales</td><td>1</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>Endocardites</td><td>8</td><td>95 ± 2%</td><td>95 ± 2%</td><td>95 ± 2%</td></tr><tr><td>Détérioration structurelle</td><td>4</td><td>99 ± 1%</td><td>97 ± 2%</td><td>96 ± 2%</td></tr><tr><td>Fuite paravalvulaire</td><td>1</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>Réopération</td><td>10</td><td>96 ± 1%</td><td>92 ± 3%</td><td>90 ± 3%</td></tr></table>	Complication	Nombre de patients, n	Taux d'absence d'évènements (% ± σ)			10 ans (n = 96)	15 ans (n = 28)	20 ans (n = 2)	Complications liées à la valve	31	86 ± 5%	76 ± 4%	73 ± 2%	Thrombo-embolies	14	93 ± 3%	88 ± 4%	85 ± 5%	- Fatales	11	-	-	-	Hémorragies	4	97 ± 2%	97 ± 2%	97 ± 2%	- Fatales	1	-	-	-	Endocardites	8	95 ± 2%	95 ± 2%	95 ± 2%	Détérioration structurelle	4	99 ± 1%	97 ± 2%	96 ± 2%	Fuite paravalvulaire	1	-	-	-	Réopération	10	96 ± 1%	92 ± 3%	90 ± 3%	Etude de faible qualité méthodologique notamment due à une absence de bras contrôle et son analyse rétrospective.
Caractéristiques	Patients (n =254)																																																																																								
Hommes, n (%)	194 (76%)																																																																																								
Femmes, n (%)	60 (24%)																																																																																								
Age (années), m ± σ	74 ± 9																																																																																								
Classes NYHA, n (%)																																																																																									
I	33 (13%)																																																																																								
II	108 (42%)																																																																																								
III	104 (41%)																																																																																								
IV	9 (4%)																																																																																								
Étiologie, n (%)																																																																																									
Dégénérescence calcification	227 (89%)																																																																																								
Dégénérescence myxomateuse	10 (4%)																																																																																								
Défaillance de la prothèse	8 (3%)																																																																																								
Endocardite	5 (2%)																																																																																								
Rhumatismes	4 (2%)																																																																																								
EuroSCORE II, m ± σ	2,8 ± 2,9																																																																																								
Complication	Nombre de patients, n	Taux d'absence d'évènements (% ± σ)																																																																																							
		10 ans (n = 96)	15 ans (n = 28)	20 ans (n = 2)																																																																																					
Complications liées à la valve	31	86 ± 5%	76 ± 4%	73 ± 2%																																																																																					
Thrombo-embolies	14	93 ± 3%	88 ± 4%	85 ± 5%																																																																																					
- Fatales	11	-	-	-																																																																																					
Hémorragies	4	97 ± 2%	97 ± 2%	97 ± 2%																																																																																					
- Fatales	1	-	-	-																																																																																					
Endocardites	8	95 ± 2%	95 ± 2%	95 ± 2%																																																																																					
Détérioration structurelle	4	99 ± 1%	97 ± 2%	96 ± 2%																																																																																					
Fuite paravalvulaire	1	-	-	-																																																																																					
Réopération	10	96 ± 1%	92 ± 3%	90 ± 3%																																																																																					

Études – Objectif	Méthode – Principaux critères d’inclusion – Critères de jugement	Principales caractéristiques des patients	Résultats	Commentaires																				
			– Paramètres hémodynamiques : <table><tr><th rowspan="2">Paramètres</th><th colspan="2">Tailles de valve</th></tr><tr><th>23 mm</th><th>25 mm</th></tr><tr><td>Gradient transvalvulaire (mmHg), m ± σ</td><td>17 ± 6</td><td>15 ± 4</td></tr><tr><td>Gradient de pointe (mmHg), m ± σ</td><td>29 ± 9</td><td>28 ± 7</td></tr><tr><td>Vitesse de pointe (m/s), m ± σ</td><td>1,8 ± 0,5</td><td>1,6 ± 0,4</td></tr><tr><td>EOAi⁹ (cm²/m²), m ± σ</td><td>0,83 ± 0,09</td><td>0,92 ± 0,08</td></tr><tr><td>FEVG (%), m ± σ</td><td>55 ± 7</td><td>60 ± 4</td></tr></table>	Paramètres	Tailles de valve		23 mm	25 mm	Gradient transvalvulaire (mmHg), m ± σ	17 ± 6	15 ± 4	Gradient de pointe (mmHg), m ± σ	29 ± 9	28 ± 7	Vitesse de pointe (m/s), m ± σ	1,8 ± 0,5	1,6 ± 0,4	EOAi ⁹ (cm²/m²), m ± σ	0,83 ± 0,09	0,92 ± 0,08	FEVG (%), m ± σ	55 ± 7	60 ± 4	
Paramètres	Tailles de valve																							
	23 mm	25 mm																						
Gradient transvalvulaire (mmHg), m ± σ	17 ± 6	15 ± 4																						
Gradient de pointe (mmHg), m ± σ	29 ± 9	28 ± 7																						
Vitesse de pointe (m/s), m ± σ	1,8 ± 0,5	1,6 ± 0,4																						
EOAi ⁹ (cm²/m²), m ± σ	0,83 ± 0,09	0,92 ± 0,08																						
FEVG (%), m ± σ	55 ± 7	60 ± 4																						

