

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MÉDICAUX****EDWARDS PASCAL
PRECISION (mitral)**

Système de réparation de la valve mitrale par
voie transcathéter

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs
médicaux et des technologies de santé le 21 mars 2023

Faisant suite à l'examen du 14 mars 2023, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 21 mars 2023.

Demandeur : EDWARDS LIFESCIENCES SAS (France)

Fabricant : EDWARDS LIFESCIENCES LLC (Etats-Unis)

Les modèles et références proposés par le demandeur sont indiqués dans le [chapitre 1.2](#).

L'essentiel

Indications retenues	<p>Patients ayant une insuffisance mitrale primaire modérée à sévère (grade 3+) ou sévère (grade 4+), symptomatiques malgré une prise en charge médicale optimale, non éligibles à la chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire et répondant aux critères échocardiographiques d'éligibilité. Les critères cliniques et échocardiographiques doivent être validés par une équipe multidisciplinaire <i>ad hoc</i>.</p> <p>Les patients ayant une espérance de vie inférieure à 1 an compte tenu de comorbidités extracardiaques ne sont pas éligibles à la technique (non-indication).</p>
Service attendu (SA)	Suffisant
Comparateurs retenus	Autres clips de réparation mitrale bord à bord, inscrits sur la LPPR dans les indications retenues.
Amélioration du Service attendu (ASA)	ASA de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans

<p>Données analysées</p>	<p>Données non spécifiques :</p> <p>L'étude CLASP IID, prospective, multicentrique, réalisée chez des patients à risque chirurgical prohibitif avec insuffisance mitrale modérée à sévère d'origine dégénérative a été retenue avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sa phase de roll-in ayant porté sur 45 patients suivis 30 jours. - Sa cohorte randomisée (2:1) comparant la gamme PASCAL de première génération à la gamme MITRACLIP en non-infériorité sur un critère composite de sécurité à 30 jours et un critère d'efficacité à 6 mois chez 180 patients. - Son registre PASCAL IID réalisé chez 98 patients ayant une anatomie complexe de la valve mitrale suivis 6 mois. <p>Données spécifiques :</p> <p>Aucune donnée spécifique n'a été fournie. Cependant, les études non spécifiques disponibles ont porté sur les dispositifs PASCAL de première génération et PASCAL PRECISION. Au regard des évolutions techniques incrémentales, les résultats des études non spécifiques sont extrapolables à la génération faisant l'objet de la demande</p>
<p>Éléments conditionnant le Service attendu (SA)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Spécifications techniques - Modalités de prescription et d'utilisation 	<p>Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.</p> <p>Les modalités de prescription et d'utilisation doivent être conformes à l'arrêté du 11 février 2022 modifiant l'arrêté du 6 octobre 2016 limitant la pratique de l'acte de « Rétrécissement de l'orifice atrioventriculaire gauche par dispositif par voie veineuse transcutanée et voie transseptale avec guidage par échographie-doppler par voie transoesophagienne » à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de santé publique [lien].</p> <p>IRM compatibilité</p> <p>Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable EDWARDS PASCAL PRECISION est IRM compatible sous conditions. Les conditions de sécurité émises par le fabricant sont décrites au chapitre 5.2.</p>
<p>Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription</p>	<p>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 et notamment les résultats définitifs de l'étude CLASP IID et les données du registre MITRAGISTER, spécifiques à la gamme PASCAL.</p>
<p>Population cible</p>	<p>La population cible ne peut être estimée en l'absence de données épidémiologiques spécifiques aux indications retenues. A titre informatif, les avis des experts estiment une population de patients éligibles à la technique dans les indications retenues d'environ 1 600 patients par an.</p>

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 Acte associé	5
4. Service attendu (SA)	6
4.1 Intérêt du produit	6
4.2 Intérêt de santé publique	13
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	14
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	14
5.1 Spécifications techniques minimales	14
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	14
6. Amélioration du Service attendu (ASA)	15
6.1 Comparateur retenu	15
6.2 Niveau d'ASA	15
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	16
8. Durée d'inscription proposée	16
9. Population cible	16
Annexes – Données cliniques	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 – mars 2023

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

1.2 Modèles et références

Les références faisant l'objet de la demande sont reprises dans le tableau ci-dessous :

Descriptif des produits	Références	
Système de réparation de valve transcathéter pour procédure mitrale EDWARDS PASCAL PRECISION, incluant :	PAS2-M10 (avec PASCAL) implant	PAS2-M5 (avec implant PASCAL ACE)
- Système d'implantation PASCAL PRECISION (implant PASCAL / PASCAL ACE fixé au cathéter d'implantation et cathéter orientable	20000IS (avec implant PASCAL)	20000ISM (avec implant PASCAL ACE)
- Gaine de guidage	20000GS	
- Système de stabilisateur sur rail	20000ST	
- Table	10000T	

1.3 Conditionnement

Unitaire et :

- Stérile (oxyde d'éthylène) pour la gaine de guidage, le système d'implantation, le système de stabilisateur sur rail (avec conditionnement séparé)
- Non stérile pour la table.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

« Patients ayant une insuffisance mitrale modérée à sévère (grade 3+) ou sévère (grade 4+) d'origine dégénérative, symptomatiques malgré une prise en charge médicale optimale, non éligibles à la chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire et répondant aux critères échocardiographiques d'éligibilité. Les critères cliniques et échocardiographiques doivent être validés par une équipe multidisciplinaire ad hoc. »

1.4.2 Comparateur revendiqué

Le comparateur revendiqué est : « la gamme MITRACLIP G4 ».

1.4.3 ASA revendiquée

Le demandeur revendique une amélioration mineure (ASA IV) du service attendu par rapport à la gamme MITRACLIP G4.

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du DM.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe III, notification par DEKRA (n°0344), Allemagne.

3.2 Description

Le système EDWARDS PASCAL PRECISION (mitral) est constitué d'un implant disponible en deux tailles (implants PASCAL et PASCAL ACE) et d'un système de mise en place transcathéter. L'implant est fourni déjà fixé à l'extrémité distale du système de mise en place. Le système EDWARDS PASCAL PRECISION (mitral) inclut les accessoires (table et système de stabilisateur sur rail).

Les principaux éléments de l'implant sont l'espaceur, les palettes et les fermoirs, fabriqués en Nitinol et recouverts de polyéthylène téréphtalate. Les palettes de l'implant peuvent adopter quatre positions : allongée, fermée, prête à saisir les valvules et post-saisie des valvules.

3.3 Fonctions assurées

Le dispositif PASCAL PRECISION assure la préhension et la coaptation des valvules de la valve mitrale afin d'obtenir un rapprochement fixe des valvules tout au long du cycle cardiaque. L'objectif est de diminuer les fuites mitrales.

Cette technique est une reproduction percutanée de la technique d'Alfieri qui vise à suturer bord à bord les feuillets valvulaires de la valve mitrale pour former un double orifice afin de réduire l'importance de la régurgitation.

3.4 Acte associé

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 71, 03/12/2022), l'acte associé à la pose d'un clip de réparation mitrale bord à bord est référencé sous le chapitre « Actes thérapeutiques sur les valves cardiaques » :

DDBF198

Rétrécissement de l'orifice atrioventriculaire gauche par dispositif par voie veineuse transcutanée et voie transseptale avec guidage par échographie-doppler par voie transœsophagienne.

