

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MÉDICAUX****PERCEVAL PLUS****Bioprothèse valvulaire aortique chirurgicale
sans suture**

Modification des conditions d'inscription

**Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs
médicaux et des technologies de santé le 23 avril 2024**

Faisant suite à l'examen du 9 avril 2024, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 23 avril 2024.

Demandeur : CORCYM France SAS (France)**Fabricants** : CORCYM S.r.l. (Italie) et CORCYM Canada Corp. (Canada)Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).**L'essentiel**

Indications retenues	Remplacement de la valve aortique en cas de sténose ou obstruction de la valve aortique. L'insuffisance aortique pure constitue une non indication.
Service attendu (SA)	Suffisant
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	Assujettie à la date de fin de prise en charge de PERCEVAL PLUS (02/06/2025).

Données analysées

Par rapport à l'avis de la Commission du 02/06/2020, les données suivantes ont été analysées :

Données non spécifiques :

- Une méta-analyse portant sur 3 196 patients visant à décrire les résultats obtenus à jusqu'à 5 ans de suivi avec les bioprothèses de la gamme PERCEVAL.
- Les résultats du registre SURE-AVR portant sur 1 652 patients ayant eu un remplacement valvulaire aortique avec une bioprothèse de la gamme PERCEVAL.
- Une étude monocentrique avec collecte rétrospective des données mettant en parallèle deux cohortes : celle avec l'ancienne technique de dimensionnement de la bioprothèse PERCEVAL S et celle avec la nouvelle technique de dimensionnement. Cette étude

avait pour objectif d'évaluer l'impact du dimensionnement de la bioprothèse PERCEVAL S chez 786 patients. Les résultats sont disponibles à 30 jours de suivi.

Données spécifiques :

Les résultats à 30 jours du registre post-commercialisation MANTRA évaluant les bioprothèses aortiques, mitrales et tricuspides du demandeur avec des résultats individualisables pour la bioprothèse PERCEVAL PLUS en position aortique (301 patients).

Éléments conditionnant le Service attendu (SA) – 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 PERCEVAL PLUS est IRM compatible sous conditions, décrites au chapitre 5.2.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, en sus de l'actualisation des données, conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations, la demande de renouvellement devra apporter les résultats définitifs de l'étude PERSIST-AVR. Les résultats intermédiaires issus d'un registre devront également être fournis afin d'évaluer la durabilité du dispositif (thrombose de la valve, endocardite, dysfonction non structurelle de la valve, dysfonction structurelle de la valve modérée à sévère, échec de la valve prothétique selon les définitions standardisées du consensus EAPCI-ESCEACTS en vigueur) à long terme (5 ans puis 10 ans et 15 ans).
Population cible	La population cible des patients avec sténose aortique sévère symptomatique éligibles à la chirurgie est de l'ordre de 25 800 patients par an. Toutes indications confondues (sténose et insuffisance aortique), la population traitée annuelle avec une chirurgie de la valve aortique est en décroissance continue, bien que les données portant sur les années 2020 et 2021 sont à prendre en compte avec précaution compte tenu de la crise sanitaire liée à la COVID-19. Ceci est expliqué par le recours au TAVI avec des indications qui se chevauchent.

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et références	4
1.3 Conditionnement	4
1.4 Indication revendiquée	5
2. Historique du remboursement	5
3. Caractéristiques du produit	5
3.1 Marquage CE	5
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	5
3.4 Actes associés	5
4. Service attendu (SA)	6
4.1 Intérêt du produit	6
4.2 Intérêt de santé publique	15
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	17
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	17
5.1 Spécifications techniques minimales	17
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	17
6. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	18
7. Durée d'inscription proposée	18
8. Population cible	18

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 – avril 2024

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande de modification des conditions d’inscription sur la liste des produits de santé financés au titre des prestations d’hospitalisation mentionnée à l’article L.165-11 et R.165-49 du code de la sécurité sociale.

La demande de modification porte sur une extension des indications à tous les patients avec rétrécissement aortique serré éligibles à un geste de remplacement valvulaire aortique chirurgical sans se limiter aux seuls patients nécessitant un geste associé (chirurgie de pontage coronaire ou autre chirurgie valvulaire).

1.2 Modèles et références

Les références concernées par la demande sont les suivantes :

Référence	Taille	Diamètre de l’anneau aor-tique (mm)	Hauteur de la racine aor-tique	Diamètre de la jonction sinotu-bulaire (≤ 1,3 A) (mm)	IUD-ID Italie	IUD-ID Canada
PVF-S	S	19 – 21	< 21,0	≤ 24,7 – 27,3	08022057015365	00896208000818
PVF-M	M	21 – 23	< 22,5	≤ 27,3 – 29,9	08022057015372	00896208000801
PVF-L	L	23 - 25	< 24,0	≤ 29,9 – 32,5	08022057015389	00896208000795
PVF-XL	XL	25 - 27	< 25,0	≤ 32,5 - 35,1	08022057015396	00896208000825

Les bioprothèses PERCEVAL PLUS sont associées au kit d’accessoires PERCEVAL RELYON PAK et des calibreurs :

Référence	IUD-ID Italie	IUD-ID Canada
PERCEVAL RELYON PAK-S	08022057015532	Non applicable
PERCEVAL RELYON PAK-M	08022057015549	
PERCEVAL RELYON PAK-L	08022057015556	
PERCEVAL RELYON PAK-XL	08022057015563	
Calibreurs ICV1219	Non applicable	

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

La bioprothèse est conservée unitairement dans une solution stérile tamponnée sans aldéhyde.

