

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****MOSAIC****Bioprothèse valvulaire mitrale 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 mitrale en cas de : – sténose ou obstruction de la valve mitrale, – insuffisance de la valve mitrale, – prolapsus de la valve mitrale.
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 spécifiques suivantes ont été transmises : Données non spécifiques : – Une méta-analyse (Malvindi et al.) comparant le risque de détérioration structurelle de valves mitrales porcines et péricardiques les plus étudiées sur le long terme. Un total de 40 études a été sectionné avec un suivi médian de 44 mois. Données spécifiques : – Une étude de cohorte, multicentrique (Rieb et al.) 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 rétrospective, monocentrique (Beute et al.) comparant le taux de réopérations liées à une détérioration structurelle entre les valves mitrales MOSAIC et PERIMOUNT sur le long terme.
--------------------------	---

	Cette étude a permis l'inclusion de 940 patients suivis en moyenne 44 mois ; – Une étude rétrospective, multicentrique (Lorusso et al.) évaluant les résultats précoces et à long terme d'un remplacement de la valve mitrale avec la bioprothèse MOSAIC. Cette étude a permis l'inclusion de 805 patients pour un remplacement de la valve mitrale suivis en moyenne 8,5 mois.
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 mitrale MOSAIC 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	Les données épidémiologiques disponibles ne sont pas suffisamment précises afin de pouvoir estimer les patients susceptibles de bénéficier d'un remplacement de la valve mitrale. 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. En excluant ces deux années, la population rejointe des patients bénéficiant d'un remplacement de la valve mitrale est estimée à 3 500 par an.

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	5
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	13
4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)	14
5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)	14
5.1 Spécifications techniques minimales	14
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	14
6. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	15
7. Durée d'inscription proposée	15
8. Population cible	15

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

Cinq tailles de bioprothèse MOSAIC en position mitrale (modèle 310) sont disponibles :

Modèle	Référence	Taille valve (±0,5 mm)	Diamètre Ori- fice (±0,5 mm)	Diamètre an- neau de su- ture (±1 mm)	Hauteur valve (±0,5 mm)	Saillie (±0,5 mm)
MOSAIC mitrale (Modèle 310) avec dispositif CINCH II	310C25	25	22,5	33,0	18,0	13,5
	310C27	27	24,0	35,0	19,0	14,0
	310C29	29	26,0	38,0	20,5	15,5
	310C31	31	28,0	41,0	22,0	17,0
	310C33	33	30,0	43,0	23,0	17,5

Les accessoires fournis avec la bioprothèse valvulaire mitrale MOSAIC sont détaillés dans le tableau suivant :

Référence	Nom
7310SET	Jeu de calibreurs mitraux pour valves MOSAIC (sans manche)
7642	Écrou pour manche d'implantation
T 7615MSM	Plateau pour calibreurs de valves MOSAIC mitrales (vide)
7639	Manche d'implantation
7639XL	Manche d'implantation extra long

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 mitrale en cas de :

- sténose ou obstruction de la valve mitrale,
- insuffisance de la valve mitrale,
- prolapsus de la valve mitrale. »

2. Historique du remboursement

La bioprothèse valvulaire mitrale MOSAIC 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).

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 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 est traitée avec un procédé d'anticalcification AOA basé sur l'acide alpha-amino-oléique.

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

Des supports CINCH jetables sont suturés aux bioprothèses MOSAIC. 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.

3.3 Fonctions assurées

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

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 mitrale sont repris dans le tableau suivant :

DBKA002	Remplacement de la valve atrioventriculaire gauche par prothèse en position non anatomique, 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.
DBKA010	Remplacement de la valve atrioventriculaire gauche par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC.
DBMA013	Reconstruction de l'anneau atrioventriculaire gauche avec remplacement de la valve par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC.

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]

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'est prononcée pour un service attendu suffisant sur la base de l'étude de Jamieson et al, spécifique à la valve MOSAIC. Cette étude prospective multicentrique avait inclus 1029 patients, dont 232 ayant reçu la valve en position mitrale.

