

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MÉDICAUX****MITRACLIP G4-XTW****Clip de réparation mitrale bord à bord**

Modification des conditions d'inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 5 décembre 2023**Faisant suite à l'examen du 5 décembre 2023, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 5 décembre 2023.****Demandeur** : ABBOTT Medical France SAS (France)**Fabricant** : ABBOTT Medical (États-Unis)Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).**L'essentiel****Indications retenues****Insuffisance mitrale primaire**

Patients ayant une insuffisance mitrale sévère d'origine dégénérative, symptomatique 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. Tous ces critères et en particulier la contre-indication chirurgicale doivent être validés par une équipe multidisciplinaire ad hoc. Les patients ayant une espérance de vie inférieure à un an compte tenu de comorbidités extracardiaques ne sont pas éligibles à la technique.

Insuffisance mitrale secondaire

Patients avec une insuffisance mitrale secondaire de grade 3+/4+ symptomatique malgré une prise en charge médicale optimale et remplissant les critères suivants :

- non éligibles à la chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire,
- ayant eu une hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans les 12 mois précédant l'intervention,
- ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche comprise entre 20 et 50%,
- et une surface de l'orifice régurgitant $> 0,3 \text{ cm}^2$ et un volume télédiastolique indexé du ventricule gauche $\leq 96 \text{ mL/m}^2$.

Les patients ayant un ventricule gauche fortement dilaté (défini par un volume télédiastolique indexé du ventricule gauche $> 96 \text{ mL/m}^2$) et une insuffisance mitrale modérée ou moindre, démontré par un orifice régurgitant de la valve mitrale $\leq 0,3 \text{ cm}^2$, ne sont pas éligibles à la technique (non indication).

	Les critères cliniques et échocardiographiques doivent être validés par une équipe multidisciplinaire ad hoc. Les patients ayant une espérance de vie inférieure à un an compte tenu de comorbidités extracardiaques ne sont pas éligibles à la technique.
Service rendu (SR)	Suffisant
Comparateurs retenus	Pour les patients avec insuffisance mitrale d'origine dégénérative : les autres dispositifs de la gamme MITRACLIP inscrits sur la LPPR et PASCAL PRECISION. Dans le sous-groupe de patients avec insuffisance mitrale secondaire : les autres dispositifs de la gamme MITRACLIP inscrits sur la LPPR.
Amélioration Service rendu	ASR de niveau V , quel que soit le comparateur retenu.
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	Assujettie à la date de fin de prise en charge de MITRACLIP G4-XTW (15 décembre 2026).
Données analysées	Données non spécifiques : Ont été retenues : – une méta-analyse comparant MITRACLIP (génération non précisée) à PASCAL chez 1 581 patients avec insuffisance mitrale primaire ou secondaire. – Les résultats de l'étude COAPT à 5 ans de suivi comparant d'anciennes générations de MITRACLIP au traitement médical optimal versus le traitement médical optimal seul chez 534 patients. Données spécifiques : Une étude observationnelle, EXPAND G4, prospective, multicentrique descriptive, portant sur 1164 patients implantés avec un dispositif MITRACLIP de 4^{ème} génération pour causes d'insuffisance mitrale primaire ou secondaire et suivis 30 jours a été analysée.
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, le dispositif implantable MITRACLIP G4-XTW est IRM compatible sous conditions. Les conditions de sécurité émises par le fabricant décrites au chapitre 5.2.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Les résultats actualisés du registre MITRAGISTER devront être fournis ainsi que les résultats de l'étude RESHAPE-HF2. Par ailleurs, la demande de renouvellement devra apporter toutes les autres données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

Ces données seront également demandées lors de la demande d'inscription de modèles de génération ultérieure.

Population cible

La population cible ne peut être estimée en l'absence de donnée spécifique aux indications retenues. À titre informatif, les avis des experts estiment une population de patients éligibles à la technique dans les indications retenues comprise entre 2 600 et 4 100 (1 600 dans l'insuffisance mitrale primaire et une fourchette large comprise entre 1 000 et 2 500 dans l'insuffisance mitrale secondaire).

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	5
1.1 Qualification de la demande	5
1.2 Modèles et références	5
1.3 Conditionnement	5
1.4 Revendications du demandeur	5
2. Historique du remboursement	6
3. Caractéristiques du produit	6
3.1 Marquage CE	6
3.2 Description	6
3.3 Fonctions assurées	7
3.4 Acte associé	7
4. Service rendu (SR)	8
4.1 Intérêt du produit	8
4.2 Intérêt de santé publique	15
4.3 Conclusion sur le Service rendu (SR)	17
5. Éléments conditionnant le Service rendu (SR)	17
5.1 Spécifications techniques minimales	17
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	17
6. Amélioration Service rendu	18
6.1 Comparateurs retenus	18
6.2 Niveau d'ASR	18
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	19
8. Durée d'inscription proposée	19
9. Population cible	19

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 – décembre 2023

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande de modification des conditions 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).

La demande de modification d'inscription porte sur un ajout de références.