Le kit d’accessoires RELYON PAK est stérilisé à l’oxyde d’éthylène.

1.4 Indication revendiquée

La demande de modification des conditions d'inscription concerne l'indication suivante :

« Remplacement de la valve aortique en cas de sténose ou obstruction de la valve aortique. L'insuffisance aortique pure constitue une non indication. »

2. Historique du remboursement

La bioprothèse PERCEVAL PLUS a été évaluée pour la première fois par la Commission en 2020. Son inscription sur la liste « intra-GHS », sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 10/06/2020 (Journal officiel du 16/06/2020).

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

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

3.2 Description

La bioprothèse PERCEVAL PLUS est composée de trois feuillets en péricarde bovin (stabilisé dans une solution tamponnée à base de glutaraldéhyde) montés sur un stent auto-expansible en Nitinol. Elle est conservée dans une solution stérile tamponnée sans aldéhyde. La bioprothèse étant fournie démontée, le diamètre nécessite d'être réduit avant l'implantation afin de permettre son chargement sur le support.

La bioprothèse PERCEVAL PLUS est une évolution incrémentale de la bioprothèse PERCEVAL S. Elles diffèrent par les éléments suivants :

- Le traitement tissulaire (réduction des phospholipides notamment) ;
- La diminution de la protrusion ventriculaire pour la bioprothèse de taille XL (objectif de réduction du taux d'implantation de stimulateur cardiaque).

3.3 Fonctions assurées

L'objectif est le remplacement de la valve aortique (native ou prothèse) avec rétrécissement serré. Les valves sans sutures font appel à des techniques chirurgicales conventionnelles ou mini-invasives avec résection de la valve native ou retrait de la valve préalablement implantée.

3.4 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 75), les actes associés au remplacement chirurgical de la valve aortique avec bioprothèse avec armature sont repris dans le tableau suivant :

DBKA006	Remplacement de la valve aortique par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC.
DBKA003	Remplacement de la valve aortique par bioprothèse sans armature, par thoracotomie avec CEC.
DBKA009	Remplacement de la valve aortique et de la valve atrioventriculaire gauche par prothèse mécanique ou par bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC.
DBKA011	Remplacement de la valve aortique par prothèse en position non anatomique, par thoracotomie avec CEC.
DBMA001	Reconstruction de la voie aortique par élargissement antérodroit de l'anneau avec remplacement de la valve, par thoracotomie avec CEC.
DBMA006	Reconstruction de l'anneau aortique avec remplacement de la valve par bioprothèse sans armature, par thoracotomie avec CEC.
DBMA009	Reconstruction de l'anneau aortique avec remplacement de la valve par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC.
DBMA015	Reconstruction de la voie aortique par élargissement antérogauche de l'anneau et ouverture de l'infundibulum pulmonaire, avec remplacement de la valve, par thoracotomie avec CEC.
DGKA011	Remplacement de l'aorte thoracique ascendante avec remplacement de la valve aortique, sans réimplantation des artères coronaires, par thoracotomie avec CEC.
DGKA015	Remplacement de l'aorte thoracique ascendante avec remplacement de la valve aortique, avec réimplantation des artères coronaires, par thoracotomie avec CEC.
DGKA018	Remplacement de l'aorte thoracique ascendante et de l'aorte horizontale avec remplacement de la valve aortique, sans réimplantation des artères coronaires, par thoracotomie avec CEC.
DGKA014	Remplacement de l'aorte thoracique ascendante et de l'aorte horizontale avec remplacement de la valve aortique, avec réimplantation des artères coronaires, par thoracotomie avec CEC.

4. Service 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 Rappel des avis précédemment émis par la commission

Référentiel de la CNEDiMTS sur les bioprothèses valvulaires, 2016¹

Dans son référentiel de 2016, la CNEDiMTS a défini quelles devaient être les données cliniques minimales requises pour les valves dites « sans suture » en vue d'une inscription sur la liste positive « intra-GHS » :

« Considérant que le besoin thérapeutique est couvert, l'introduction de toute nouvelle alternative dans la prise en charge de la sténose aortique ou de l'insuffisance aortique doit s'accompagner d'une démonstration de l'efficacité et de la sécurité par rapport à la stratégie de référence selon l'indication et le risque chirurgical du patient. Ainsi, dans le cadre de l'inscription sur la liste positive, la CNEDiMTS demande que soit fournie une étude contrôlée, randomisée, de supériorité ou de non-infériorité visant à comparer le nouveau dispositif à la stratégie de référence dans les indications revendiquées. Le critère de jugement principal doit être un critère d'efficacité clinique pertinent permettant d'évaluer la mortalité à 1 an de suivi. Si le dessin retenu est une étude de non-infériorité, il devra être montré la non-infériorité du nouveau dispositif par rapport au comparateur avec une perte d'efficacité consentie »

¹ Haute Autorité de Santé. Référentiel – Bioprothèses valvulaires. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016. [[lien](#), consulté le 07/03/2024]

sur le critère de jugement principal acceptable et argumentée (borne de non infériorité), mais avec une démonstration de sa supériorité sur un autre critère clinique (par exemple, diminution du taux de complications, gain de temps procédural...). Le statut fonctionnel du patient (classification NYHA), les performances hémodynamiques de la valve et les complications devront être rapportées, dont les fuites valvulaires centrales et paravalvulaires.