4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

Une nouvelle étude non spécifique a été fournie par le demandeur. Il s'agit d'une méta-analyse de Malvindi et al.⁴ intégrant l'analyse de la gamme de valves MOSAIC. Cette étude est décrite 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, Bioprothèse valvulaire mitrale avec armature. HAS ; 2017. <http://www.has-sante.fr>

⁴ Malvindi PG, Mastro F, Kowalewski M, et al. Durability of Mitral Valve Bioprotheses: A Meta-Analysis of Long-Term Follow-up Studies. Ann Thorac Surg. 2020;109(2):603-611.

Étude – Ob-jectif	Méthode – Princi-paux critères d'in-clusion – Critère de jugement	Principales caractéristiques des études					Résultats	Commentaires																																									
Malvindi et al. ⁴ (2020) Comparer le risque de détérioration structur-elle des valves mitrales porcines et péricardiques les plus étudiées sur le long terme.	Méta-analyse Revue de la littérature (PubMed, Cochrane, and Researchgate) : patients adultes, sans restriction de date de publication, détérioration structur-elle de la valve (CARPENTIER-EDWARDS (porcine et péricardique), HANCOCK et HANCOCK II, MOSAIC), suivis > 5 ans. CJP : Absence de détérioration structur-elle de la valve des bioprothèses mitrales	228 études présélectionnées dont 40 ont finalement été incluses. <table><tr><th rowspan="2">Caractéris-tiques</th><th colspan="5">Types de valve</th></tr><tr><th>CARPE NTIER péricar-dique</th><th>CARPE NTIER Porcine</th><th>HANCO CK</th><th>HANCO CK II</th><th>MOSAIC</th></tr><tr><td>Nombre d'études</td><td>5</td><td>18</td><td>11</td><td>2</td><td>4</td></tr><tr><td>Nombre de patients</td><td>1143</td><td>7026</td><td>4829</td><td>424</td><td>940</td></tr><tr><td>Age moyen, an-nées</td><td>65,2</td><td>59,5</td><td>53,2</td><td>63,6</td><td>68,0</td></tr><tr><td>Mortalité précoce %</td><td>4,7</td><td>9</td><td>10</td><td>8,7</td><td>3,7</td></tr><tr><td>Suivi moyen, an-nées</td><td>6,42</td><td>5,97</td><td>7,28</td><td>7,52</td><td>3,90</td></tr></table>					Caractéris-tiques	Types de valve					CARPE NTIER péricar-dique	CARPE NTIER Porcine	HANCO CK	HANCO CK II	MOSAIC	Nombre d'études	5	18	11	2	4	Nombre de patients	1143	7026	4829	424	940	Age moyen, an-nées	65,2	59,5	53,2	63,6	68,0	Mortalité précoce %	4,7	9	10	8,7	3,7	Suivi moyen, an-nées	6,42	5,97	7,28	7,52	3,90	Suivi médian de 44 mois (durée cumu-lée : 2 769 années-patients) – CJP : L'absence de détérioration structur-elle lors des suivis : – à 10 ans de : • 84 % pour la valve porcine CARPENTIER, • 84 % pour la valve HANCOCK II, • 93 % pour la valve MOSAIC, • 91 % pour l valves péricardique CARPENTIER, – à 15 ans de : • 67 % pour la valve porcine CARPENTIER, • 66 % pour la valve HANCOCK II, • 80 % pour la valve MOSAIC, • 61 % pour les valves péricar-diques CARPENTIER.	Méta-analyse de faible qualité limitée à la comparaison des performances des valves notamment due à une définition de la détérioration structur-elle variable entre les études sélectionnées. Un degré d'hétérogé-néité élevé a été observé dans le cadre des analyses (I ² = 99,3 %). Évaluation de la détérioration structur-elle limitée dans le temps : la majorité des études ont une durée de suivi de 5 ans.
Caractéris-tiques	Types de valve																																																
	CARPE NTIER péricar-dique	CARPE NTIER Porcine	HANCO CK	HANCO CK II	MOSAIC																																												
Nombre d'études	5	18	11	2	4																																												
Nombre de patients	1143	7026	4829	424	940																																												
Age moyen, an-nées	65,2	59,5	53,2	63,6	68,0																																												
Mortalité précoce %	4,7	9	10	8,7	3,7																																												
Suivi moyen, an-nées	6,42	5,97	7,28	7,52	3,90																																												

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.*⁵ présentant les résultats de survie et de durabilité des valves de la gamme MOSAIC à long-terme ;
- d'une étude rétrospective de Beute et *al.*⁶ comparant la durabilité de la valve mitrale MOSAIC avec celle de la valve mitrale péricardique PERIMOUNT sur le long terme ;
- d'une étude rétrospective de Lorusso et *al.*⁷ évaluant le taux de morbi-mortalité et de durabilité avec la valve MOSAIC après un remplacement valvulaire mitral.