4. Service attendu (SA)

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 Données non spécifiques

Quatre études ont été fournies :

- **CLASP** : Etude de faisabilité internationale, prospective, multicentrique, à simple bras et réalisée sur le système PASCAL, de première génération. Cette étude est fournie sous la forme de trois publications et d'un rapport d'étude accompagné de son protocole décrivant les résultats à 30 jours¹ (62 patients traités), 1 an² (109 patients recrutés), 2 ans³ (124 patients inclus) et 3 ans de suivi (124 patients inclus, protocole et rapport d'étude fournis). Cette étude a été réalisée chez des patients opérables avec insuffisance mitrale dégénérative ou fonctionnelle. Les critères d'inclusion ne correspondant pas aux indications revendiquées (patients candidats à une réparation ou un remplacement de la valve mitrale), cette étude n'a pas été retenue.
- **CLASP IID** : Etude pivot, internationale, prospective, multicentrique, contrôlée randomisée réalisée sur le système PASCAL, de première génération, et PASCAL PRECISION en comparaison à trois générations de MITRACLIP.
- **Cohorte roll-in** : cette cohorte visait à décrire les résultats à 30 jours des premiers patients traités avec la gamme PASCAL (les 3 premiers patients par centre au maximum). Cette étude est fournie sous la forme d'une publication⁴ portant sur 45 patients traités et d'un rapport d'étude accompagné de son protocole.
- **Cohorte randomisée** : Comparaison randomisée (2:1) entre les gammes PASCAL et MITRACLIP jusqu'à 6 mois de suivi chez 180 patients. Cette étude est fournie sous la forme d'une publication⁵ et d'un rapport d'étude accompagné de son protocole.
- Cette étude a été retenue et est détaillée ci-dessous.
- **PASCAL IID** : Registre international, prospectif, multicentrique, à simple bras réalisé sur le système PASCAL, de première génération, et PASCAL PRECISION. Cette étude portant sur 98 patients inclus et 87 patients suivis à 6 mois est fournie d'une publication⁶. Cette étude a été retenue et est détaillée ci-dessous.
- **MiCLASP** : Registre post-commercialisation, multicentrique à simple bras réalisé sur 450 patients implantés avec le système PASCAL, de première génération, dont 169 ayant eu un suivi à 1 an. Ne disposant que des résultats issus d'une communication orale (absence de rapport d'étude), cette étude n'a pas été retenue.

¹ Lim D, Kar S, Spargias K, Kipperman R, O'Neill W, Ng M, *et al.* Transcatheter valve repair for patients with mitral regurgitation: 30-day results of the CLASP study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12(14):1369-1378.

² Webb J, Hensey M, Szerlip M, Schäfer U, Cohen G, Kar S, *et al.* 1-year outcomes for transcatheter repair in patients with mitral regurgitation from the CLASP study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13(20):2344-2357.

³ Szerlip M, Spargias K, Makkar R, Kar S, Kipperman R, O'Neill W, *et al.* 2-year outcomes for transcatheter repair in patients with mitral regurgitation from the CLASP study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14(14):1538-1548.

⁴ Lim D, Smith R, Zahr F, Dhoble A, Laham R, Lazkani M, *et al.* Early outcomes from the CLASP IID trial roll-in cohort for prohibitive risk patients with degenerative mitral regurgitation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021;98(4):E637-646.

⁵ Lim D, Smith R, Gillam L, Zahr F, Chadderdon S, Makkar R, *et al.* Randomized comparison of transcatheter edge-to-edge repair for degenerative mitral regurgitation in prohibitive surgical risk patients. *JACC Cardiovasc Interv.* 2022;15(24):2523-2536.

⁶ Hausleiter J, Lim D, Gillam L, Zahr F, Chadderdon S, Rassi A, *et al.* Transcatheter edge-to-edge repair in patients with anatomically complex degenerative mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(5):431-442.

Etude CLASP IID – cohorte randomisée (publication⁵ et rapport d'étude)

Les résultats de cette étude sont détaillés dans un résumé tabulé en annexe.

Objectif :

Comparer l'efficacité et la sécurité du système PASCAL par rapport au système MITRACLIP chez des patients avec insuffisance mitrale symptomatique d'origine dégénérative et à risque chirurgical prohibitif.

Méthode :

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, internationale, contrôlée, randomisée, de non-infériorité, en ouvert. Une approche Bayésienne a été mise en œuvre.

Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir une insuffisance mitrale (IM) de grade 3+ ou 4+, être évalués à risque chirurgical prohibitif par une heart team et être candidats aussi bien pour l'implantation d'un dispositif MITRACLIP que pour PASCAL.

Deux critères de jugement principaux (avec calcul du nombre de sujets nécessaires détaillés en annexe) testés en non-infériorité et plusieurs critères de jugement secondaires avec méthode séquentielle hiérarchique testés en non-infériorité puis en supériorité sont prévus au protocole :

- Critère de jugement principal de sécurité, critère composite associant à 30 jours la mortalité cardiovasculaire, les AVC, les infarctus du myocarde, la nécessité de mise en place d'une dialyse, les saignements majeurs et les réinterventions (chirurgicales ou par voie transcathéter) sur la valve mitrale. Perte d'efficacité consentie : 15% ;
- Critère de jugement principal d'efficacité évaluant la proportion de patients avec IM \leq 2+ à 6 mois de suivi
- Critères de jugement secondaires, méthode séquentielle hiérarchique :
 - Taux d'IM \leq 2+ à 12 mois (non-infériorité, perte d'efficacité consentie : 18%) ;
 - Taux d'IM \leq 1+ à 12 mois (non-infériorité, perte d'efficacité consentie : 18%) ;
 - Taux d'IM \leq 2+ à 12 mois (supériorité) ;
 - Taux d'IM \leq 1+ à 12 mois (supériorité).

Les patients étaient randomisés en 2:1 dans le groupe PASCAL (première et deuxième génération) ou MITRACLIP (deuxième génération NT, troisième génération NTR / XTR et quatrième génération G4-NT, G4-NTW, G4-XT et G4-XTW).

Résultats :

Entre novembre 2018 et décembre 2021, 43 centres ont inclus 180 patients : 117 dans le groupe PASCAL et 63 dans le groupe MITRACLIP. Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion sont les suivantes :

	PASCAL (n=117)	MITRACLIP (n=63)
Age (ans)	81,1 \pm 6,9	81,2 \pm 6,2
Hommes	78/117 (66,7%)	43/63 (68,3%)
Score STS pour réparation valvulaire (%)	4,1 \pm 2,8	3,6 \pm 2,2
Score STS pour remplacement valvulaire (%)	5,7 \pm 3,3	5,1 \pm 2,6
Euroscore II (%)	3,9 \pm 2,9	4,1 \pm 3,1
Classe NYHA III /IV	71/117 (60,7%)	39/63 (61,9%)
IM grade 3+	29/115 (25,2%)	13/63 (20,6%)
IM grade 4+	86/115 (74,8%)	50/63 (79,4%)

	PASCAL (n=117)	MITRACLIP (n=63)
IM dégénérative	117/117 (100%)	63/63 (100%)

Tous les patients étaient considérés à risque chirurgical prohibitif (voir en annexe pour le détail).