1.2 Modèles et références

Les références faisant l'objet de la demande sont reprises en suivant :

Descriptif des produits	Références	UDI-ID de base
Système de pose du clip	CDS0707-XTW	5415067CLP1001EF
Cathéter guide orientable	SGC0707	5415067CLP1002EH
Accessoires		
Stabilisateur	SZR07	5415067CLP9001G7
Support élévateur	LFT07	5415067CLP9002G9
Plateau de soutien	PLT07	5415067CLP9000G5

1.3 Conditionnement

Les éléments implantables du système MITRACLIP G4-XTW sont fournis de façon unitaire et stérile dans des sachets scellés.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

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

« Insuffisance mitrale dégénérative

Patients ayant une insuffisance mitrale sévère d'origine dégénérative, symptomatique 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. Tous ces critères et en particulier la contre-indication chirurgicale doivent être validés par une équipe multidisciplinaire ad hoc. Les patients ayant une espérance de vie inférieure à un an compte tenu de comorbidités extracardiaques ne sont pas éligibles à la technique.

Insuffisance mitrale secondaire

Patients avec une insuffisance mitrale secondaire de grade 3+/4+ symptomatique malgré une prise en charge médicale optimale et remplissant les critères suivants :

- *non éligibles à la chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire,*
- *ayant eu une hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans les 12 mois précédant l'intervention,*
- *ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche comprise entre 20 et 50%,*

- et une surface de l'orifice régurgitant $> 0,3 \text{ cm}^2$ et un volume télédiastolique indexé du ventricule gauche $\leq 96 \text{ mL/m}^2$.

Les patients ayant un ventricule gauche fortement dilaté (défini par un volume télédiastolique indexé du ventricule gauche $> 96 \text{ mL/m}^2$) et une insuffisance mitrale modérée ou moindre, démontré par un orifice régurgitant de la valve mitrale $\leq 0,3 \text{ cm}^2$, ne sont pas éligibles à la technique (non indication).

Les critères cliniques et échocardiographiques doivent être validés par une équipe multidisciplinaire ad hoc. Les patients ayant une espérance de vie inférieure à un an compte tenu de comorbidités extracardiaques ne sont pas éligibles à la technique. »

1.4.2 Comparateurs revendiqués

Les comparateurs revendiqués sont : « les autres dispositifs de la gamme MITRACLIP inscrits sur la LPPR ».

1.4.3 ASR revendiquée

Il est revendiqué : « une absence d'amélioration du service rendu (ASR V) ».

2. Historique du remboursement

La dernière évaluation de MITRACLIP G4-XTW par la Commission date du 5 octobre 2021¹. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté² du 16 décembre 2021 (Journal officiel du 17 décembre 2021).

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe III, notification par l'organisme notifié BSI Group The Netherlands B.V. (n°2797), Pays-Bas.

3.2 Description

Le système est composé d'un cathéter guide orientable avec un dilateur et d'un système de mise en place associant le clip, un manchon orientable et un cathéter de largage. Le clip MITRACLIP G4-XTW est composé d'un alliage de nickel-titane et possède deux branches. L'ensemble du clip est recouvert de tissu polyester. Les branches du clip peuvent être ajustées dans toutes les positions et le clip ouvert et fermé puis verrouillé et déverrouillé de façon répétée. Les dimensions du système sont reprises dans le tableau suivant :

¹ Avis de la Commission du 05/10/2021 relatif à MITRACLIP G4-XTW, clip de réparation mitrale bord à bord. HAS ; 2021. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_657485/avis-rapports?cid=c_657485 [consulté le 19/12/2023]

² Arrêté du 16/12/2021 portant renouvellement d'inscription des clips de réparation mitrale bord à bord MITRACLIP XTR, MITRACLIP NTR, MITRACLIP G4-NT, MITRACLIP G4-NTW, MITRACLIP G4-XT et MITRACLIP G4-XTW de la société ABBOTT MEDICAL France inscrits au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 17/12/2021. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 19/12/2023]

Cathéter de largage	
Longueur étendue (du manchon incurvé à 90°)	> 65 mm
Manchon orientable	
Longueur de travail utile	109,5 cm
Diamètre extérieur de la gaine distale du cathéter	5,3 mm (16 Fr)
Implant MITRACLIP G4-XTW	
Largeur de préhension à 120° (au minimum)	22 mm
Largeur du clip à 180° (nominal)	25 mm
Largeur des bras (maximum)	6 mm
Longueur des bras (maximum)	12 mm
Cathéter-guide orientable	
Longueur utile	80,0 cm
Diamètre externe du corps proximal	8,4 mm (25 Fr)
Diamètre externe de l'extrémité / du corps distal du cathéter (franchissement septal)	7,7 mm (23 Fr)
Dilatateur	
Longueur utile	122,0 cm
Diamètre interne du corps	1,0 mm (3Fr)
Diamètre externe du corps	5,4 mm (16 Fr)
Diamètre externe de l'extrémité distale	1,5 mm (4 Fr)

3.3 Fonctions assurées

Un clip de réparation mitrale bord à bord 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 visait 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 mitrale.