Ces études sont décrites dans le tableau ci-dessous :

⁵ Rieß FC, Fradet G, Lavoie A, Legget M. Long-Term Outcomes of the Mosaic Bioprosthesis. *Ann Thorac Surg.* 2018;105(3):763-769.

⁶ Beute TJ, Goehler M, Parker J, et al. Long-Term Outcomes of Mosaic Versus Perimount Mitral Replacements: 17-Year Follow-Up of 940 Implants. *Ann Thorac Surg.* 2020;110(2):508-515.

⁷ Lorusso R, Miceli A, Gelsomino S, et al. Mitral Valve Replacement With a Third-Generation Porcine Valve: An Italian Multicentered Study. *Ann Thorac Surg.* 2020;109(6):1865-1872.

Études – Ob-jectif	Méthode – Princi-paux critères d'in-clusion – Critères de jugement	Principales caractéristiques des patients	Résultats	Commentaires																																				
Rieb et al.⁵ (2018) Évaluer la sur-vie à long terme et la durabilité (mortalité, réin-terventions liées à la valve et détérioration structurelle de la valve) de la valve MOSAIC.	Étude de cohorte, multicentrique (6 centres) Patients admis pour un remplace-ment de la valve avec une biopro-thèse MOSAIC aor-tique ou mitrale, entre février 1994 et novembre 2000. Suivi annuel effec-tué lors de visites au centre ou par té-léphone. Analyse séparée par type de valve (aortique ou mi-trale) sur le long terme de : – la mortalité à long terme ; – taux de réinter-ventions liées à la valve ; – la détérioration structurelle de la valve.	Au total, 1029 patients inclus dont 797 ont eu un remplacement de la valve aortique et 232 un rem-placement de la valve mitrale. <table><tr><th></th><th>Cohorte Aortique n=797</th><th>Cohorte Mi-trale 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>454 (57,0%)</td><td>147 (63,4%)</td></tr><tr><td>- IV</td><td>101 (12,7%)</td><td>24 (10,3%)</td></tr><tr><td>Lésion valvulaire, n (%) :</td><td></td><td></td></tr><tr><td>- Sténose</td><td>513 (64,4%)</td><td>20 (8,6%)</td></tr><tr><td>- Insuffisance</td><td>106 (13,3%)</td><td>181 (78,0%)</td></tr><tr><td>- Mixte</td><td>178 (22,3%)</td><td>31 (13,4%)</td></tr></table>		Cohorte Aortique n=797	Cohorte Mi-trale 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	454 (57,0%)	147 (63,4%)	- IV	101 (12,7%)	24 (10,3%)	Lésion valvulaire, n (%) :			- Sténose	513 (64,4%)	20 (8,6%)	- Insuffisance	106 (13,3%)	181 (78,0%)	- Mixte	178 (22,3%)	31 (13,4%)	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 (>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%) ; – Cohorte mitrale : 16 des 31 réinterventions sont dues à un cas détérioration structurelle (51,6%).	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 Mi-trale 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	454 (57,0%)	147 (63,4%)																																						
- IV	101 (12,7%)	24 (10,3%)																																						
Lésion valvulaire, n (%) :																																								
- Sténose	513 (64,4%)	20 (8,6%)																																						
- Insuffisance	106 (13,3%)	181 (78,0%)																																						
- Mixte	178 (22,3%)	31 (13,4%)																																						
Beute et al.⁶ (2019) Comparer le taux de réopé-rations liées à une détériora-tion structurelle entre les valves mitrales MOSAIC et PERIMOUNT	Étude rétrospec-tive, monocentrique (USA) Patients consécu-tifs admis pour un remplacement de valve mitrale, entre janvier 2001 et dé-cembre 2017.	Au total, 940 patients ont été inclus : – 463 patients (49,3%) ont reçu une valve MOSAIC ; – 477 (50,7%) ont reçu une valve PERIMOUNT. Après appariement, les caractéristiques sont pré-sentées ci-dessous : <table><tr><th></th><th>Groupe MOSAIC (n=401)</th><th>Groupe PERIMOUNT (n=401)</th></tr></table>		Groupe MOSAIC (n=401)	Groupe PERIMOUNT (n=401)	Suivi moyen : 6,4 ± 4,5 ans (6045 patients-années) Incidence des DSV sur les réinterventions : <table><tr><th>Suivi</th><th>Groupe MOSAIC [n=401]</th><th>Groupe PERIMOUNT [n=401]</th></tr><tr><td>5 ans</td><td>91,0 [86,3-94,1]</td><td>90,3 [85,4-93,6]</td></tr><tr><td>10 ans</td><td>76,8 [68,9-82,9]</td><td>54,6 [43,1-64,7]</td></tr><tr><td>15 ans</td><td>33,4 [16,7-51,1]</td><td>26,2 [11,9-43,0]</td></tr></table> Survie au long terme :	Suivi	Groupe MOSAIC [n=401]	Groupe PERIMOUNT [n=401]	5 ans	91,0 [86,3-94,1]	90,3 [85,4-93,6]	10 ans	76,8 [68,9-82,9]	54,6 [43,1-64,7]	15 ans	33,4 [16,7-51,1]	26,2 [11,9-43,0]	Etude de faible qualité méthodologique ne représentant l'activité que d'un seul centre. Analyse rétrospective des résultats.																					
	Groupe MOSAIC (n=401)	Groupe PERIMOUNT (n=401)																																						
Suivi	Groupe MOSAIC [n=401]	Groupe PERIMOUNT [n=401]																																						
5 ans	91,0 [86,3-94,1]	90,3 [85,4-93,6]																																						
10 ans	76,8 [68,9-82,9]	54,6 [43,1-64,7]																																						
15 ans	33,4 [16,7-51,1]	26,2 [11,9-43,0]																																						