La non-infériorité de PASCAL sur MITRACLIP a été montrée sur les deux critères de jugement principaux de sécurité (à 30 jours) et d'efficacité (à 6 mois) sur les populations per protocole et confirmée sur les populations en intention de traiter modifiée :

Critère de jugement	PASCAL	MITRACLIP	Différence	IC _{95%}
Per protocole				
Sécurité	3,5% (4/115)	4,8% (3/63)	-1,3%	Borne supérieure : 5,2% (< 15%)
Efficacité	97,3% (110/113)	96,8% (60/62)	0,6%	Borne inférieure : -5,1% (> -18%)
Intention de traiter modifiée				
Sécurité	3,4% (4/116)	4,8% (3/63)	-1,3%	Borne supérieure : 5,1% (< 15%)
Efficacité	96,5% (110/114)	96,8% (60/62)	-0,3%	Borne inférieure : -6,2% (> -18%)

Le suivi n'ayant pas été réalisé à 1 an pour tous les patients, l'analyse des critères secondaires sur l'IM selon une méthode séquentielle hiérarchique n'est pas disponible.

Commentaires :

Cette étude de non-infériorité ne rapporte pas la méthode de randomisation adoptée. Par ailleurs, le ratio de randomisation 2:1 n'est pas justifié. Le calcul du nombre de sujets nécessaires a été réalisé sur les deux critères de jugement principaux, de sécurité et d'efficacité, mais la justification clinique des hypothèses n'est pas retrouvée. Par ailleurs, aucune justification clinique des pertes d'efficacité consentie n'a été retrouvée et leur pertinence clinique peut être interrogée. Bien qu'une approche Bayésienne ait été retenue, l'analyse des résultats est fréquentiste avec un risque de conclure à tort sur les critères de jugement principaux doublé. Cette étude a été réalisée pendant la pandémie de COVID-19 avec tous les aléas de suivi des patients. Pour maximiser le suivi, la fenêtre d'évaluation du critère primaire d'efficacité a été élargie. Au total, les patients, qui devaient être évalués à 6 mois de suivi, l'ont été entre le 23ème (< 1 mois) et le 270ème jour (≈ 9 mois) sans que la durée moyenne d'évaluation de ce critère n'ait été rapportée.

Autres études à simple bras

Etude – Objectif	Méthode – Principaux critères d'inclusion	Principales caractéristiques des patients	Principaux résultats	Commentaires																																																
<p>CLASP IID – cohorte roll-in⁴</p> <p>Rapporter les résultats cliniques à 30 jours des premiers patients inclus dans l'étude CLASP IID (cohorte roll-in) ayant un risque chirurgical prohibitif.</p> <p>Cohorte roll-in référencée sous l'étude pivot CLASP IID/IIF (NCT03706833)</p>	<p>Etude CLASP IID → étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée. Cohorte roll-in → premiers patients traités avec PASCAL dans les centres implanteurs avant de passer à l'inclusion des patients dans la cohorte randomisée. Inclusion de 3 patients maximum par centre dans la cohorte roll-in.</p> <p>Critères d'inclusion identiques à la cohorte randomisée CLASP IID (voir résumé tabulé en annexe).</p> <p>Inclusion des patients entre avril et décembre 2019.</p>	<p>45 patients inclus</p> <table border="1"> <tr> <td>Age (ans)</td> <td>82,8 ± 7,5</td> </tr> <tr> <td>Hommes</td> <td>60 (61,5%)</td> </tr> <tr> <td>STS pour réparation mitrale (%)</td> <td>5,4 ± 3,8</td> </tr> <tr> <td>STS pour remplacement mitral (%)</td> <td>6,8 ± 3,5</td> </tr> <tr> <td>NYHA I</td> <td>1 (2%)</td> </tr> <tr> <td>NYHA II</td> <td>13 (29%)</td> </tr> <tr> <td>NYHA III</td> <td>31 (69%)</td> </tr> <tr> <td>NYHA IV</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>IM primaire</td> <td>45 (100%)</td> </tr> <tr> <td>Grade 3+ à l'inclusion</td> <td>13% (29)</td> </tr> <tr> <td>Grade 4+ à l'inclusion</td> <td>69% (31)</td> </tr> <tr> <td>Test de marche de 6 minutes (m)</td> <td>229 (n=43)</td> </tr> <tr> <td>KCCQ</td> <td>56 (n=44)</td> </tr> <tr> <td>SF-36 (composante mentale)</td> <td>50 (n=43)</td> </tr> <tr> <td>SF-36 (composante physique)</td> <td>38 (n=43)</td> </tr> </table>	Age (ans)	82,8 ± 7,5	Hommes	60 (61,5%)	STS pour réparation mitrale (%)	5,4 ± 3,8	STS pour remplacement mitral (%)	6,8 ± 3,5	NYHA I	1 (2%)	NYHA II	13 (29%)	NYHA III	31 (69%)	NYHA IV	0	IM primaire	45 (100%)	Grade 3+ à l'inclusion	13% (29)	Grade 4+ à l'inclusion	69% (31)	Test de marche de 6 minutes (m)	229 (n=43)	KCCQ	56 (n=44)	SF-36 (composante mentale)	50 (n=43)	SF-36 (composante physique)	38 (n=43)	<p>Taux de succès 100% (45/45)</p> <p>Nombre de dispositifs implantés : 1,4 ± 0,5</p> <p>Sécurité à 30 jours :</p> <table border="1"> <tr> <td>Mortalité cardiovasculaire</td> <td>2,2% (1)</td> </tr> <tr> <td>AVC</td> <td>2,2% (1)</td> </tr> <tr> <td>Infarctus du myocarde</td> <td>2,2% (1)</td> </tr> <tr> <td>Mise en place d'une dialyse</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Saignement sévère</td> <td>6,7% (3)</td> </tr> <tr> <td>Réintervention sur la valve mitrale</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Critère composite associant les événements indésirables majeurs</td> <td>8,9% (4)</td> </tr> <tr> <td>Mortalité toutes causes</td> <td>2,2% (1)</td> </tr> <tr> <td>Réhospitalisation pour IC⁷</td> <td>2,2% (1)</td> </tr> </table> <p>Grade de l'IM à 30 jours (n=44) :</p> <p>Grade 0/1+ : 14% (n=6), Grade 1+ : 59% (n=26), Grade 2+ : 25% (n=11), Grade 3+ : 2% (n=1)</p> <p>Statut fonctionnel à 30 jours (n=44) :</p> <p>NYHA I : 39% (n=17), NYHA II : 50% (n=22), NYHA III : 11% (n=5), NYHA IV : 0%</p> <p>Test de marche de 6 minutes à 30 jours (n=40) : 263 m</p> <p>Qualité de vie à 30 jours :</p> <p>KCCQ : 75 (n=44), SF-36 composante mentale : 54 (n=43), SF-36 composante physique : 42 (n=43)</p>	Mortalité cardiovasculaire	2,2% (1)	AVC	2,2% (1)	Infarctus du myocarde	2,2% (1)	Mise en place d'une dialyse	0	Saignement sévère	6,7% (3)	Réintervention sur la valve mitrale	0	Critère composite associant les événements indésirables majeurs	8,9% (4)	Mortalité toutes causes	2,2% (1)	Réhospitalisation pour IC ⁷	2,2% (1)	<p>Phase de roll-in à simple bras non comparative, sur un faible nombre de patients et sur du court-terme.</p> <p>Résultats, exploratoires sans conclusion possible.</p>
Age (ans)	82,8 ± 7,5																																																			
Hommes	60 (61,5%)																																																			
STS pour réparation mitrale (%)	5,4 ± 3,8																																																			
STS pour remplacement mitral (%)	6,8 ± 3,5																																																			
NYHA I	1 (2%)																																																			
NYHA II	13 (29%)																																																			
NYHA III	31 (69%)																																																			
NYHA IV	0																																																			
IM primaire	45 (100%)																																																			
Grade 3+ à l'inclusion	13% (29)																																																			
Grade 4+ à l'inclusion	69% (31)																																																			
Test de marche de 6 minutes (m)	229 (n=43)																																																			
KCCQ	56 (n=44)																																																			
SF-36 (composante mentale)	50 (n=43)																																																			
SF-36 (composante physique)	38 (n=43)																																																			
Mortalité cardiovasculaire	2,2% (1)																																																			
AVC	2,2% (1)																																																			
Infarctus du myocarde	2,2% (1)																																																			
Mise en place d'une dialyse	0																																																			
Saignement sévère	6,7% (3)																																																			
Réintervention sur la valve mitrale	0																																																			
Critère composite associant les événements indésirables majeurs	8,9% (4)																																																			
Mortalité toutes causes	2,2% (1)																																																			
Réhospitalisation pour IC ⁷	2,2% (1)																																																			