3.4 Acte associé

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 73.20, 14/09/2023), 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 ».

DBBF198

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

La prise en charge de cet acte est assurée dans les indications des dispositifs médicaux ayant obtenu un service attendu suffisant et étant inscrits sur la LPPR.

4. Service rendu (SR)

4.1 Intérêt du produit

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

4.1.1.1 Rappel des avis précédemment émis par la commission

Dans son avis du 24/03/2015 [\[lien\]](#) sur MITRACLIP, la Commission s'est prononcée pour un service attendu :

- suffisant, avec une ASA de niveau II par rapport à l'absence d'alternative dans l'indication de l'insuffisance mitrale sévère, d'origine dégénérative, symptomatique malgré une prise en charge optimale, non éligible à la chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire
- service insuffisant pour les autres indications relatives à la prise en charge de :
 - l'insuffisance mitrale dégénérative de grade 3+/4+ chez des patients à haut risque chirurgical de remplacement ou de réparation valvulaire mitrale ;
 - l'insuffisance mitrale fonctionnelle ou mixte de grade 3+/4+ chez des patients à haut risque ou contre-indiqués à la chirurgie de remplacement ou de réparation valvulaire mitrale.

L'évaluation de la Commission était basée sur les éléments suivants :

- Dix études observationnelles, prospectives, non comparatives documentant la faisabilité d'implantation du dispositif MITRACLIP et les résultats d'efficacité et de sécurité à court et moyen terme chez des patients à haut risque chirurgical ou non éligibles à un geste chirurgical correcteur ayant une insuffisance mitrale de stade 3+/4+ d'origine dégénérative ou fonctionnelle.
- Quatre recommandations de pratique clinique (deux recommandations sur la prise en charge des valvulopathies et deux recommandations sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque).
- Cinq évaluations des technologies de santé destinées à appuyer la commercialisation ou le remboursement de MITRACLIP dans des pays étrangers.

Concernant les dispositifs MITRACLIP NT, MITRACLIP NTR et MITRACLIP XTR, la Commission a rendu ses avis favorables au regard de l'équivalence technique des produits par rapport à la version initiale MITRACLIP en 2017 et 2018 (ASA V). Aucune donnée clinique spécifique à MITRACLIP NT, MITRACLIP NTR ou MITRACLIP XTR n'était disponible.

En 2019, la Commission a octroyé un service attendu suffisant et une amélioration du service attendu de niveau III (modérée) de MITRACLIP NTR et MITRACLIP XTR par rapport au traitement médical optimal seul pour l'extension d'indication aux patients ayant une insuffisance mitrale d'origine secondaire [\[lien\]](#). L'indication retenue était la suivante :

Patients avec une insuffisance mitrale secondaire de grade 3+/4+ symptomatique malgré une prise en charge médicale optimale et remplissant les critères suivants (validés par une équipe multidisciplinaire *ad hoc*) :

- non éligibles à la chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire,
- ayant eu une hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans les 12 mois précédant l'intervention, - ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche comprise entre 20 et 50%,
- et une surface de l'orifice régurgitant $> 0,3 \text{ cm}^2$ et un volume télédiastolique indexé du ventricule gauche $\leq 96 \text{ mL/m}^2$.

La Commission s'était basée sur des données spécifiques à la première génération MITRACLIP :

- Deux études prospectives, multicentriques, contrôlées, randomisées de supériorité visant à montrer l'intérêt de MITRACLIP en sus du traitement médical optimal :
- COAPT, dont le critère de jugement principal d'efficacité était le taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque à 24 mois de suivi chez 614 patients randomisés ;
- MITRA-FR, dont le critère de jugement principal d'efficacité était un taux composite de décès toutes causes et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque non programmée à 12 mois de suivi chez 307 patients randomisés.
- Une revue de la littérature associée à une méta-analyse ayant pris en compte 6 études non randomisées portant sur un total de 2 121 patients dont 93% avec une insuffisance mitrale secondaire. La durée médiane de suivi était de 400 jours et la méta-analyse visait à démontrer l'intérêt de MITRACLIP en sus du traitement médical optimal sur le taux de décès toutes causes et le taux de réhospitalisation.
- Une recommandation de pratique clinique européenne portant sur la prise en charge de valvulopathies.
- Une conférence de consensus européenne sur la prise en charge de l'insuffisance cardiaque.

En ce qui concerne les dispositifs de 4^{ème} génération (G4-NT, G4-NTW, G4-XT et G4-XTW), la Commission avait rendu des services attendus suffisants au regard de la démonstration de l'équivalence technique de ces dispositifs par rapport à ceux de précédente génération (ASA V). Aucune donnée clinique spécifique à la 4^{ème} génération de MITRACLIP n'était disponible.