Études – Ob-jectif	Méthode – Princi-paux critères d’in-clusion – Critères de jugement	Principales caractéristiques des patients			Résultats				Commentaires
sur le long terme.	CJP : taux de dété-rioration structu-relle de la valve. Analyse des résul-tats sur cohorte ap-pariée par propension, avec appariement 1:1.	Age, ans	68,6 ± 12,0	67,7 ± 12,9	Survie, %		Groupe MOSAIC (n=401)	Groupe PERIMOUNT (n=401)	Absence de calcul du nombre de sujet nécessaire et de randomisation pour la comparaison des 2 groupes.
		Hommes, n (%)	158 (39%)	177 (44,1%)					
		IMC, kg/m²	28,5 ± 6,4	27,8 ± 6,0	< 65 ans	à 10 ans	71,1% [60,2-79,5]	71,7% [61,6-79,6]	
		Fraction d'éjection, %	55 ± 10	55 ± 11		à 15 ans	53,5% [38,3-66,5]	53,8% [20,6-78,4]	
						≥ 65 ans	à 10 ans	39,2% [32,8-45,6]	
					à 15 ans	15,1% [9,7-21,5]	8,0% [1,0-25,5]		
Lorusso et al. ⁷ (2019) Évaluer les ré-sultats pré-coces et à long terme d'un rem-placement de la valve mitrale avec la biopro-thèse MOSAIC.	Étude rétrospec-tive, multicentrique (11 centres, Italie). Données collectées à partir des dos-siers patients ou par entretiens di-rects ou télépho-niques, entre janvier 1998 et dé-cembre 2011. Évaluation des cri-tères de morbi-mor-talité et détérioration struc-turelle de la valve en post-opératoire précoce et en suivi à long terme.	Caractéristiques des patients		Total n = 805	Suivi moyen : 44 mois (IQR : 16 ; 63 mois). Durée cumulée : 2 263 patients-année.				Etude de faible qualité méthodologique notamment due à une absence de bras contrôle et son analyse rétrospective.
		Age, ans		73,5 ± 7	Mortalité précoce (30 jours) : 7,8 % (n = 63) et 3,8% dus à un remplacement de la valve mitrale isolé (n=12/313).				
		Femmes, n (%)		465 (58%)	Origine du décès précoce : 5,2% cardiaque (n = 42), défaillance multiviscérale 1,5% (n = 12), 0,7% septicémie (n = 6), 0,2% hé-morragie cérébrale (n = 2) et 0,1% thromboembolie pulmonaire (n = 1).				
		NYHA III-IV, n (%)		522 (65%)	Complications post-opératoires : 29% (n=236)				
		EuroScore I, %, médian (IQR)		8,3 (5–15)	Types de complications				
		Sténose mitrale		69 (8,5%)	Patients, n (%)				
		Sténose / insuffisance mitrale		250 (31%)	Faible débit cardiaque				
		Régurgitation mitrale		486 (60,5%)	Insuffisance rénale aiguë				
					Insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation prolongée				
					Événements neurologiques				
					Hémorragie nécessitant une réexploration thoracique				
					Septicémie				
					Événements ischémiques intestinaux				
					Décès tardifs (>30j) : 95 patients (taux linéarisé : 3,4% / pa-tients-années)				
					Taux de survie globale :				
			– 1 an : 88,1% (IC _{95%} [85,8% ; 90,4%]),						
			– 5 ans : 80,5% (IC _{95%} [77,3% ; 83,8%]),						
			– 10 ans : 57,4% (IC _{95%} [48,8% ; 67,5%])						