Le remplacement de la valve aortique native et le remplacement de prothèse préalablement implantée sont deux situations cliniques distinctes qui devront faire l'objet d'études séparées ou de l'identification de deux sous-groupes d'une étude définis a priori.

Pour le renouvellement d'inscription sur la liste positive et afin de recueillir des données complémentaires sur la longévité du dispositif et de ses performances à long terme, il sera demandé de mettre en place un registre visant à décrire a minima, les décès, les réinterventions pour cause de dysfonction valvulaire aortique, les détériorations structurelles de la valve, les fuites valvulaires centrales et paravalvulaires ainsi que les performances hémodynamiques. Le suivi des patients devra être réalisé à 1 mois, 1 an puis une fois par an pendant 5 ans. Les caractéristiques des patients à l'inclusion devront être renseignées (stade et gravité de la pathologie valvulaire aortique, classification NYHA, comorbidités...). »

PERCEVAL PLUS

Dans son avis du 02/06/2020², la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant. Aucune donnée clinique spécifique à PERCEVAL PLUS n'était disponible mais considérant que cette bioprothèse était une évolution technologique mineure de la bioprothèse PERCEVAL S, les données cliniques à PERCEVAL S pouvaient être extrapolées à PERCEVAL PLUS. Ainsi, la Commission a retenu les éléments spécifiques à la bioprothèse de précédente génération PERCEVAL S dans les indications de remplacement de la valve aortique en cas de rétrécissement aortique calcifié associé à une chirurgie de pontage coronaire ou une autre chirurgie valvulaire soit :

- une étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée visant à démontrer la non-infériorité de la valve sans suture PERCEVAL S par rapport aux valves chirurgicales avec sutures conventionnelles sur un taux de MACCE à un an de suivi chez 910 patients randomisés. Cette étude visait à répondre aux données cliniques minimales exigibles par la CNEDiMTS telles que définies dans son référentiel¹.
- Deux publications portant sur des études observationnelles visant à décrire les données de sécurité et d'efficacité de la valve sans suture PERCEVAL S. La première publication portait sur 731 patients avec un suivi à 30 jours et supérieur à 30 jours. La seconde portait sur 537 patients suivis jusqu'à 1 an.

L'ensemble de ces données mettaient en évidence la non-infériorité de la valve sans suture PERCEVAL S sur les valves biologiques avec sutures conventionnelles sur un critère composite associant les décès toutes causes, les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux et les réinterventions à 1 an de suivi. Cependant, l'implantation d'une valve PERCEVAL S se faisait au détriment de troubles de la conduction plus fréquents menant à l'implantation d'un stimulateur cardiaque (survie dans stimulateur cardiaque à 1 an : 90,3% IC_{95%} [87,5 ; 93] dans le groupe PERCEVAL *versus* 97% IC_{95%} [95,5 ; 98,6] dans le groupe bioprothèses conventionnelles) ainsi que de plus nombreuses thrombocytopénies. Enfin, des données sur la durabilité à long terme restaient manquantes. Au regard de ces données, la Commission a restreint les indications au seul remplacement de la valve aortique

² Avis de la Commission du 02/06/2020 relatif à PERCEVAL PLUS, bioprothèse valvulaire aortique chirurgicale sans suture. HAS ; 2020. <http://www.has-sante.fr> [consulté le 05/03/2024]

en cas de rétrécissement aortique calcifié associé à une chirurgie de pontage coronaire ou à une autre chirurgie valvulaire.

Dans son avis du 11/07/2023³, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant pour l'inscription du nouveau kit d'accessoires associée à la bioprothèse PERCEVAL PLUS, RELYON PAK. Aucune étude spécifique à ce kit n'était fournie. Une actualisation des données cliniques avait été fournie avec une étude observationnelle, prospective, multicentrique, à simple bras réalisée en conditions réelles d'utilisation portant sur PERCEVAL S et PERCEVAL PLUS chez 1 652 patients suivis jusqu'à 5 ans.

4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

La demande d'extension d'indication à tous les patients avec sténose aortique serrée (et non seulement aux patients avec geste chirurgical coronaire ou valvulaire concomitant) s'appuie sur une évolution des recommandations de l'industriel sur la préparation de la bioprothèse et son dimensionnement. Avant fin 2017, les bioprothèses de la gamme PERCEVAL étaient implantées en les surdimensionnant. Selon le demandeur, le surdimensionnement pouvait être un facteur d'implantation de stimulateur cardiaque permanent et de gradients élevés. A partir de fin 2017, une campagne d'information et des supports de formation ont été développés pour réaliser le bon dimensionnement de la prothèse et éviter le surdimensionnement et les complications en découlant.