⁹ EOAi : indice de surface moyen de la valve aortique

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables sont repris dans le paragraphe relatif aux données cliniques (cf. supra).

Matéiovigilance

Les données issues de la matéiovigilance transmises par le demandeur concernent la période s'étalant de 2017 à 2021 :

- En France, 1 événement a été rapporté avec 1 cas de décès ;
- En Europe, un total de 16 événements a été rapporté avec notamment 5 cas de régurgitations, 5 cas de décès, 3 cas de sténoses, 1 cas de gradient hémodynamique élevé, 1 cas de thrombose et 1 cas de fuite paravalvulaire ;
- Dans le monde (hors Europe), un total de 2353 événements a été rapporté avec notamment 830 cas de régurgitations centrales, 774 cas de sténoses, 191 événements non précisés, 104 cas de valve-in-valve, 87 cas de gradients hémodynamiques élevés, 39 cas de calcifications ou encore 35 cas de fuites paravalvulaires.

4.1.1.5 Bilan des données

Au total, par rapport à la précédente évaluation, 5 nouvelles études dont 3 spécifiques relatives à la gamme MOSAIC ont été fournies. Ces études ont été réalisées sur du moyen et du long terme et ne remettent pas en cause l'efficacité et la sécurité du dispositif.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement de la sténose ou de l'insuffisance aortique consiste à remplacer la valve défectueuse. Lorsqu'il est jugé indispensable, la technique de référence fait appel au remplacement valvulaire aortique chirurgical. Pour les patients avec sténose aortique sévère, les dernières recommandations européennes de 2021¹⁰ mettent toujours en avant la nécessité de poser l'indication lors d'une réunion multidisciplinaire tout en prenant en compte les préférences du patient. L'évolution des recommandations repose dorénavant plus sur un critère d'âge avec un seuil fixé à 75 ans :

- pour les patients de moins de 75 ans à faible risque chirurgical (score STS ou EUROSCORE II < 4%) ou patients opérables non éligibles à la pose d'un TAVI par voie transfémorale, la réalisation d'une chirurgie de remplacement valvulaire aortique est recommandée ;
- pour les patients d'au moins 75 ans ou les patients contre-indiqués ou à haut risque chirurgical pour la chirurgie de remplacement valvulaire aortique (score STS ou EUROSCORE II > 8%) et éligible à la pose d'un TAVI par voie transfémorale, la pose d'un TAVI par voie transfémorale est recommandée ;
- pour tous les autres patients, la réalisation d'une chirurgie valvulaire aortique conventionnelle ou la pose d'un TAVI par voie transfémorale peut être réalisée après prise en compte des caractéristiques cliniques, anatomiques et procédurales.

En ce qui concerne le remplacement valvulaire aortique, les prothèses mécaniques sont très résistantes mais favorisent la formation de thrombus. À ce titre, les personnes porteuses de ce type de valve sont sous traitement anticoagulant à vie.

¹⁰ Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, *et al.* 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2021;60(4):727-800.

Les bioprothèses valvulaires fabriquées à partir de tissu d'origine animale sont bien tolérées et ne favorisent pas la formation de thrombus mais leur durée de vie est inférieure à celle des prothèses mécaniques. Les bioprothèses sont implantées préférentiellement chez les patients de plus de 65 ans et ceux chez qui un traitement anticoagulant est contre-indiqué. Une détérioration accélérée de la valve est à prévoir chez les sujets en période de croissance, les insuffisants rénaux et les sujets ayant une hypercalcémie. La pose d'une telle valve biologique n'est alors pas recommandée.

L'absence d'étude prospective comparative statistiquement correcte ne permet pas d'affirmer, avec certitude, la supériorité d'une valve biologique chirurgicale par rapport à une autre.

La bioprothèse valvulaire aortique MOSAIC ULTRA se situe dans la stratégie thérapeutique au même niveau que les autres substituts valvulaires biologiques à implantation chirurgicale.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission estime que la bioprothèse valvulaire aortique MOSAIC ULTRA a un intérêt thérapeutique dans le traitement des pathologies valvulaires aortiques.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité 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.