Dans ses avis la Commission avait subordonné le renouvellement d'inscription à la présentation des résultats des études suivantes :

- d'une étude post-inscription : registre réalisé avec la participation des professionnels de santé concernés visant à documenter *a minima* chez tous les patients implantés en France les décès, les réinterventions pour cause de dysfonction valvulaire mitrale, les fuites mitrales de stade 3+/4+ et l'évolution de l'insuffisance cardiaque avec un suivi réalisé à 1 mois de suivi, 1 an puis une fois par an pendant 3 ans et la description des caractéristiques des patients à l'inclusion (type et gravité d'insuffisance mitrale, classification NYHA, comorbidités...). À cet effet, MITRAGISTER, registre de l'insuffisance mitrale réalisé sous l'égide de la Société Française de Cardiologie a été mis en place,
- RESHAPE-HF2 (étude en cours de réalisation pour l'insuffisance mitrale secondaire).

En 2021, la Commission a rendu des avis favorables pour le renouvellement d'inscription de la 4^{ème} génération avec une absence d'amélioration du service rendu par rapport aux autres dispositifs de la gamme MITRACLIP inscrits sur la LPPR. Aucune étude spécifique n'avait été fournie. Les données retenues étaient spécifiques de la première génération. Avaient été analysées :

- Les données actualisées de deux études prospectives, multicentriques, comparatives, randomisées :
 - COAPT avec le suivi de 466 patients à 3 ans ;
 - MITRA-FR avec le suivi de près de 300 patients à 2 ans.
- Les résultats de l'étude post-inscription demandée, le registre MITRAGISTER. Un rapport d'étude intermédiaire était fourni avec les données de 1 832 patients.

4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

Ont été fournies :

- **Quelle que soit l'étiologie de l'insuffisance mitrale** : deux méta-analyses visant à comparer la gamme MITRACLIP au clip PASCAL^{3,4}. Ces deux méta-analyses portant sur les 6 mêmes études, celle décrivant les résultats les plus complets a été retenue³.
- **Pour l'indication d'insuffisance mitrale secondaire** : les résultats de l'étude contrôlée randomisée COAPT à 5 ans⁵ et une sous analyse de cette étude à 2 ans⁶ pour évaluer l'impact de MITRACLIP sur les hospitalisations et la mortalité. Seuls les résultats définitifs et complets à 5 ans ont été retenus et sont décrits ci-dessous.
- **Pour l'indication d'insuffisance mitrale d'origine dégénérative** : les résultats de l'étude CLASP IID visant à comparer la gamme MITRACLIP au clip PASCAL à 6 mois de suivi. Cette étude n'a pas été retenue dans la mesure où elle a été prise en compte dans la méta-analyse par ailleurs analysée³.

Méta-analyse de Elbadawi *et al.* 2023³

L'objectif de cette méta-analyse était de comparer les résultats obtenus avec MITRACLIP ou PASCAL chez des patients ayant une insuffisance mitrale secondaire. Une revue systématique de la littérature a été réalisée en consultant les bases MEDLINE, EMBASE et COCHRANE jusqu'à février 2023. Un registre d'essais cliniques a également été consulté. La recherche a été réalisée fin février 2023. Il n'est pas précisé si la littérature grise a été recherchée. Seules les publications en langue anglaise ont été recherchées. Les études recherchées devaient comparer MITRACLIP (générations utilisées non précisées) à PASCAL, peu importe qu'elles soient prospectives ou rétrospectives, randomisées ou non. La sélection des études a été réalisée par deux personnes. Les critères de jugement recherchés concernaient la réduction de la fuite mitrale, le succès technique et procédural, la mortalité toutes causes et la complication selon laquelle un seuil feuillet était attaché.

Cette étude a permis de retenir 6 études regroupant 1 581 patients. Ont été retenues : une étude contrôlée prospective, randomisée ; une étude prospective non randomisée et quatre études rétrospectives dont trois avec appariement par score de propension.

Seule l'étude contrôlée randomisée était réalisée dans l'indication de l'insuffisance mitrale primaire. Les autres portaient à la fois chez des patients avec insuffisance mitrale d'origine primaire ou secondaire.

Les principaux résultats sont repris dans le tableau suivant :

³ Elbadawi A, Dang A, Hamed M, Ali A, Saad M, Jneid H, *et al.* Transcatheter edge-to-edge for mitral regurgitation using PASCAL or MITRACLIP. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2023;102(3):521-527.

⁴ Hosseini K, Soleimani H, Nasrollahzadeh A, Jenab Y, Karlas A, Avgerinos D, *et al.* Edge-to-edge transcatheter mitral valve repair using PASCAL vs MITRACLIP: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2023 ;12(10) :3579. doi:10.3390/jcm12103579.

⁵ Stone G, Abraham W, Lindenfeld J, Kar S, Grayburn P, Lim D, *et al.* Five-year follow-up after transcatheter repair of secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med.* 2023;388(22):2037-2048.

⁶ Giustino G, Camaj A, Kapadia S, Kar S, Abraham W, Lindenfeld J, *et al.* Hospitalizations and mortality in patients with secondary mitral regurgitation and heart failure: the COAPT trial. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80(20):1857-1868.