Pour appuyer cet argumentaire, de nouvelles études spécifiques aux bioprothèses faisant l'objet de la demande réalisées dans les conditions réelles d'utilisation sont fournies :

- Une méta-analyse, Jolliffe *et al.* 2023⁴, visant à décrire les résultats obtenus jusqu'à 5 ans de suivi avec les bioprothèses de la gamme PERCEVAL. Cette publication a été retenue et est reprise ci-dessous.
- Une étude observationnelle, prospective, multicentrique, Concistré *et al.* 2023⁵, visant à décrire les données cliniques et hémodynamiques du registre SURE-AVR chez 1 652 patients ayant eu un remplacement valvulaire aortique avec une bioprothèse de la gamme PERCEVAL. Cette publication a été retenue et est reprise ci-dessous.
- Deux réalisées à Louvain sur la période d'inclusion 2007 – 2019 portant sur plus de 780 patients (doublonnage des patients) ont été fournies : Szeceł *et al.* 2022⁶, Lamberigts *et al.* 2022⁷. Seule l'étude permettant de mettre en parallèle les résultats cliniques des différentes stratégies de dimensionnement des bioprothèses a été retenue⁶, la seconde étant incluse dans la méta-analyse retenue par ailleurs.
- Une publication de Zubarevich *et al.* 2023⁸ portant sur une étude monocentrique, avec collecte rétrospective des données. Cette étude rapporte des données en vie réelle portant sur 200

³ Avis de la Commission du 11/07/2023 relatif à PERCEVAL PLUS, bioprothèse valvulaire aortique chirurgicale sans suture. HAS ; 2023. <http://www.has-sante.fr> [consulté le 05/03/2024]

⁴ Jolliffe J, Moten S, Tripathy A, Skillington P, Tatoulis J, Muneretto C, *et al.* Perceval valve intermediate outcomes: a systematic review and meta-analysis at 5-year follow-up. *J Cardiothorac Surg.* 2023;18(1):129. doi: 10.1186/s13019-023-02273-7.

⁵ Concistré G, Baghai M, Santarpino G, Royse A, Scherner M, Troise G, *et al.* Clinical and hemodynamic outcomes of the Perceval sutureless aortic valve from a real-world registry. *Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg.* 2023;36(6):ivas103. doi : 10.1093/icvts/ivad103.

⁶ Szeceł D, Lamberigts M, Rega F, Verbrugghe P, Dubois C, Meuris B. Avoiding oversizing in sutureless valves leads to lower transvalvular gradients and less permanent pacemaker implants postoperatively. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2022;32(2):ivac157. doi: 10.1093/icvts/ivac157.

⁷ Lamberigts M, Szeceł D, Rega F, Verbrugghe P, Dubois C, Meuris B. Sutureless aortic valves in isolated and combined procedures: thirteen years of experience in 784 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2022 :S0022-5223(22)01044-3. doi : 10.1016/j.jtcvs.2022.09.053.

⁸ Zubarevich A, Amanov L, Rad A, Beltsios A, Szczechowicz M, Osswald A, *et al.* Single-center real-world experience with sutureless aortic valve prosthesis in isolated and combined procedures. *J Clin Med.* 2023;12(12):4163. doi: 10.3390/jcm12124163.

patients. Disposant d'études de meilleur niveau de preuve portant sur de plus grandes cohortes, cette étude n'a pas été retenue.

Jolliffe *et al.* 2023⁴ – Méta-analyse

L'objectif de cette méta-analyse était d'évaluer les résultats cliniques à moyen terme des bioprothèses de la gamme PERCEVAL. Par conséquent, une revue systématique de la littérature a été réalisée en consultant les bases PUBMED, SCOPUS, COCHRANE DATABASE, EMBASE et OVID MEDLINE. Ont été recherchées, jusqu'à juin 2022, les études contrôlées randomisées et les études observationnelles avec une description des résultats à 5 ans de suivi chez les patients ayant reçu une bioprothèse de la gamme PERCEVAL en chirurgie isolée ou combinée. Une recherche de la littérature grise a été réalisée et aucune restriction de langue n'a été appliquée. La sélection des articles a été réalisée par deux investigateurs et leur qualité méthodologique a été évaluée en utilisant les outils GRADE et ROBINS-I. En cas de désaccord, un troisième investigateur pouvait être impliqué. Les analyses ont été réalisées à l'aide d'un modèle à effet aléatoire.

Cette méta-analyse a permis de retenir 7 études observationnelles (dont 4 avec collecte rétrospective des données) portant sur un total de 3 196 patients. Toutes ces études ont été évaluées comme étant à risque de biais modéré à sévère.

Les résultats à court-terme (< 30 jours) puis à moyen terme (≥ 30 jours) sont les suivants :

Court terme	Moyenne pondérée + IC _{95%}	I ² (%)
Mortalité	2,5% [1,8 ; 3,3]	47,6%
Accident vasculaire cérébral	2,1% [1,7 ; 2,7]	0
Fuite paravalvulaire	0,9% [0,55 ; 1,3]	26,4%
Fuite paravalvulaire sévère	0,7% [0,3 ; 1,2]	58,5%
Explantation	0,6% [0,097 ; 1,5]	81%
Explantation liée à une fuite paravalvulaire	0,5% [0,09 ; 1,3]	79,3%
Nouveau stimulateur cardiaque	6,8% [5,2 ; 8,6]	69,5%

Moyen terme	Moyenne pondérée + IC _{95%}	I ² (%)
Mortalité	11,2% [4,1 ; 21,3]	97,7%
Détérioration structurelle de la valve	1,5% [0,7 ; 2,6]	68,1%
Fuite paravalvulaire	3,6% [2,2 ; 5,4]	79,3%
Fuite paravalvulaire sévère	1,6% [0,7 ; 2,7]	68,2%
Explantation / valve in valve	2,3% [1,3 ; 3,4]	69,2%
Explantation liée à une fuite paravalvulaire	0,6% [0,1 ; 1,5]	81,4%
Explantation liée à une détérioration structurelle de la valve	0,4% [0,05 ; 1,2]	79,2%
Explantation liée à une endocardite	1,1% [0,72 ; 1,5]	0
Nouveau stimulateur cardiaque	7,9% [5,6 ; 10,5]	73,7%
Accident vasculaire cérébral	4,4% [3,2 ; 6]	58,1%
Endocardite infectieuse	1,6% [0,72 ; 2,9]	79%

Aucun funnel plot n'est disponible au motif que le nombre d'études incluses dans l'analyse était faible (< 10).