⁷ IC = insuffisance cardiaque

Etude – Objectif	Méthode – Principaux critères d'inclusion	Principales caractéristiques des patients	Principaux résultats	Commentaires																																																		
<p>PASCAL IID⁶</p> <p>Evaluer la sécurité, les données cliniques et échocardiographiques du système PASCAL chez des patients avec insuffisance mitrale primaire, symptomatique, à risque chirurgical prohibitif et une anatomie complexe de la valve mitrale.</p> <p>Registre référencé sous l'étude pivot CLASP IID/IIF (NCT03706833)</p>	<p>Registre international, prospectif, multicentrique, à simple bras</p> <p>IM primaire de grade 3+ ou 4+, FEGV \geq 20%, diamètre du ventricule gauche télé-diastolique \leq 80 mm, patients à risque chirurgical prohibitif et anatomie de la valve mitrale complexe (calcifications modérées à sévères au niveau de la zone de préhension, fente ou perforation importante au niveau de la zone de préhension, prolapsus mitral bivalvulaire / multi festons, présence d'au moins deux jets significatifs, présence d'un jet significatif dans la région commissurale, surface de la valve mitrale < 4 cm², fraction mobile de la valvule < 8 mm)</p> <p>Inclusion des patients entre avril 2019 et décembre 2021</p>	<p>98 patients inclus</p> <table border="1" data-bbox="813 300 1305 1145"> <tr> <td>Age (ans)</td> <td>81,1 \pm 6,5</td> </tr> <tr> <td>Hommes</td> <td>60 (61,5%)</td> </tr> <tr> <td>STS pour réparation mitrale (%)</td> <td>4,6 \pm 4</td> </tr> <tr> <td>STS pour remplacement mitral (%)</td> <td>6,6 \pm 4,9</td> </tr> <tr> <td>Euroscore II (%)</td> <td>5,0 \pm 4,5</td> </tr> <tr> <td>NYHA III/IV</td> <td>98 (69,4%)</td> </tr> <tr> <td>IM primaire</td> <td>98 (100%)</td> </tr> <tr> <td>Grade 3+</td> <td>29/97 (29,9%)</td> </tr> <tr> <td>Grade 4+</td> <td>67/97 (69,1%)</td> </tr> <tr> <td>Au moins 2 jets significatifs</td> <td>37,2% (n NR)</td> </tr> <tr> <td>Surface de la valve mitrale < 4 cm²</td> <td>13,3% (n NR)</td> </tr> <tr> <td>Prolapsus bivalvulaire. / multi festons</td> <td>15% (n NR)</td> </tr> <tr> <td>Jet significatif au niveau de la zone commissurale</td> <td>9,7% (n NR)</td> </tr> <tr> <td>Profondeur de flail > 15 mm ou flail gap > 10 mm</td> <td>10,6% (n NR)</td> </tr> <tr> <td>Autres</td> <td>14,2% (n NR)</td> </tr> </table>	Age (ans)	81,1 \pm 6,5	Hommes	60 (61,5%)	STS pour réparation mitrale (%)	4,6 \pm 4	STS pour remplacement mitral (%)	6,6 \pm 4,9	Euroscore II (%)	5,0 \pm 4,5	NYHA III/IV	98 (69,4%)	IM primaire	98 (100%)	Grade 3+	29/97 (29,9%)	Grade 4+	67/97 (69,1%)	Au moins 2 jets significatifs	37,2% (n NR)	Surface de la valve mitrale < 4 cm ²	13,3% (n NR)	Prolapsus bivalvulaire. / multi festons	15% (n NR)	Jet significatif au niveau de la zone commissurale	9,7% (n NR)	Profondeur de flail > 15 mm ou flail gap > 10 mm	10,6% (n NR)	Autres	14,2% (n NR)	<p>Suivi à 30 jours et à 6 mois respectivement de 96,9% (93/96) et de 90,8% (79/87)</p> <p>Suivi moyen : 1,3 ans</p> <p>Taux de succès d'implantation 92,9% (91/98)</p> <p>Nombre de dispositifs implantés (pour ceux qui ont reçu un implant) = 1,6 \pm 0,56 (n=92)</p> <p>Type d'implant : PASCAL 51/98 (55,4%), PASCAL ACE 31/92 (33,7%), PASCAL et PASCAL ACE 10/92 (10,9%)</p> <p>Sécurité à 30 jours (adjudication par un comité indépendant) :</p> <table border="1" data-bbox="1339 603 1832 834"> <tr> <td>Mortalité cardiovasculaire</td> <td>1 (1%)</td> </tr> <tr> <td>AVC</td> <td>1 (1%)</td> </tr> <tr> <td>Infarctus du myocarde</td> <td>1 (1%)</td> </tr> <tr> <td>Mise en place d'une dialyse</td> <td>1 (1%)</td> </tr> <tr> <td>Saignement sévère</td> <td>7 (7,1%)</td> </tr> <tr> <td>Réintervention sur la valve mitrale</td> <td>1 (1%)</td> </tr> </table> <p>Critère composite associant les événements indésirables majeurs : 11 (11,2%)</p> <p>Taux de survie (Kaplan-Meier) à 6 mois :</p> <table border="1" data-bbox="1339 962 1832 1216"> <tr> <td>Sans mortalité</td> <td>93,7% \pm 2,5 (n_{risque} = 87)</td> </tr> <tr> <td>Sans mortalité cardiovasculaire</td> <td>94,6% \pm 2,3 (n_{risque} = 87)</td> </tr> <tr> <td>Sans hospitalisation pour IC</td> <td>92,6% \pm 2,3 (n_{risque} = 82)</td> </tr> <tr> <td>Sans mortalité ni hospitalisation pour IC</td> <td>88,5% \pm 3,3 (n_{risque} = 82)</td> </tr> </table>	Mortalité cardiovasculaire	1 (1%)	AVC	1 (1%)	Infarctus du myocarde	1 (1%)	Mise en place d'une dialyse	1 (1%)	Saignement sévère	7 (7,1%)	Réintervention sur la valve mitrale	1 (1%)	Sans mortalité	93,7% \pm 2,5 (n _{risque} = 87)	Sans mortalité cardiovasculaire	94,6% \pm 2,3 (n _{risque} = 87)	Sans hospitalisation pour IC	92,6% \pm 2,3 (n _{risque} = 82)	Sans mortalité ni hospitalisation pour IC	88,5% \pm 3,3 (n _{risque} = 82)	<p>Etude à simple bras, exploratoire. Etude descriptive sans conclusion possible (aucun objectif de performance cliniquement documenté a priori).</p> <p>Résultats fonctionnels et de qualité de vie non rapportés car non interprétables au regard du nombre important de données manquantes (> 20%).</p>
Age (ans)	81,1 \pm 6,5																																																					
Hommes	60 (61,5%)																																																					
STS pour réparation mitrale (%)	4,6 \pm 4																																																					
STS pour remplacement mitral (%)	6,6 \pm 4,9																																																					
Euroscore II (%)	5,0 \pm 4,5																																																					
NYHA III/IV	98 (69,4%)																																																					
IM primaire	98 (100%)																																																					
Grade 3+	29/97 (29,9%)																																																					
Grade 4+	67/97 (69,1%)																																																					
Au moins 2 jets significatifs	37,2% (n NR)																																																					
Surface de la valve mitrale < 4 cm ²	13,3% (n NR)																																																					
Prolapsus bivalvulaire. / multi festons	15% (n NR)																																																					
Jet significatif au niveau de la zone commissurale	9,7% (n NR)																																																					
Profondeur de flail > 15 mm ou flail gap > 10 mm	10,6% (n NR)																																																					
Autres	14,2% (n NR)																																																					
Mortalité cardiovasculaire	1 (1%)																																																					
AVC	1 (1%)																																																					
Infarctus du myocarde	1 (1%)																																																					
Mise en place d'une dialyse	1 (1%)																																																					
Saignement sévère	7 (7,1%)																																																					
Réintervention sur la valve mitrale	1 (1%)																																																					
Sans mortalité	93,7% \pm 2,5 (n _{risque} = 87)																																																					
Sans mortalité cardiovasculaire	94,6% \pm 2,3 (n _{risque} = 87)																																																					
Sans hospitalisation pour IC	92,6% \pm 2,3 (n _{risque} = 82)																																																					
Sans mortalité ni hospitalisation pour IC	88,5% \pm 3,3 (n _{risque} = 82)																																																					