L'insuffisance aortique se manifeste par une régurgitation du sang dans le cœur gauche. La surcharge hémodynamique qui en résulte se traduit par une insuffisance cardiaque et un angor. En l'absence d'un traitement chirurgical adapté, une insuffisance aortique symptomatique se traduit par une mortalité de 25% par an¹¹.

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.

4.2.2 Épidémiologie 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. Les études épidémiologiques estiment la prévalence du rétrécissement aortique chez le sujet âgé de plus de 75 ans à 5% et à 3% pour un rétrécissement aortique serré. La moitié de ces patients sont asymptomatiques. Cette même étude montre que 31,8% des patients ayant une valvulopathie sévère symptomatique sont récusés à la chirurgie de remplacement valvulaire en raison de comorbidités associées¹².

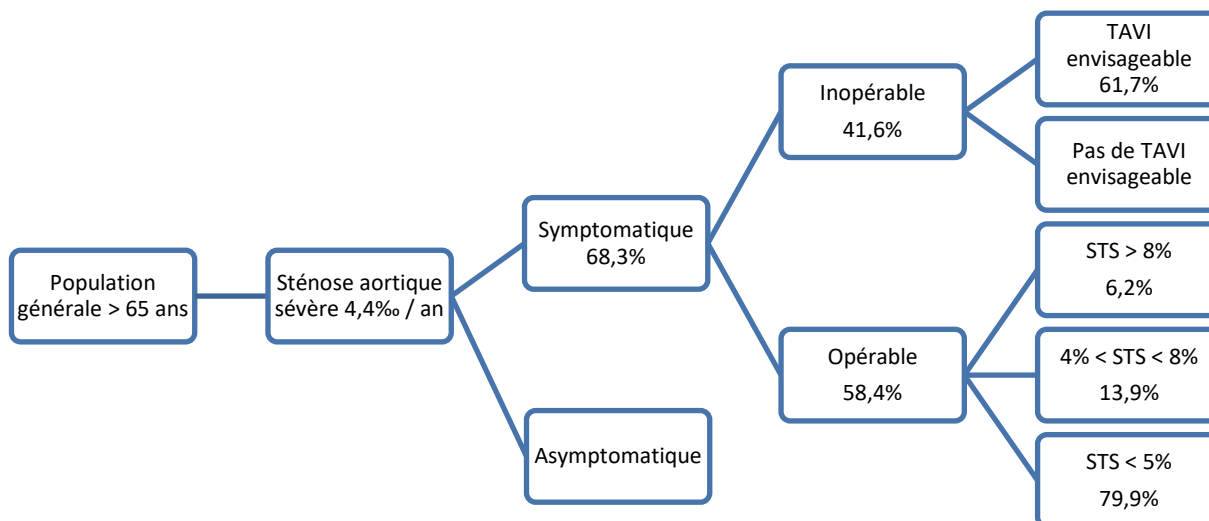
Une enquête épidémiologique plus récente réalisée sur la population américaine met en évidence une augmentation de la prévalence de la sténose aortique avec l'âge avec des taux compris entre 1,3 et 1,4% pour la classe d'âge 64-74 ans et des taux compris entre 2,8 et 4,6% pour les patients de plus de 75 ans¹³.

¹¹ Akinseye O, Pathak A, Ibebuogu U. Aortic valve regurgitation: a comprehensive review. Curr Probl Cardiol. 2018;43(8):315-334.

¹² Société Française de Cardiologie. Recommandations de la Société française de cardiologie concernant la prise en charge des valvulopathies acquises et des dysfonctions de prothèse valvulaire. Arch Mal Coeur Vaiss 2005;98(2 suppl):5-61.

¹³ 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.

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 transcathétère¹⁴. 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 :



En ce qui concerne l'insuffisance aortique, une enquête américaine rend compte d'une prévalence globale de 4,9% et une prévalence d'insuffisance aortique de grade important à sévère dans 0,5% des cas¹¹. L'incidence et la gravité de l'insuffisance aortique augmentent avec l'âge et atteignent jusqu'à 2% des personnes âgées de plus de 70 ans¹⁵.

4.2.3 Impact

Le remplacement valvulaire par une bioprothèse a fait la preuve de son efficacité, avec un risque thromboembolique limité en l'absence de traitement anticoagulant au long cours. Cependant, les tissus biologiques utilisés subissent une dégénérescence faisant intervenir plusieurs facteurs. Certains dépendent de la valve elle-même (architecture de la valve, traitement chimique du tissu biologique...). D'autres facteurs dépendent du malade lui-même : âge et site d'implantation par exemple. La détérioration d'une bioprothèse est considérée comme un inconvénient majeur des valves biologiques du fait des risques périopératoires associés à une nécessaire réintervention chez des patients souvent âgés. Le risque opératoire est supérieur à celui d'une primo-implantation, 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. L'avis des patients et les préférences des opérateurs sont également pris en considération¹⁶.