Il s'agit d'une méta-analyse de faible niveau de preuve ayant inclus des études observationnelles dont la quasi-totalité des résultats sont grevés d'une forte hétérogénéité. Il s'agissait de compiler tous les résultats obtenus avec les bioprothèses de la gamme PERCEVAL et les résultats rapportés ne permettent pas d'évaluer l'évolution des pratiques sur le dimensionnement de la bioprothèse et son impact clinique notamment en ce qui concerne le taux d'implantation de stimulateur cardiaque ou les gradients transvalvulaires.

Autres études retenues

Etude - Objectif	Méthode – Principaux critères d’inclusion	Principales caractéristiques des patients à l’inclusion	Principaux résultats	Commentaires																																							
Concistré et al. 2023⁵ Registre SURE-AVR (NCT02679404) Rapporter les données cliniques et hémodynamiques en vie réelle des bioprothèses commercialisées par CORCYM. Extraction des résultats pour les patients ayant reçu les bioprothèses de la gamme PERCEVAL.	Etude prospective, observationnelle, multicentrique (73 institutions), internationale (Europe, USA, Canada et Australie) Patients consécutifs. Pas de critères d’inclusion ou de non-inclusion en dehors de ceux écrits dans la notice d’utilisation. Période d’inclusion : mars 2011 – juin 2021.	1652 patients inclus dans 55 centres. Age : 75,3 ans ± 7 Femmes : 53,9% NYHA II – III : 82,4% EuroSCORE II : 4,1% ± 6,3	Données procédurales : Sternotomie / mini-sternotomie / mini-thoracotomie / Données manquantes : 54,4% / 25,4% / 19,6% / 0,5% Approche mini-invasive dans les procédures isolées : 67,8% Procédures concomitantes : 35,9% Succès d’implantation : 98,5% Durée du clampage moyenne : 61 min ± 29,9 Durée de la CEC moyenne : 90,3 min ± 42,2 Durée du clampage moyenne (proc. isolée) : 51,9 min ± 20 Durée de la CEC moyenne (proc. isolée) : 79,7 min ± 30,4 Durée de séjour médiane : 9 j [7 ; 13] Suivi : <table><tr><th></th><th>≤ 30 jours (% chez les 1652 pts)</th><th>> 30 jours (% chez 28,48,1 pts-années) + IC_{95%}</th></tr><tr><td>Décès</td><td>0,8%</td><td>4,5% [3,7 ; 5,3]</td></tr><tr><td>Décès cardiovasculaires</td><td>0,3%</td><td>1,9% [1,5 ; 2,5]</td></tr><tr><td>Réintervention liée à la valve</td><td>0,7%</td><td>0,8% [0,5 ; 1,2]</td></tr><tr><td>Détérioration structurelle de la valve</td><td>0</td><td>0,2% [0,1 ; 0,4]</td></tr><tr><td>Accident ischémique transitoire</td><td>0,4%</td><td>0,5% [0,3 ; 0,8]</td></tr><tr><td>AVC invalidant</td><td>0,4%</td><td>0,2% [0,1 ; 0,5]</td></tr><tr><td>AVC non-invalidant</td><td>0,7%</td><td>0,4% [0,2 ; 0,7]</td></tr><tr><td>Thromboembolie</td><td>0,1%</td><td>0,1% [0,0 ; 0,3]</td></tr><tr><td>Saignements</td><td>1,3%</td><td>0,6% [0,4 ; 0,9]</td></tr><tr><td>Fuite (intra- / para-) valvulaire ≥ 2</td><td>0,2% / 0,1%</td><td>0,5% [0,3 ; 0,8] 0</td></tr><tr><td>Endocardite</td><td>0</td><td>0,5% [0,3 ; 0,8]</td></tr><tr><td>Nouveau stimulateur cardiaque</td><td>5,7%</td><td>1,7% [1,3 ; 2,2]</td></tr></table>		≤ 30 jours (% chez les 1652 pts)	> 30 jours (% chez 28,48,1 pts-années) + IC _{95%}	Décès	0,8%	4,5% [3,7 ; 5,3]	Décès cardiovasculaires	0,3%	1,9% [1,5 ; 2,5]	Réintervention liée à la valve	0,7%	0,8% [0,5 ; 1,2]	Détérioration structurelle de la valve	0	0,2% [0,1 ; 0,4]	Accident ischémique transitoire	0,4%	0,5% [0,3 ; 0,8]	AVC invalidant	0,4%	0,2% [0,1 ; 0,5]	AVC non-invalidant	0,7%	0,4% [0,2 ; 0,7]	Thromboembolie	0,1%	0,1% [0,0 ; 0,3]	Saignements	1,3%	0,6% [0,4 ; 0,9]	Fuite (intra- / para-) valvulaire ≥ 2	0,2% / 0,1%	0,5% [0,3 ; 0,8] 0	Endocardite	0	0,5% [0,3 ; 0,8]	Nouveau stimulateur cardiaque	5,7%	1,7% [1,3 ; 2,2]	Données échocardiographiques non rapportées compte tenu du nombre important de données manquantes. Etude observationnelle sans bras comparateur. Registre portant sur un nombre élevé de patients et un grand nombre de centres. Etude ne permettant pas d’évaluer le changement des pratiques en ce qui concerne le dimensionnement de la bioprothèse sur les résultats cliniques.
	≤ 30 jours (% chez les 1652 pts)	> 30 jours (% chez 28,48,1 pts-années) + IC _{95%}																																									
Décès	0,8%	4,5% [3,7 ; 5,3]																																									
Décès cardiovasculaires	0,3%	1,9% [1,5 ; 2,5]																																									
Réintervention liée à la valve	0,7%	0,8% [0,5 ; 1,2]																																									
Détérioration structurelle de la valve	0	0,2% [0,1 ; 0,4]																																									
Accident ischémique transitoire	0,4%	0,5% [0,3 ; 0,8]																																									
AVC invalidant	0,4%	0,2% [0,1 ; 0,5]																																									
AVC non-invalidant	0,7%	0,4% [0,2 ; 0,7]																																									
Thromboembolie	0,1%	0,1% [0,0 ; 0,3]																																									
Saignements	1,3%	0,6% [0,4 ; 0,9]																																									
Fuite (intra- / para-) valvulaire ≥ 2	0,2% / 0,1%	0,5% [0,3 ; 0,8] 0																																									
Endocardite	0	0,5% [0,3 ; 0,8]																																									
Nouveau stimulateur cardiaque	5,7%	1,7% [1,3 ; 2,2]																																									