Études – Ob- jectif	Méthode – Princi- paux critères d’in- clusion – Critères de jugement	Principales caractéristiques des patients	Résultats	Commentaires
			Incidence cumulée des détériorations structurelles de la valve : – 1 an : 0,1% (IC_{95%} [0,1% ; 0,4%]), – 5 ans : 1,4% (IC_{95%} [0,1% ; 2,7%]), – 10 ans : 5,8 % (IC_{95%} [0,2% ; 11,5%]). Incidence cumulée des réinterventions : – 1 an : 0,4% (IC_{95%} [0,1% ; 0,9%]), – 5 ans : 0,8% (IC_{95%} [0,1% ; 1,6%]), – 10 ans : 8% (IC_{95%} [0,7% ; 10,3%]).	

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, aucun évènement n'a été rapporté ;
- En Europe, un total de 10 évènements a été rapporté avec 3 décès, 2 cas de coaptations, 2 cas de déchirures, 1 cas de régurgitation centrale, 1 cas de valve-in-valve et 1 cas d'étiquetage incorrect ;
- Dans le monde (hors Europe), un total de 603 évènements a été rapporté avec notamment 133 cas d'explantations, 129 cas de régurgitations centrales, 39 cas d'endocardites, 35 cas de sténoses, 30 cas de changements à l'électrocardiogramme, 28 cas de blocs cardiaques complets, ou encore 23 décès.

4.1.1.5 Bilan des données

Au total, par rapport à la précédente évaluation, quatre nouvelles études dont trois spécifiques à la bioprothèse valvulaire mitrale MOSAIC ont été fournies. Elles ne remettent pas en cause l'efficacité et la sécurité de cette bioprothèse.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Lorsque le remplacement de la valve mitrale est jugé indispensable, celui-ci peut être effectué par une prothèse valvulaire mécanique ou par une bioprothèse^{8,9}.

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.

Les bioprothèses valvulaires fabriquées à partir du 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 sujets 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 mitrale MOSAIC se situe dans la stratégie thérapeutique au même niveau que les autres substituts valvulaires biologiques à implantation chirurgicale.

⁸ 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 Heart J.* 2022;43(7):561-632.

⁹ Otto C, Nishimura R, Bonow R, Carabello B, Erwin J, Gentile F, *et al.* 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(4):450-500.