Critère	Résultats	I ²
Mortalité toutes causes	OR 0,90 IC _{95%} [0,5 ; 1,59]*	0%
Succès technique	OR 0,60 IC _{95%} [0,30 ; 1,20]**	0%
Succès procédural	OR 1,12 IC _{95%} [0,50 ; 2,51]**	22%
Durée de la procédure	Différence moyenne 4,91 IC _{95%} [-0,33 ; 10,16]***	80%
Régurgitation mitrale résiduelle ≤ 2+ à la sortie de l'hôpital	OR 1,44 IC _{95%} [0,92 ; 2,27]**	0%
Régurgitation mitrale résiduelle ≤ 1+ à la sortie de l'hôpital	OR 1,33 IC _{95%} [0,92 ; 1,93]**	42%
Régurgitation mitrale résiduelle ≤ 2+ à moyen terme	OR 1,64 IC _{95%} [1 ; 2,69]**	0%
Régurgitation mitrale résiduelle ≤ 1+ à moyen terme	OR 1,87 IC _{95%} [1,43 ; 2,44]**	0%

* > 1 en faveur de MITRACLIP ; < 1 en faveur de PASCAL,

** < 1 en faveur de MITRACLIP ; > 1 en faveur de PASCAL,

*** * > 0 en faveur de MITRACLIP ; < 0 en faveur de PASCAL,

Cette méta-analyse est de faible qualité méthodologique ayant inclus principalement des études observationnelles avec un risque de biais de sélection. Par ailleurs, il n'est pas possible de différencier les résultats par étiologie d'insuffisance mitrale et les durées de suivi sont courtes.

Etude COAPT à 5 ans

La méthode de l'étude COAPT a été décrite dans les avis précédemment émis par la Commission sur la gamme MITRACLIP (voir 4.1.1.1).

A 5 ans de suivi, 270 patients (89,4%) dans le groupe MITRACLIP associé au traitement médical optimal et 264 patients (84,6%) dans le groupe traitement médical optimal seul ont fini l'étude. Les principaux résultats sont repris ci-dessous :

A 5 ans	MITRACLIP + ttt médical	Ttt médical seul	HR IC _{95%}
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	314 événements chez 151 patients	447 événements chez 208 patients	0,53 [0,41 ; 0,68]
Première hospitalisation pour insuffisance cardiaque	61%	83%	0,49 [0,40 ; 0,61]

Dans le groupe MITRACLIP associé au traitement médical optimal, 4/293 patients (1,4%) ont eu des complications liées au dispositif (2 fixation de MITRACLIP à un feuillet unique, 1 embolisation du dispositif, 1 complication ayant mené à une chirurgie cardiaque).

Les données échocardiographiques ne sont pas exploitables au regard du grand nombre de données manquantes.

Cette étude confirme le bénéfice de l'implantation de MITRACLIP chez les patients ayant une insuffisance mitrale d'origine fonctionnelle. Ces résultats sont toutefois à contrebalancer à ce qui avait été observé dans l'étude MITRA-FR et nécessitent d'être confirmés en vie réelle dans la mesure où l'étude COAPT avait procédé à une sélection drastique des patients.

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

Une étude spécifique à la quatrième génération, EXPAND G4⁷, est fournie et décrite ci-dessous.

Il s'agit d'une étude observationnelle, descriptive, prospective, multicentrique réalisée en conditions réelles d'utilisation chez des patients ayant une régurgitation mitrale d'origine primaire ou secondaire. Les critères de jugement étaient multiples, non hiérarchisés et analysés à 30 jours de suivi. Un total de 1 164 patients a été inclus.

Les principales caractéristiques des patients sont les suivantes :

Caractéristiques	n=1 164
Age	77,5 ans $\pm$ 9,1
Sexe masculin	55,9%
Score de remplacement STS	7,6% $\pm$ 6,2
Score de réparation STS	5,9% $\pm$ 6,2
Antécédent d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans la précédente année	43,6%
Fuite mitrale primaire	41,6%
FEVG	48,4% $\pm$ 16,4
NYHA I / II	31%
Score KCCQ	52
Dispositifs implantés	
Nombre : 1 / 2 / $\geq$ 3	65% / 31% / 4%
G4 NTW seulement	26%
G4 XTW seulement	40,1%
G4 NT seulement	7,9%
G4 XT seulement	3,9%
Combinaison de clips	22,1%

Les résultats procéduraux sont les suivants :

Résultats procéduraux	n=1 164
Taux d'implantation	98%
Succès	96,2%

Les principaux résultats à 30 jours sont les suivants :

⁷ Von Bardeleben R, Rogers J, Mahoney P, Price M, Denti P, Maisano F, et al. Real-world outcomes of fourth-generation mitral transcatheter repair: 30-day results from EXPAND G4. JACC Cardiovasc Interv. 2023;16(12):1463-1473.