Etude - Objectif	Méthode – Principaux critères d'inclusion	Principales caractéristiques des patients à l'inclusion	Principaux résultats			Commentaires																																																																													
Szcel et al. 2023⁶ Evaluer l'impact du changement du dimensionnement des bioprothèses PERCEVAL S sur les résultats hémodynamiques et le taux d'implantation de nouveaux stimulateurs cardiaques.	Etude monocentrique (Louvain, Belgique), comparative, avec collecte rétrospective des données. Deux groupes étudiés : le groupe ANCIEN avec l'ancienne technique de dimensionnement (avant octobre 2017) et le groupe NOUVEAU avec la nouvelle méthode de dimensionnement (à partir d'octobre 2017). Période d'inclusion : 2007 – 2019 (tous les patients implantés dans le centre avec une bioprothèse PERCEVAL S).	348 patients dans le groupe ANCIEN 438 dans le groupe NOUVEAU				Etude de faible niveau de preuve rapportant l'expérience d'un seul centre avec une simple mise en parallèle de résultats sans appariement des patients. Absence d'analyse des résultats au regard de la courbe d'apprentissage. Prendre en compte le taux de stimulateurs cardiaques préexistants de 3,9% dans le groupe ANCIEN et 6,4% dans le groupe NOUVEAU.																																																																													
		<table><tr><th></th><th>ANCIEN</th><th>NOUVEAU</th></tr><tr><td>Age (ans)</td><td>78,79 ± 5,11</td><td>78,2 ± 6,57</td></tr><tr><td>♀</td><td>56,6%</td><td>45,4%</td></tr><tr><td>Euro-SCORE II</td><td>6,40% ± 6,6</td><td>6,19% ± 6,96</td></tr><tr><td>Stim. cardiaque préexistant</td><td>3,9%</td><td>6,4%</td></tr></table>		ANCIEN	NOUVEAU		Age (ans)	78,79 ± 5,11	78,2 ± 6,57	♀	56,6%	45,4%	Euro-SCORE II	6,40% ± 6,6	6,19% ± 6,96	Stim. cardiaque préexistant	3,9%	6,4%	<table><tr><th>Données procédurales</th><th>ANCIEN (n=348)</th><th>NOUVEAU (n=438)</th></tr><tr><td>Procédure isolée</td><td>45,7%</td><td>43,1%</td></tr><tr><td>Procédure combinée</td><td>54,3%</td><td>56,9%</td></tr><tr><td>Sternotomie</td><td>71%</td><td>66,5%</td></tr><tr><td>Approche mini-invasive</td><td>29%</td><td>33,5%</td></tr><tr><td>Conversion à la sternotomie</td><td>0</td><td>0,3%</td></tr><tr><td>Durée de CEC (min)</td><td>94,94 ± 42,43</td><td>90,84 ± 47,04</td></tr><tr><td>Durée de clampage (min)</td><td>61,73 ± 31,66</td><td>60,63 ± 35,5</td></tr><tr><td>Taille : S / M / L / XL</td><td>5,9% / 35,2% / 36,8% / 22,1%</td><td>10,7% / 32,7% / 37,6% / 19,2%</td></tr></table>	Données procédurales	ANCIEN (n=348)	NOUVEAU (n=438)	Procédure isolée	45,7%	43,1%	Procédure combinée	54,3%	56,9%	Sternotomie	71%	66,5%	Approche mini-invasive	29%	33,5%	Conversion à la sternotomie	0	0,3%	Durée de CEC (min)	94,94 ± 42,43	90,84 ± 47,04	Durée de clampage (min)	61,73 ± 31,66	60,63 ± 35,5	Taille : S / M / L / XL	5,9% / 35,2% / 36,8% / 22,1%	10,7% / 32,7% / 37,6% / 19,2%	<table><tr><th>Données à court terme</th><th>ANCIEN (n=348)</th><th>NOUVEAU (n=438)</th></tr><tr><td>Mortalité à J30</td><td>3,9%</td><td>2,9%</td></tr><tr><td>Mortalité hospitalière</td><td>3,7%</td><td>2,9%</td></tr><tr><td>Saignements nécessitant une réintervention</td><td>3%</td><td>2%</td></tr><tr><td>Tamponnade</td><td>0,5%</td><td>1,7%</td></tr><tr><td>AVC</td><td>1,8%</td><td>1,7%</td></tr><tr><td>Dialyse</td><td>1,4%</td><td>0,6%</td></tr><tr><td>Nouveau stimulateur cardiaque</td><td>11%</td><td>6,1%</td></tr><tr><td>Fuite centrale ≥ 1</td><td>18%</td><td>7,9%</td></tr><tr><td>Pic de gradient (mmHg)</td><td>28,4 ± 10,3</td><td>24,4 ± 9,2</td></tr><tr><td>Gradient moyen (mmHg)</td><td>15,5 ± 6</td><td>13,6 ± 5,3</td></tr><tr><td>Surface valvulaire indexée (cm²/m²)</td><td>0,85 ± 0,27</td><td>0,93 ± 0,3</td></tr><tr><td>Mismatch patient-prothèse</td><td>57,6%</td><td>42,8%</td></tr></table>	Données à court terme	ANCIEN (n=348)	NOUVEAU (n=438)	Mortalité à J30	3,9%	2,9%	Mortalité hospitalière	3,7%	2,9%	Saignements nécessitant une réintervention	3%	2%	Tamponnade	0,5%	1,7%	AVC	1,8%	1,7%	Dialyse	1,4%	0,6%	Nouveau stimulateur cardiaque	11%	6,1%	Fuite centrale ≥ 1	18%	7,9%	Pic de gradient (mmHg)	28,4 ± 10,3	24,4 ± 9,2	Gradient moyen (mmHg)	15,5 ± 6	13,6 ± 5,3	Surface valvulaire indexée (cm²/m²)	0,85 ± 0,27	0,93 ± 0,3