4.1.1.2 Données spécifiques

Les études non spécifiques fournies ont porté sur les dispositifs PASCAL de première génération et PASCAL PRECISION. Au regard des évolutions techniques incrémentales apportées sur le système d'implantation et la gaine de guidage, les résultats des études non spécifiques sont extrapolables à la génération faisant l'objet de la demande.

4.1.1.3 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables survenus dans les études sont rapportés dans le paragraphe 4.1.1.1 Données non spécifiques ainsi qu'en annexe.

Matéiovigilance

Les données issues de la matéiovigilance transmises par le demandeur concernent la période 2017 – 2022 (jusqu'à fin septembre) et portent sur les dispositifs PASCAL de première génération et PASCAL PRECISION, les clips étant identiques entre les deux générations :

- France : aucun événement de matéiovigilance n'a été recensé.
- Europe (avec la France) : incidence 0,70%. Les principales occurrences observées concernent : de l'air résiduel pendant l'insertion du système (n=20) et des ruptures du système d'insertion lors du repositionnement (n=9).
- Monde (avec l'Europe) : incidence 0,69%. Les principales occurrences observées concernent : de l'air résiduel pendant l'insertion du système (n=20) et des ruptures du système d'insertion lors du repositionnement (n=9).

Il est, par ailleurs, précisé qu'avec le seul système EDWARDS PASCAL PRECISION (mitral), aucun incident de matéiovigilance n'a été recensé depuis le début de sa commercialisation.

4.1.1.4 Bilan des données

La demande repose principalement sur l'étude CLASP IID - réalisée dans l'insuffisance mitrale dégénérative de patients à risque chirurgical prohibitif - avec sa phase de roll-in, sa cohorte contrôlée randomisée et le registre des patients avec une anatomie complexe de la valve mitrale. La cohorte randomisée met en évidence la non-infériorité de PASCAL sur MITRACLIP sur un critère primaire :

- **de sécurité à 30 jours associant sécurité la mortalité cardiovasculaire, les AVC, les infarctus du myocarde, la nécessité de mise en place d'une dialyse, les saignements majeurs et les réinterventions (chirurgicales ou par voie transcathéter) sur la valve mitrale ;**
- **d'efficacité à 6 mois sur la proportion de patients avec insuffisance mitrale de grade 2+ ou moins.**

L'étude s'étant déroulée pendant la pandémie de COVID-19, pour maximiser le nombre de patients suivis, la fenêtre d'évaluation de ce dernier critère de jugement a été réalisée entre le 23ème et le 270ème jour sans que la durée moyenne d'évaluation n'ait été retrouvée.

Il était prévu de montrer la non-infériorité puis la supériorité de PASCAL sur MITRACLIP, en ce qui concerne la proportion de patients avec insuffisance mitrale $\leq 2+$ puis $1+$ à 1 an de suivi. Les patients n'ayant pas tous bénéficié de ce suivi, il n'est pas possible pour le moment de conclure avec certitude sur ces critères.

C'est sur cette cohorte randomisée que la FDA a octroyé son agrément pour la mise à disposition de PASCAL sur le territoire américain, en septembre 2022. La FDA a conclu sur la comparabilité des résultats entre PASCAL et MITRACLIP en ce qui concerne le critère primaire de sécurité, le critère primaire d'efficacité ($IM \leq 2+$), le test de marche de 6 minutes, le score KCCQ et le statut fonctionnel des patients.

En ce qui concerne la réalisation du registre PASCAL IID chez des patients avec une anatomie complexe de la valve mitrale, ces caractéristiques de complexité apparaissent dans les avertissements de la notice de la gamme MITRACLIP (et non pas dans les contre-indications) qui peuvent conduire à une insertion sous-optimale du clip. Néanmoins, les conditions de remboursement actuelles de MITRACLIP n'empêchent pas sa prise en charge et la notice du dispositif MITRACLIP précise qu'il est possible de l'implanter et de minimiser les risques en utilisant correctement le dispositif et en réalisant une évaluation échocardiographique. Le registre PASCAL IID a été réalisé dans ces anatomies complexes et montre une faisabilité d'implantation de PASCAL. Néanmoins, l'étude a été réalisée dans un faible nombre de procédures (entre 10 et 40 patients selon la nature de l'indication) et la question de la généralisation de l'innocuité de la pose de PASCAL par rapport à MITRACLIP, dans des anatomies complexes de la valve mitrale persiste. Enfin, bien que :

- la notice d'utilisation américaine de EDWARDS PASCAL PRECISION (mitral) ne possède pas de restrictions d'utilisation en ce qui concerne les anatomies complexes de la valve mitrale,
- une demande auprès de l'organisme notifié européen sera déposée courant 2023 pour lever cette notion d'anatomie complexe dans la notice d'utilisation européenne,

à l'heure actuelle, la notice d'utilisation européenne de EDWARDS PASCAL PRECISION rend compte des mêmes avertissements que MITRACLIP pour son utilisation dans des anatomies complexes de la valve mitrale.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Pour l'insuffisance mitrale primaire, aucun traitement médicamenteux ne permet de traiter l'insuffisance mitrale primaire. Les traitements médicamenteux ont pour but de contrôler la charge volumétrique du ventricule gauche et de soulager les symptômes liés à l'insuffisance mitrale.

La chirurgie en urgence est indiquée chez les patients ayant une insuffisance mitrale primaire aiguë sévère.