Résultats à J30	n=1 158
Critère composite (mortalité toutes causes, infarctus du myocarde, AVC, interventions chirurgicales liées au dispositif, événement indésirable associé au feuillet)	2,7%
Mortalité toutes causes	1,3%
Infarctus du myocarde	0,2%
AVC	0,5%
Intervention chirurgicale liée au dispositif	0,9%
Événement indésirable associé au feuillet	1,1%
Classe NYHA I / II (n=1 035)	83%
Score KCCQ (n=982)	70

Les données échocardiographiques ne sont pas rapportées car elles sont grevées d'un nombre important de données manquantes.

Il s'agit d'une étude observationnelle en vie réelle décrivant les résultats cliniques obtenus avec la quatrième génération de MITRACLIP à court terme. Cependant, aucun résultat par étiologie d'insuffisance mitrale ne peut être individualisé et le suivi disponible n'est qu'à très court terme. Par ailleurs, il n'est pas évident que cette étude n'ait inclus uniquement des patients contre-indiqués à la chirurgie.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Les événements indésirables sont détaillés dans le paragraphe relatif aux données cliniques.

Matériorigilance

Les données de matériovigilance rapportées à la fois au niveau français, européen et mondial pour le système MITRACLIP G4-XTW concernent la période de 2019 à fin octobre 2023 :

- France : incidence 1,34%. Les principales occurrences observées concernent des ouvertures ou fermetures difficiles (n=13) et des événements indésirables sans identification du dispositif ou du problème d'utilisation (n=10).
- Europe : incidence 3,43%. Les principales occurrences observées concernent des coaptations incomplètes (n=210), des mouvements involontaires (n=174), des événements indésirables sans identification du dispositif ou du problème d'utilisation (n=120), des ouvertures ou fermetures difficiles (n=115) et des positionnements difficiles ou retardés (n=92).
- Monde : incidence 4,63%. Les principales occurrences observées concernent des coaptations incomplètes (n=688), des mouvements involontaires (n=604), des ouvertures ou fermetures difficiles (n=306), des positionnements difficiles ou retardés (n=276), des retraits difficiles (n=144), des utilisations hors indications (n=139), des échecs de positionnement (n=108) et des piégeage de dispositif (n=101).

Cathéter guide SGC0702

Les données de matériovigilance rapportées à la fois au niveau français, européen et mondial pour le cathéter guide SGC0702 concernent la période de 2019 à fin octobre 2023 :

- France : incidence 0,43%. La principale occurrence observée concerne des fuites / des éclaboussures (n=10).
- Europe : incidence 0,88%. Les principales occurrences observées concernent : des événements indésirables sans identification du dispositif ou problème d'utilisation (n=124), des fuites / des éclaboussures (n=69), des ruptures (n=22), des insertions difficiles (n=20), des échecs d'activation (n=15) et des positionnements difficiles ou retardés (n=14).
- Monde : incidence 1,22%. Les principales occurrences observées concernent : des événements indésirables sans identification du dispositif ou problème d'utilisation (n=437), des fuites / des éclaboussures (n=389), des ruptures (n=66), des échecs d'activation (n=51) et des positionnements difficiles ou retardés (n=50).

4.1.1.5 Bilan des données

Les nouvelles données fournies ne sont pas de nature à remettre en cause le rapport bénéfices-risques de la gamme MITRACLIP et les conclusions précédemment émises.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

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 téléstolique 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 après consultation d'une Heart Team (recommandation de classe IIB-b)⁸.

Insuffisance mitrale secondaire

L'insuffisance mitrale secondaire est liée à une dysfonction ventriculaire gauche dont le traitement de première intention est le traitement médicamenteux de l'insuffisance cardiaque. Dans le cas d'une insuffisance cardiaque persistante malgré un traitement médical optimal bien conduit, la resynchronisation cardiaque peut être associée.

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 J Cardiothorac Surg. 2021;ezab389. doi:10.1093/ejcts/ezab389.

Le bénéfice de la chirurgie valvulaire mitrale (remplacement ou plastie) est moins évident dans la prise en charge de l'insuffisance mitrale secondaire que dans la prise en charge de l'insuffisance mitrale primaire avec une surmortalité opératoire et un pronostic à long terme moins favorable compte tenu de l'existence de comorbidités sévères, de l'âge avancé des patients ou du facteur pronostic de la dysfonction ventriculaire gauche. Les recommandations européennes sur la prise en charge des **valvulopathies** soulignent l'intérêt d'intervenir chez les patients avec insuffisance mitrale sévère (surface de l'orifice régurgitant $\text{SOR} \geq 40 \text{ mm}^2$ ou 30 mm^2 si orifice elliptique et volume régurgitant $\text{VR} \geq 60 \text{ mL}$ ou 45 mL si bas débit) restant symptomatiques malgré une prise en charge médicale optimale après consultation d'une Heart Team (recommandation de grade I-B)⁸. Les dernières recommandations introduisent également la possibilité de considérer une prise en charge percutanée combinée (TAVI ou revascularisation coronarienne percutanée suivie d'une réparation mitrale transcathédrique) en cas d'insuffisance mitrale secondaire persistante chez des patients ayant plusieurs pathologies cardiaques et considérés non appropriés à un geste chirurgical par une Heart Team (recommandation de classe IIa-C)⁸. Pour les patients sans autre pathologie cardiaque concomitante, la réparation mitrale bord à bord doit être considérée chez des patients sélectionnés, symptomatiques non éligibles à une chirurgie et avec une chance de répondre au traitement (recommandation de classe IIa-B)⁸.