	ANCIEN	NOUVEAU																																																																																	
Age (ans)	78,79 ± 5,11	78,2 ± 6,57																																																																																	
♀	56,6%	45,4%																																																																																	
Euro-SCORE II	6,40% ± 6,6	6,19% ± 6,96																																																																																	
Stim. cardiaque préexistant	3,9%	6,4%																																																																																	
Données procédurales	ANCIEN (n=348)	NOUVEAU (n=438)																																																																																	
Procédure isolée	45,7%	43,1%																																																																																	
Procédure combinée	54,3%	56,9%																																																																																	
Sternotomie	71%	66,5%																																																																																	
Approche mini-invasive	29%	33,5%																																																																																	
Conversion à la sternotomie	0	0,3%																																																																																	
Durée de CEC (min)	94,94 ± 42,43	90,84 ± 47,04																																																																																	
Durée de clampage (min)	61,73 ± 31,66	60,63 ± 35,5																																																																																	
Taille : S / M / L / XL	5,9% / 35,2% / 36,8% / 22,1%	10,7% / 32,7% / 37,6% / 19,2%																																																																																	
Données à court terme	ANCIEN (n=348)	NOUVEAU (n=438)																																																																																	
Mortalité à J30	3,9%	2,9%																																																																																	
Mortalité hospitalière	3,7%	2,9%																																																																																	
Saignements nécessitant une réintervention	3%	2%																																																																																	
Tamponnade	0,5%	1,7%																																																																																	
AVC	1,8%	1,7%																																																																																	
Dialyse	1,4%	0,6%																																																																																	
Nouveau stimulateur cardiaque	11%	6,1%																																																																																	
Fuite centrale ≥ 1	18%	7,9%																																																																																	
Pic de gradient (mmHg)	28,4 ± 10,3	24,4 ± 9,2																																																																																	
Gradient moyen (mmHg)	15,5 ± 6	13,6 ± 5,3																																																																																	
Surface valvulaire indexée (cm²/m²)	0,85 ± 0,27	0,93 ± 0,3																																																																																	
Mismatch patient-prothèse	57,6%	42,8%																																																																																	