Pour les patients ayant une insuffisance mitrale primaire sévère chronique, la décision d'une chirurgie de remplacement valvulaire ou de réparation valvulaire dépend de l'anatomie de la valve mitrale, de l'expertise chirurgicale disponible et de l'état clinique du patient. La chirurgie est indiquée pour des patients symptomatiques, dès lors qu'aucune contre-indication n'existe. La prise en charge chirurgicale de patients asymptomatiques dépend notamment de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, du volume télésystolique du ventricule gauche et de la présence d'une fibrillation auriculaire. Autant que possible, il est recommandé de privilégier la réparation valvulaire mitrale au remplacement, compte tenu de l'obtention de meilleurs résultats postopératoires en termes d'amélioration de la survie, de la fonction ventriculaire gauche et de la diminution des événements secondaires. Pour les patients non éligibles à une chirurgie conventionnelle à cause d'un risque opératoire trop élevé ou de l'existence de multiples comorbidités, l'implantation d'un clip de réparation mitrale bord à bord par voie mini-invasive a un intérêt dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de l'insuffisance mitrale sévère, symptomatique d'origine dégénérative pour des patients en impasse thérapeutique.

Le produit EDWARDS PASCAL PRECISION se positionne comme une option supplémentaire dans l'arsenal des clips de réparation mitrale bord à bord.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au système de réparation de la valve mitrale par voie transcathéter EDWARDS PASCAL PRECISION dans la prise en charge des patients avec une insuffisance mitrale primaire modérée à sévère (grade 3+) ou sévère (grade 4+), symptomatiques malgré une prise en charge médicale optimale, non éligibles à la chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire et répondant aux critères échocardiographiques d'éligibilité.

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 $14\% \pm 3$ et un taux d'évènements cardiaque (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 pronostic⁸.

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 cardiopathie⁸. 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.

L'insuffisance mitrale est à l'origine d'une dégradation marquée de la qualité de vie et est une affection grave engageant le pronostic vital des patients.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

Après ajustement sur la population adulte américaine, les données épidémiologiques mettent en évidence une fréquence d'insuffisance mitrale de 1,7% (IC_{95%} [1,5% - 1,9%]) avec une fréquence plus élevée chez les patients de plus de 65 ans⁹ :

	18 – 44 ans	45 – 54 ans	55 – 64 ans	65 – 74 ans	≥ 75 ans
Insuffisance mitrale	0,5%	0,1%	1%	6,4%	9,3%
% - IC _{95%}	[0,3% - 0,8%]	[0 – 0,8%]	[0,5 – 1,8%]	[5,7% - 7,3%]	[8,1% - 10,9%]

⁸ European Society of Cardiology, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes M, *et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J.* 2012 ;33(19) :2451-2496.

⁹ 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 enquête épidémiologique européenne EORP VHD II¹⁰, rapporte que parmi les patients atteints de valvulopathie native isolée du cœur gauche, 21,3% ont une insuffisance mitrale. Plus précisément, 14,3% des patients ont une insuffisance mitrale primaire et 7% une insuffisance mitrale secondaire. 11,4% des patients avec une insuffisance mitrale primaire et 32,2% des patients avec une insuffisance mitrale secondaire ont eu une intervention par voie transcathéter dont la quasi-totalité une réparation mitrale bord-à-bord (98% des intervention par voie transcathéter).

4.2.3 Impact

Le système EDWARDS PASCAL PRECISION (mitral) répond à un besoin déjà couvert.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la gravité de l'insuffisance mitrale primaire dans la population française et de l'amélioration fonctionnelle apportée EDWARDS PASCAL PRECISION (mitral), ce dispositif a un intérêt de santé publique.

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est suffisant pour l'inscription d'EDWARDS PASCAL PRECISION (mitral) sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

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

Patients ayant une insuffisance mitrale primaire modérée à sévère (grade 3+) ou sévère (grade 4+), symptomatiques malgré une prise en charge médicale optimale, non éligibles à la chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire et répondant aux critères échocardiographiques d'éligibilité. Les critères cliniques et échocardiographiques doivent être validés par une équipe multidisciplinaire *ad hoc*.

Les patients ayant une espérance de vie inférieure à 1 an compte tenu de comorbidités extracardiaques ne sont pas éligibles à la technique (non-indication).

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

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 modalités de prescription et d'utilisation doivent être conformes à l'arrêté du 11 février 2022 modifiant l'arrêté du 6 octobre 2016 limitant la pratique de l'acte de « Rétrécissement de l'orifice

¹⁰ Lung B, Delgado V, Rosenhek R, Price S, Prendergast, Wendler O, *et al.* Contemporary presentation and management of valvular heart disease: the Euroobservational research programme valvular heart disease II survey. *Circulation*. 2019 ;140(14) :1156-1169.

atrioventriculaire gauche par dispositif par voie veineuse transcutanée et voie transseptale avec guidage par échographie-doppler par voie transoesophagienne » à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de santé publique [\[lien\]](#).

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable EDWARDS PASCAL PRECISION est IRM compatible sous conditions. Les conditions de sécurité émises par le fabricant sont les suivantes :

- Champ magnétique statique de 1,5 ou 3,0 T,
- Gradient de champ spatial maximum de 3 000 G/cm (30 T/m)
- Taux d'absorption spécifique (TAS) maximum moyen pour l'ensemble du corps indiqué par le système IRM de 4 W/kg (en 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)¹¹.

6. Amélioration du Service attendu (ASA)

6.1 Comparateur retenu

L'étude pivot réalisée dans les indications revendiquées comparait la gamme PASCAL par rapport à la gamme MITRACLIP, seuls clips de réparation mitrale inscrits sur la LPPR. Par conséquent les comparateurs retenus par la CNEDiMTS sont les autres clips de réparation mitrale inscrits sur la LPPR dans les indications retenues.

6.2 Niveau d'ASA

L'étude pivot a montré la non-infériorité de la gamme PASCAL à la gamme MITRACLIP sur un critère de sécurité à 30 jours et un critère d'efficacité à 6 mois sans démonstration de supériorité sur un autre critère de jugement cliniquement pertinent.

Par ailleurs, bien qu'il soit montré la faisabilité d'implantation de la gamme PASCAL dans certaines anatomies complexes, aucune comparaison par rapport à la gamme MITRACLIP n'est possible et ces anatomies complexes apparaissent aussi bien dans la notice d'utilisation européenne d'EDWARDS PASCAL PRECISION (mitral) que la gamme MITRACLIP.

En conséquence, il n'y a pas d'argument pour recommander l'utilisation préférentielle d'un dispositif de réparation de la valve mitrale par rapport à l'autre dans les indications retenues.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service attendu (ASA V) d'EDWARDS PASCAL PRECISION (mitral) par rapport aux autres clips de réparation mitrale bord à bord, inscrits sur la LPPR dans les indications retenues.

¹¹ Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDiMTS. HAS. 2023.

7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations et notamment les résultats définitifs de l'étude CLASP IID et les données du registre MITRAGISTER, spécifiques à la gamme PASCAL.

8. Durée d'inscription proposée

5 ans

9. Population cible

La population cible représente le nombre de patients susceptibles de bénéficier de l'implantation du clip de réparation mitrale.

Les données épidémiologiques mettent en évidence une fréquence d'insuffisance mitrale de 1,7% dans la population générale⁹ et 14,3% des patients avec valvulopathie native isolée ont une insuffisance mitrale primaire¹⁰. Aucune donnée épidémiologique spécifique aux indications retenues n'est disponible. En conséquence, la population cible ne peut être estimée.

Les avis des experts rapportent qu'environ 1 600 patients dans l'indication de l'insuffisance mitrale primaire pourrait bénéficier de l'implantation d'un système de réparation de la valve mitrale par voie trans-cathéter.