Les dernières recommandations européennes portant sur la thématique de **l'insuffisance cardiaque** proposent la réparation mitrale bord-à-bord pour des patients sélectionnés avec une insuffisance mitrale secondaire, non éligibles à la chirurgie, ne nécessitant pas de revascularisation coronarienne, restant symptomatiques malgré un traitement médical optimal et remplissant les critères d'éligibilité pour obtenir une réduction des hospitalisations liée à l'insuffisance cardiaque (recommandation de classe IIa-B)⁹. Cette procédure peut également être proposée pour améliorer les symptômes chez des patients sélectionnés avec une insuffisance mitrale secondaire, non éligibles à la chirurgie, ne nécessitant pas de revascularisation coronarienne, restant très symptomatiques malgré une prise en charge optimale mais ne remplissant pas les critères d'éligibilité laissant supposer une diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (recommandation de classe IIb-C)⁹.

Au vu des données, la Commission estime que MITRACLIP G4-XTW a une place dans la prise en charge de l'insuffisance mitrale.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au clip de réparation mitrale bord à bord MITRACLIP G4-XTW pour des patients ayant une insuffisance mitrale sévère, symptomatique d'origine dégénérative en impasse thérapeutique non éligibles à la chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire mitral et d'un sous-groupe de patients ayant une insuffisance mitrale secondaire de grade 3+/4+ et restant symptomatiques malgré une prise en charge médicale optimale.

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'événements cardiaque (associant les décès d'origine cardiaque, l'insuffisance cardiaque ou l'apparition d'une fibrillation auriculaire) de $33\% \pm 3$. En plus de

⁹ McDonagh T, Metra M, Adamo M, Gardner R, Baumbach A, Böhm M, *et al.* 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;ehab368. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.

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% ± 5 et 50 % ± 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 ans¹¹ :

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

L'enquête épidémiologique européenne Euro Heart Survey, rapporte que parmi les patients atteints de valvulopathies, 24,8% ont une insuffisance mitrale. Cette enquête confirme que le profil étiologique de l'insuffisance mitrale s'est modifié au cours des dernières décennies. Les atteintes dégénératives sont actuellement les plus fréquentes alors que l'origine rhumatismale est en déclin. La cause la plus fréquente d'insuffisance mitrale était dégénérative (61,3%), rhumatismale (14,2%), ischémique (7,3%), congénitale (4,8%), secondaire à une endocardite (3,5%), inflammatoire (0,8%), les autres causes représentant 8,1% des cas¹².

4.2.3 Impact

Chaque dispositif de la gamme MITRACLIP répond à un besoin déjà couvert.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Le clip de réparation mitrale bord à bord MITRACLIP G4-XTW présente un intérêt de santé publique de par son effet dans le traitement de l'insuffisance mitrale qui est une pathologie grave engendrant une dégradation de la qualité de vie.

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 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.

¹² Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, *et al.* A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe. The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. Eur Heart J 2003;24(13):1231-43.

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 la modification des conditions d'inscription du clip de réparation mitrale bord à bord MITRACLIP G4-XTW sur la liste des Produits et Prestations 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 :

Insuffisance mitrale primaire

Patients ayant une insuffisance mitrale sévère d'origine dégénérative, symptomatique 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. Tous ces critères et en particulier la contre-indication chirurgicale doivent être validés par une équipe multidisciplinaire ad hoc. Les patients ayant une espérance de vie inférieure à un an compte tenu de comorbidités extracardiaques ne sont pas éligibles à la technique.

Insuffisance mitrale secondaire

Patients avec une insuffisance mitrale secondaire de grade 3+/4+ symptomatique malgré une prise en charge médicale optimale et remplissant les critères suivants :

- non éligibles à la chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire,
- ayant eu une hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans les 12 mois précédant l'intervention,
- ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche comprise entre 20 et 50%,
- et une surface de l'orifice régurgitant $> 0,3 \text{ cm}^2$ et un volume télédiastolique indexé du ventricule gauche $\leq 96 \text{ mL/m}^2$.

Les patients ayant un ventricule gauche fortement dilaté (défini par un volume télédiastolique indexé du ventricule gauche $> 96 \text{ mL/m}^2$) et une insuffisance mitrale modérée ou moindre, démontré par un orifice régurgitant de la valve mitrale $\leq 0,3 \text{ cm}^2$, ne sont pas éligibles à la technique (non indication).