Conclusion sur l'intérêt du produit

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

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

Dans le cas des patients ayant une insuffisance mitrale chronique primaire asymptomatique, il est estimé à 5 ans de suivi :

- un taux de décès toutes causes confondues de $22\% \pm 3$,
- un taux de décès d'origine cardiaque de $14\% \pm 3$,
- un taux d'événements cardiaques (associant les décès d'origine cardiaque, l'insuffisance cardiaque ou l'apparition d'une fibrillation auriculaire) de $33\% \pm 3$.

En plus de l'apparition des symptômes, l'âge, la fibrillation auriculaire, la sévérité de la régurgitation mitrale, l'hypertension pulmonaire, la dilatation de l'oreillette gauche, la fonction systolique ventriculaire gauche et la fonction d'éjection ventriculaire gauche altérée sont des facteurs de mauvais pronostic¹⁰.

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 cardiopathie¹⁰. Chez des patients ayant une insuffisance mitrale ischémique, les taux de décès toutes causes confondues et de mortalité cardiaque étaient respectivement de $62\% \pm 5$ et $50\% \pm 6$ à 5 ans de suivi.

En ce qui concerne la sténose mitrale, une enquête américaine rétrospective rend compte d'un taux de survie à 1 et 5 ans de 78% et 47% respectivement¹¹.

Les valvulopathies mitrales 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

Les données épidémiologiques concernant les pathologies mitrales sont peu nombreuses. La prévalence des valvulopathies sur la population américaine s'élèverait à 2,5% IC_{95%} [2,2 ; 2,7]. Plus précisément, les prévalences de la régurgitation mitrale et de la sténose mitrale concerneraient respectivement 1,7% IC_{95%} [1,5 ; 1,9] et 0,1% IC_{95%} [0,02 ; 0,2] de la population américaine¹².

4.2.3 Impact

Le remplacement valvulaire mitral 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

¹⁰ European Society of Cardiology, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Eur Heart J 2012;33(19):2451-96.

¹¹ Pasca I, Dang P, Tyagi G, Pai R. Survival in patients with degenerative mitral stenosis: results from a large retrospective cohort study. J Am Soc Echocardiogr. 2016 ;29(5) :461-469.

¹² Nkomo V, Gardin, Skelton T, Gottdiener J, Scott C, Enriquez-Sarano M ; Burden of valvular heart disease: a population-based study. Lancet. 2006;368(9540):1005-1011.

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-opération, surtout en cas d'endocardite ou de geste plurivalvulaire.

En pratique, le choix entre une prothèse mécanique et une bioprothèse se fait au regard des risques hémorragique et thromboembolique inhérents à la pose d'une prothèse mécanique comparés au risque de détérioration structurelle de la bioprothèse, particulièrement marqué en position mitrale. L'avis des patients et les préférences des opérateurs sont également pris en considération¹³.

La bioprothèse valvulaire mitrale MOSAIC répond à un besoin déjà couvert.

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, cette bioprothèse valvulaire mitrale 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 mitrale MOSAIC 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 mitrale en cas de :

- sténose ou obstruction de la valve mitrale,
- insuffisance de la valve mitrale,
- prolapsus de la valve mitrale.

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 :

¹³ 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.

- 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 mitrale 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)¹⁴.

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

Les données épidémiologiques disponibles ne sont pas suffisamment précises afin de pouvoir estimer les patients susceptibles de bénéficier d'un remplacement de la valve mitrale. Aussi, la population rejointe est calculée en utilisant les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) qui permettent de l'apprécier sur la période 2017-2021 :

¹⁴ Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDiMTS. HAS. 2021. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/guide_devaluation_de_la_compatibilite_irm_des_dispositifs_medicaux_par_la_cnedimts.pdf

Code	Libellé	2017	2018	2019	2020	2021
DBKA002	Remplacement de la valve atrioventriculaire gauche par prothèse en position non anatomique, par thoracotomie avec CEC.	370	474	507	505	574
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	452
DBKA010	Remplacement de la valve atrioventriculaire gauche par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC.	1 944	1 789	1 627	1 362	1 359
DBMA013	Reconstruction de l'anneau atrioventriculaire gauche avec remplacement de la valve par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC.	635	646	805	714	783
	Total	3 622	3 478	3 519	3 019	3 168

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. En excluant ces deux années, la population rejointe des patients bénéficiant d'un remplacement de la valve mitrale est estimée à 3 500 par an.