La population rejointe peut être estimée à partir des données du PMSI :

Libellé de l'acte	2017	2018	2019	2020	2021
DBBF198 – Rétrécissement de l'orifice atrioventriculaire gauche par dispositif par voie veineuse transcutanée et voie transseptale avec guidage par échographie-doppler par voie transœsophagienne	379	708	986	1 182	1 551

L'augmentation constante du nombre d'actes s'explique par la création récente de celui-ci (2017) et de l'extension des indications admises au remboursement en 2020 (sous-groupes de patients avec insuffisance mitrale secondaire).

La population cible ne peut être estimée en l'absence de données épidémiologiques spécifiques aux indications retenues. A titre informatif, les avis des experts estiment une population de patients éligibles à la technique dans les indications retenues d'environ 1 600 patients par an.

Annexes – Données cliniques

Référence	<p>Étude CLASP IID</p> <p>Lim D, Smith R, Gillam L, Zahr F, Chadderdon S, Makkar R, et al. Randomized comparison of transcatheter edge-to-edge repair for degenerative mitral regurgitation in prohibitive surgical risk patients. JACC Cardiovasc Interv. 2022;15(24):2523-2536. Rapport d'étude fourni.</p> <p>NCT03706833</p> <p>Description de l'étude dans le SSED de la FDA</p>
Type de l'étude	Etude prospective, multicentrique, internationale, contrôlée, randomisée, de non-infériorité, en ouvert.
Date et durée de l'étude	Inclusion des patients entre novembre 2018 et décembre 2021. Suivi prévisionnel des patients de 5 ans
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité et la sécurité du système PASCAL par rapport au système MITRACLIP chez des patients avec insuffisance mitrale symptomatique d'origine dégénérative et à risque chirurgical prohibitif.
Méthode	
Critères de sélection	<p>Principaux critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Patient âgé d'au moins 18 ans – Patient à risque chirurgical prohibitif après évaluation par une heart team – Patient candidat à une réparation de la valve mitrale par voie transcathéter (systèmes PASCAL ou MITRACLIP) avec voie transseptale possible – Insuffisance mitrale de grade 3+ ou 4+ – FEVG \geq 20% <p>Principaux critères de non-inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Anatomie de la valve mitrale défavorable (calcifications modérées à sévères dans la zone de préhension, fente ou perforation importante au niveau de la zone de préhension, prolapsus mitral bivalvulaire / multi festons, présence d'au moins deux jets significatifs, présence d'un jet significatif dans la région commissurale, surface de la valve mitrale $<$ 4 cm², fraction mobile de la valvule $<$ 8 mm) – Présence d'une masse intra-cardiaque, d'un thrombus ou de végétation – Dysfonction ventriculaire droite sévère – Patient avec insuffisance cardiaque réfractaire – Antécédent de geste sur la valve mitrale
Cadre et lieu de l'étude	43 centres ayant inclus au moins 1 patient (Etats-Unis, Canada, Allemagne)
Produits étudiés	<p>Gamme PASCAL : PASCAL de première génération et PASCAL PRECISION</p> <p>Gamme MITRACLIP : deuxième génération (NT), troisième génération (NTR et XTR) et quatrième génération (G4-NT, G4-NTW, G4-XT et G4-XTW)</p>
Critère de jugement principal	<p>Critère primaire de sécurité : taux composite d'événements indésirables majeurs à 30 jours associant la mortalité cardiovasculaire, les AVC, les infarctus du myocarde, la nécessité de mise en place d'une dialyse, les saignements majeurs et les réinterventions (chirurgicales ou par voie transcathéter) sur la valve mitrale.</p> <p>Critère primaire d'efficacité : proportion de patients avec insuffisance mitrale \leq 2+ à 6 mois de suivi évalué par échocardiographie dans un corelab.</p>
Critères de jugement secondaires	<p>Selon une méthode séquentielle hiérarchique :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Taux d'IM \leq 2+ à 12 mois (non-infériorité, 5% en unilatéral avec une perte d'efficacité consentie de 18%) – Taux d'IM \leq 1+ à 12 mois (non-infériorité, 5% en unilatéral avec une perte d'efficacité consentie de 18%) – Taux d'IM \leq 2+ à 12 mois (supériorité) – Taux d'IM \leq 1+ à 12 mois (supériorité)

	Autres critères de jugement : Mortalité toutes causes, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, classification NYHA, test de marche de 6 minutes, questionnaires KCCQ et EQ-5D.
Taille de l'échantillon	<p>Objectif d'inclusion jusqu'à 300 patients (200 PASCAL et 100 MITRACLIP) en prenant en compte les hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Taux d'attrition : 5% à 30 jours (190 PASCAL et 95 MITRACLIP) – Méthode Bayésienne : – Analyses intermédiaires prévues à 180, 210 et 240 patients – Probabilité de succès > 96,5% chez 180 patients, 95% chez 210 patients et 95% chez 240 patients – Critère primaire de sécurité : taux attendu de critère composite à 30 jours de 25%, puissance de 83,3%, erreur de type I de 5% en unilatéral, perte d'efficacité consentie de 15% → taille d'échantillon de 285 patients – Critère primaire d'efficacité : taux attendu d'insuffisance mitrale ≤ 2+ à 6 mois de 80%, puissance de 84,2%, erreur de type I de 5% en unilatéral, perte d'efficacité consentie de 18% → taille d'échantillon de 180 patients
Méthode de randomisation	<p>Randomisation 2:1</p> <p>Méthode de randomisation non décrite</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Analyses statistiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Pour les variables continues : utilisation du test t de Student – Pour les variables catégorielles : utilisation du test des rangs signés de Wilcoxon – Analyse de la covariance – Analyses binaires : utilisation du test de McNemar – Réalisation d'estimations selon la méthode de Kaplan-Meier et utilisation du test de log-Rank – Données manquantes : il est spécifié qu'en fonction des paramètres étudiés, elles ont pu être exclues. <p>Analyse sur la population en intention de traiter modifiée (ITTm) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Pour le critère de sécurité : elle correspond aux patients randomisés chez qui la procédure a été initiée (incision de la peau) – Pour le critère d'efficacité : elle correspond aux patients pour lesquels un guide a été inséré. <p>Analyse sur la population per protocole disponible dans le rapport d'étude.</p> <p>Gestion des données manquantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Sur le critère de jugement principal d'efficacité : imputations multiples – Pour tenir compte de la pandémie liée à la COVID-19 et minimiser les données manquantes, la visite d'efficacité à 6 mois a été réalisée entre 23 et 270 jours après la procédure.
Résultats	
Nombre de sujets analysés	<p>180 patients inclus :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 117 dans le groupe PASCAL – 63 dans le groupe MITRACLIP <p>A 30 jours :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 116 patients dans le groupe PASCAL (1 décès) avec visite réalisée pour 114 patients – 62 patients dans le groupe MITRACLIP (1 décès) avec visite réalisée pour ces 62 patients <p>A 6 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 110 patients dans le groupe PASCAL (5 décès et 1 retrait de consentement) avec visite réalisée pour 104 patients – 59 patients dans le groupe MITRACLIP (3 décès) avec visite réalisée pour 56 patients
Durée du suivi	Durée du suivi : 6 mois (entre 23 et 270 jours)

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes

Principales caractéristiques à l'inclusion :

	PASCAL n=117	MITRACLIP n=63
Age (ans)	81,1 ± 6,9	81,2 ± 6,2
Hommes	78/117 (66,7%)	43/63 (68,3%)
Score STS pour réparation valvulaire (%)	4,1 ± 2,8	3,6 ± 2,2
Score STS pour remplacement valvulaire (%)	5,7 ± 3,3	5,1 ± 2,6
Euroscore II (%)	3,9 ± 2,9	4,1 ± 3,1
Classe NYHA III /IV	71/117 (60,7%)	39/63 (61,9%)
IM grade 3+	29/115 (25,2%)	13/63 (20,6%)
IM grade 4+	86/115 (74,8%)	50/63 (79,4%)
IM dégénérative	117/117 (100%)	63/63 (100%)