Les critères cliniques et échocardiographiques doivent être validés par une équipe multidisciplinaire ad hoc. Les patients ayant une espérance de vie inférieure à un an compte tenu de comorbidités extracardiaques ne sont pas éligibles à la technique.

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 de réalisation de l'acte de pose de la gamme MITRACLIP sont précisées dans 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.

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, le dispositif implantable MITRACLIP G4-XTW est IRM compatible sous conditions. Les conditions de sécurité émises par le fabricant sont les suivantes :

- Champ magnétique statique de 1,5 T ou 3 T ;
- Gradient spatial de champ maximal de 4 000 gauss/cm (40 T/m) ;
- Débit d'absorption spécifique (DAS) maximal moyen pour le corps entier communiqué par le système IRM de 2 W/kg (mode de fonctionnement normal).

Selon ces conditions, les clips devraient entraîner une augmentation maximale de la température $\leq 3,1^{\circ}\text{C}$ après 15 minutes de balayage continu.

Taille de l'artéfact par paire de clips (essais non cliniques) : dépasse de 40 mm les clips lors d'IRM de 3 T. La présence d'implants supplémentaires peut augmenter la taille de l'artéfact.

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)¹³.

6. Amélioration Service rendu

6.1 Comparateurs retenus

Comparateur :

- Dans l'insuffisance mitrale d'origine dégénérative : les autres dispositifs de la gamme MITRACLIP inscrits sur la LPPR et PASCAL PRECISION ayant obtenu un service attendu suffisant dans cette seule indication.
- Dans le sous-groupe de patients avec insuffisance mitrale secondaire : les autres dispositifs de la gamme MITRACLIP inscrits sur la LPPR.

6.2 Niveau d'ASR

Les données cliniques actualisées ne remettent pas en cause le profil d'efficacité et de sécurité de la gamme MITRACLIP. Par ailleurs, il n'y a pas d'argument pour recommander l'utilisation préférentielle d'un clip de réparation mitrale bord à bord par rapport à un autre (gamme MITRACLIP ou PASCAL PRECISION pour l'insuffisance mitrale d'origine dégénérative et gamme MITRACLIP pour le sous-groupe de patients avec insuffisance mitrale secondaire).

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration Service rendu (ASR V) de MITRACLIP G4-XTW par rapport :

- **aux autres clips de réparation mitrale bord à bord inscrits sur la LPPR dans l'indication d'insuffisance mitrale d'origine dégénérative ;**
- **aux autres dispositifs de la gamme MITRACLIP inscrits sur la LPPR dans l'indication d'insuffisance mitrale secondaire .**

¹³ 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

Les résultats actualisés du registre MITRAGISTER devront être fournis ainsi que les résultats de l'étude RESHAPE-HF2. Par ailleurs, la demande de renouvellement devra apporter toutes les autres données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

Ces données seront également demandées lors de la demande d'inscription de modèles de génération ultérieure.

8. Durée d'inscription proposée

Assujettie à la date de fin de prise en charge de MITRACLIP G4-XTW (15 décembre 2026).

9. Population cible

La population cible représente le nombre de patients susceptibles de bénéficier de l'implantation du clip de réparation mitrale. Son estimation est habituellement réalisée en prenant en compte d'une part, les données épidémiologiques aux pathologies visées par l'emploi de ces dispositifs et d'autre part, leur place dans la stratégie thérapeutique.

Dans le cas des dispositifs de la gamme MITRACLIP, il n'existe pas de donnée épidémiologique spécifique dans la littérature relative aux indications retenues.

Les avis des experts rapportent les données suivantes :

- de l'ordre de 1 600 dans l'indication de l'insuffisance mitrale primaire ;
- une fourchette large comprise entre 1 000 et 2 500 patients dans l'indication de l'insuffisance mitrale secondaire.

La population rejointe peut être estimée à partir du programme DIAMANT de l'ARS Ile-de-France avec l'exploitation des données nationales à partir du PMSI :

	2018	2019	2020	2021	2022
Nombre de patients uniques ayant bénéficié de l'acte DBBF198 ¹⁴	701	973	1 156	1 532	1 739

L'augmentation constante du nombre d'acte s'explique par la création récente de l'acte (2017) et l'extension des indications admises au remboursement en 2020. Cependant, compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID-19 et de la déprogrammation de nombreuses interventions chirurgicales, les données portant sur la population rejointe au titre de l'année 2020 sont à prendre en compte avec précaution et sont données à titre informatif.

La population cible ne peut être estimée en l'absence de donnée spécifique aux indications retenues. À titre informatif, les avis des experts estiment une population de patients éligibles à la technique dans les indications retenues comprise entre 2 600 et 4 100 (1 600 dans

¹⁴ Rétrécissement de l'orifice atrioventriculaire gauche par dispositif par voie veineuse transcutanée et voie transseptale avec guidage par échographie-doppler par voie transoesophagienne

l'insuffisance mitrale primaire et une fourchette large comprise entre 1 000 et 2 500 dans l'insuffisance mitrale secondaire).

MITRACLIP G4-XTW, 5 décembre 2023

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