La bioprothèse valvulaire aortique MOSAIC ULTRA répond à un besoin déjà couvert.

¹⁴ 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.

¹⁵ Patibandla S, Heaton J, Azzam JS. Aortic Insufficiency. [Updated 2022 Mar 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557428/>.

¹⁶ Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes M, 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.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la gravité des pathologies concernées dans la population française et de l'amélioration clinique apportée par MOSAIC ULTRA, cette bioprothèse valvulaire aortique 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 aortique MOSAIC ULTRA 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.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes :

Remplacement de la valve aortique en cas de :

- sténose ou obstruction de la valve aortique,
- insuffisance de la valve aortique.

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

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 [\[lien\]](#).

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, la bioprothèse valvulaire aortique MOSAIC ULTRA est IRM compatible sous conditions. Les conditions de sécurité émises par le fabricant sont les suivantes :

Un patient porteur de ce dispositif ne court aucun risque lors d'un examen IRM effectué immédiatement après l'implantation dans un système de RM remplissant les conditions suivantes :

- Champ magnétique statique de 1,5 T ou 3 T ;
- Gradient de champ spatial maximum de 2500 gauss/cm (25 T/m) ;
- Taux d'absorption spécifique (TAS) maximum moyenné sur l'ensemble du corps rapporté par le système de RM de 4 W/kg (mode de fonctionnement contrôlé de premier niveau) ;

La Commission recommande la mise en conformité des informations données au patient selon la réglementation en vigueur pour les dispositifs médicaux implantables (règlement européen 2017/745, articles R.1112-1-2, R.5212-38 et R.5212-40 du code de la santé publique)¹⁷.

6. 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.

7. Durée d'inscription proposée

5 ans

8. Population cible

En reprenant le modèle de Durko *et al.*¹⁴ et en se basant sur les données de l'INSEE de 2021, le nombre de nouveaux patients ayant une sténose aortique sévère symptomatique éligibles à la chirurgie serait de l'ordre de 24 500.

En ce qui concerne les patients atteints d'insuffisance aortique, les données épidémiologiques sont insuffisamment précises pour estimer la population cible de patients éligibles à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique dans cette indication.

Les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) permettent d'apprécier la population rejointe de patients ayant bénéficié de la pose d'une bioprothèse avec armature sur la période 2017-2021 :

Code	Libellé	2017	2018	2019	2020	2021
DBKA006	Remplacement de la valve aortique par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC.	6 793	5 737	4 891	3 598	3 261
DBKA009	Remplacement de la valve aortique et de la valve atrioventriculaire gauche par prothèse mécanique ou par bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC.	673	569	580	438	421
DBKA011	Remplacement de la valve aortique par prothèse en position non anatomique, par thoracotomie avec CEC.	2 253	2 559	2 903	2 811	2 657
DBMA001	Reconstruction de la voie aortique par élargissement antérodroit de l'anneau avec remplacement de la valve, par thoracotomie avec CEC.	81	75	92	71	86
DBMA009	Reconstruction de l'anneau aortique avec remplacement de la valve par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC.	3 071	3 145	3 145	2 687	2 623

¹⁷ Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDIMTS. HAS. 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264825/fr/evaluation-de-la-compatibilite-irm-des-dispositifs-medicaux-implantables-par-la-cneditmts

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.	26	32	21	17	20
DGKA011	Remplacement de l'aorte thoracique ascendante avec remplacement de la valve aortique, sans réimplantation des artères coronaires, par thoracotomie avec CEC.	731	751	702	647	629
DGKA015	Remplacement de l'aorte thoracique ascendante avec remplacement de la valve aortique, avec réimplantation des artères coronaires, par thoracotomie avec CEC.	1 418	1 399	1 375	1 304	1 266
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.	80	67	74	99	103
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.	212	217	227	207	210
	Total	15 338	14 551	14 010	11 879	11 276

La population cible des patients :

- avec sténose aortique sévère symptomatique éligibles à la chirurgie est de l'ordre de 24 500 patients par an ;
- avec insuffisance aortique éligibles à la chirurgie ne peut être estimée.

Toutes indications confondues, la population rejointe annuelle est en décroissance continue, bien que les données portant sur la population rejointe au titre des années 2020 et 2021 sont à prendre en compte avec précaution compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID-19. Ceci est expliqué par le recours au TAVI avec des indications qui se chevauchent.