Caractérisation du risque chirurgical prohibitif :

	PASCAL n=117	MITRACLIP n=63
STS ≥ 8% pour le remplacement valvulaire	25 (21,4%)	9 (14,3%)
STS ≥ 6% pour la réparation valvulaire	21 (17,9%)	6 (9,5%)
Fragilité (évaluée par un chirurgien cardiaque)	99 (84,6%)	57 (90,5%)
Immobilité	13 (11,1%)	8 (12,7%)
Thorax hostile	7 (6%)	4 (6,3%)
Haut risque d'aspiration	4 (3,4%)	5 (7,9%)
Hypertension pulmonaire sévère	3 (2,6%)	3 (4,8%)
Chimiothérapie	2 (1,7%)	0
Haut risque d'intervention sur l'artère mammaire interne	2 (1,7%)	0
Aorte porcelaine / aorte ascendante calcifiée	2 (1,7%)	0
Dysfonction ventriculaire droite	1 (0,9%)	1 (1,6%)
Pathologie hépatique sévère / cirrhose	0	1 (1,6%)
SIDA	0	0
Autre	33 (28,2%)	14 (22,2%)

Données procédurales

Principales données :

	PASCAL n=117	MITRACLIP n=63
Succès d'implantation	116/117 (99,1%)	63/63 (100%)
Durée de la procédure	88 min [68,5 ; 122] (116)	79 min [58 ; 106] (62)
Durée d'implantation du dispositif	60 min [38 ; 96] (117)	61 min [26 ; 67] (61)
Nombre moyen de dispositifs implantés	1,5 ± 0,6 (116)	1,6 ± 0,7 (63)

Résultats inhérents au critère de jugement principal

Population per protocole :

Critère de jugement	PASCAL	MITRACLIP	Différence	IC _{95%}
Sécurité	3,5% (4/115)	4,8% (3/63)	-1,3%	Borne supérieure : 5,2% (< 15%)
Efficacité	97,3% (110/113)	96,8% (60/62)	0,6%	Borne inférieure : -5,1% (> -18%)

IC_{95%} unilatéral : test Z unpooled avec correction de la continuité

Population en ITTm :

Critère de jugement	PASCAL	MITRACLIP	Différence	IC _{95%}
Sécurité	3,4% (4/116)	4,8% (3/63)	-1,3%	Borne supérieure : 5,1% (< 15%)
Efficacité	96,5% (110/114)	96,8% (60/62)	-0,3%	Borne inférieure : -6,2% (> -18%)

IC_{95%} unilatéral : test Z unpooled avec correction de la continuité

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires

Grade de l'IM selon une méthode séquentielle hiérarchique à 1 an de suivi : trop peu de données à 1 an (51 patients dans le groupe PASCAL et 36 dans le groupe MITRACLIP)

Autres critères de jugement secondaires :

Taux de survie à 6 mois sans :	PASCAL	MITRACLIP
Mortalité toutes causes	94,9% ± 2 n à risque = 110	93,7% ± 3,1 n à risque = 59
Mortalité cardiovasculaire	99,1% ± 0,9 n à risque = 110	93,7% ± 3,1 n à risque = 59
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	98,3% ± 1,2 n à risque = 108	96,8% ± 2,2 n à risque = 58
Mortalité toutes causes et hospitalisation pour insuffisance cardiaque	93,1% ± 2,3 n à risque = 108	92,1% ± 3,4 n à risque = 58

Classification NYHA à 6 mois :	PASCAL (n=100)	MITRACLIP (n=56)
I	44%	46,4%
II	42%	48,2%
III	13%	5,4%
IV	1%	0

Test de marche de 6 minutes à 6 mois :	PASCAL (n=83)	MITRACLIP (n=48)
Résultat (m)	281, 8 ± 105,2	301,4 ± 130
Changement par rapport à l'état basal	23,5 ± 95	40,9 ± 113,1

Qualité de vie à 6 mois	PASCAL	MITRACLIP
KCCQ - Résultat	73,6 ± 21,5 (n=100)	79 ± 19,5 (n=52)
KCCQ - Changement par rapport à l'état basal	17,2 ± 23,6 (n=100)	20,3 ± 20,3 (n=52)
EQ-5D – Résultat	71,6 ± 18,7 (n=82)	73,9 ± 19 (n=45)
EQ-5D – Changement par rapport à l'état basal	9,4 ± 22,7 (n=82)	9,2 ± 27,6 (n=45)

Effets indésirables

Événements cliniques majeurs composant le critère de jugement principal de sécurité :

30 jours	PASCAL n=117	MITRACLIP n=63
Mortalité cardiovasculaire	1 (0,9%)	1 (1,6%)
AVC	0	0
Infarctus du myocarde	0	0
Mise en place d'une nouvelle dialyse	0	0
Saignements majeurs	3 (2,6%)	2 (3,2%)
Intervention sur la valve mitrale (voie transcathéter ou chirurgicale)	1 (0,9%)	0

Autres événements indésirables à 6 mois :

6 mois	PASCAL n=117	MITRACLIP n=63
Taux composite (crit. primaire)	7 (6%)	7 (11,1%)
Dispositif attaché sur un seul feuillet	1 (0,9%)	0

Autres événements recensés pendant le suivi (absence de différence entre les deux groupes de traitement) :

	PASCAL	MITRACLIP
Événement indésirable grave lié au dispositif	6/117 (5,1%)	5/63 (7,9%)
Événement indésirable grave lié à la procédure	10/117 (8,5%)	9/63 (14,3%)
Arythmie cardiaque grave	17/117 (14,5%)	8/63 (12,7%)
Insuffisance cardiaque grave	13/117 (11,1%)	10/63 (15,9%)
Fuite mitrale (récurrente ou aggravée)	4/117 (3,4%)	3/63 (4,8%)
Sténose mitrale	0	1/63 (1,6%)
Atteinte d'un feuillet valvulaire	0	1/63 (1,6%)

Commentaires

Etude financée par le demandeur.

Hypothèses sur les critères de jugement principaux non cliniquement argumentées (taux attendus et perte d'efficacité consenties). Question de la pertinence des pertes d'efficacité consentie numériquement élevées.

Qualité de la randomisation non évaluable car non décrite. Justification d'une randomisation déséquilibrée non justifiée.

Il est décrit une approche Bayésienne mais l'analyse des résultats est non pas probabiliste mais fréquentiste. Aucune donnée retrouvée sur les priors.

Définitions multiples de la population en intention de traiter modifiée.

Gestion des données manquantes insuffisamment décrite.

Risque de conclure à tort sur les critères de jugement principaux doublé (tests réalisés en unilatéral à 5%).

Durée de suivi moyenne pour le critère d'efficacité non décrite. Il était prévu d'analyser ce critère à 6 mois mais les visites ont eu lieu entre J23 (< 1 mois) et J270 (9 mois) après la procédure.

Aucune conclusion possible sur les critères secondaires hiérarchiques à 1 an de suivi (réduction de la fuite mitrale à un grade $\leq 2+$ ou $1+$ en non-infériorité puis en supériorité) au regard de l'absence de réalisation de visite de tous les patients à la date de rédaction du rapport d'étude.

Autres critères de jugement secondaires : données manquantes > 10%