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

Le registre post-commercialisation MANTRA évaluant les bioprothèses aortiques, mitrales et tricuspides du demandeur avec des résultats individualisables pour les bioprothèses de la gamme PERCEVAL en position aortique (protocole publié⁹ et rapport d'étude intermédiaire fournis). Les résultats jusqu'à 30 jours sont disponibles pour 301 patients. Cette publication a été retenue et est reprise ci-dessous.

⁹ Meuris B, Günaydin S, Lancellotti P, Badano L, Aldea G, Herrenknecht R, *et al.* The MANTRA study: a new umbrella concept prospectively applied to assess implantable medical devices for heart valve procedures. J Cardiothorac Surg. 2023;18(1):110. doi:10.1186/s13019-023-02270-w.

Etude - Objectif	Méthode – Principaux critères d'inclusion	Principales caractéristiques des patients à l'inclusion	Principaux résultats	Commentaires
Registre post-commercialisation MANTRA (protocole publié⁹ et rapport d'étude intermédiaire fournis) (NCT05002543) Documenter la performance et la sécurité des produits du portfolio CORCYM (bioprothèses et accessoire en position aortique, mitrale et tricuspide) en vie réelle. Focus sur les bioprothèses PERCEVAL PLUS.	Etude post-commercialisation, prospective, multicentrique, internationale. Suivi prévisionnel de 10 ans. Objectif : inclusion de 2 150 patients dans 130 sites au travers le monde sur une période de 4 ans (1 650 patients dans le bras valve aortique). Suivi prévisionnel : sortie de l'hôpital, J30 puis une fois par an pendant 10 ans. Pas de critères d'inclusion ou de non-inclusion en dehors de ceux écrits dans la notice d'utilisation. Documentation des critères de jugement selon les définitions harmonisées du VARC-3. Période d'inclusion : décembre 2021 – juin 2023.	301 patients inclus et implantés avec une valve PERCEVAL PLUS dans 28 centres. 5 (1,7%) sorties d'étude avant 30 jours et 7 (2,3%) sorties d'étude avant 12 mois. Nombre de patients avec suivi complet à 30 jours : 272. Nombre de patients avec suivi complet à 12 mois : 38. Age : 71,9 ans $\pm$ 6,3 Femmes : 52,2% Stimulateur cardiaque ou défibrillateur cardiaque préexistant : 3,3% NYHA I / II / III / IV : 10,7% / 50,2% / 36,4% / 2,7% EuroSCORE II : 2,9% $\pm$ 3,8 STS : 2,5% $\pm$ 2 Gradient moyen : 46,77 mmHg $\pm$ 17,17 Pic du gradient : 77,41 mmHg $\pm$ 28,01 Surface valvulaire effective : 0,766 cm² Score KCCQ (n=296) : 58,4 $\pm$ 23,8	Données procédurales : Sternotomie / approche mini-invasive : 53,8% / 46,2% (dont 49,6% de mini-sternotomie et 50,4% de mini-thoracotomie) 2,7% d'insuffisance aortique pure. Procédure isolée : 59,4% Durée du clampage moyenne : 60,5 min $\pm$ 29 Durée de la CEC moyenne : 93,4 min $\pm$ 45,2 Durée du clampage moyenne (proc. isolée) : 50,9 min $\pm$ 18,4 Durée de la CEC moyenne (proc. isolée) : 79,1 min $\pm$ 31,6 Durée de séjour médiane : 10 j [8 ; 15] Données à court terme : 3 événements indésirables graves ayant entraîné un décès (1 choc cardiogénique, 1 sepsis, 1 hémorragie sous-arachnoïdienne). Mortalité précoce (non liée au dispositif) : 1% Avant 30 jours : 111 événements indésirables graves chez 73 patients. A 30 jours : AVC : 1,7% Insuffisance rénale aiguë : 2,3% Taux d'implantation de stimulateurs cardiaques : 3,7%. NYHA I / II / III / IV : 50,8% / 44,6% / 4,7% / 0 Gradient moyen : 10,39 mmHg $\pm$ 4,34 Pic du gradient : 18,89 mmHg $\pm$ 7,08 Surface valvulaire effective : 1,697 cm² Score KCCQ (n=247) : 71,7 $\pm$ 22,4	Etude de grande ampleur en cours de réalisation. Résultats à 12 mois non rapportés compte tenu du faible nombre de patients suivis. Etude réalisée postérieurement aux nouvelles recommandations de dimensionnement.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

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

Matéiovigilance

Les données issues de la matéiovigilance transmises par le demandeur concernent la période de 2019 au 22 août 2023 :

- France : taux d'incidence de 0,38%. Les principales occurrences recensées concernent des difficultés de glissement de la gaine du support (n=2).
- Europe (hors France) : taux d'incidence de 0,28%. Les principales occurrences recensées concernent des implantations de stimulateur cardiaque (n=14).
- Monde (hors Europe) : taux d'incidence de 0,68%. Les principales occurrences recensées concernent des implantations de stimulateurs cardiaques (n=5).

4.1.1.5 Bilan des données

Les données fournies reflètent les résultats cliniques des bioprothèses de la gamme PERCEVAL en situation réelle d'utilisation. Les résultats sont issus d'études de faible qualité méthodologique et ils ne permettent pas de comparer la gamme PERCEVAL avec la nouvelle technique de dimensionnement par rapport aux bioprothèses chirurgicales conventionnelles sur le taux d'implantation de stimulateurs cardiaques. De même, aucune donnée de bonne qualité ne permet d'apprécier l'apport de la nouvelle technique de dimensionnement par rapport à l'ancienne. Par ailleurs, l'événement de matéiovigilance le plus récurrent concerne l'implantation de stimulateur cardiaque alors même que la période concernée est postérieure à l'introduction de la nouvelle procédure de dimensionnement.

Cependant, il convient de rappeler que les TAVIs font également partie de la stratégie de prise en charge de la sténose aortique (geste isolé ou non) et qu'aucune étude ne permet à ce jour de comparer les bioprothèses « sans suture » et les TAVIs. Cependant, il est reconnu que le TAVI est grevé d'un taux d'implantation de stimulateur cardiaque plus important que la chirurgie conventionnelle (> 10% dans les premières 72h post-intervention + > 5% au-delà de 72h en 2021 selon le dernier rapport HAS sur les TAVIs et l'analyse des données en vie réelle du registre France 2¹⁰).

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement de la sténose aortique consiste à remplacer la valve défaillante. Lorsqu'il est jugé indispensable, la technique de référence fait appel au remplacement valvulaire aortique chirurgical. Pour les patients avec sténose aortique sévère, les dernières recommandations européennes de 2021¹¹ mettent toujours en avant la nécessité de poser l'indication lors d'une réunion multidisciplinaire tout en

¹⁰ Haute Autorité de Santé. Critères d'éligibilité des centres implantant des TAVIs. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2023. [lien](#), consulté le 07/03/2023]

¹¹ Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, *et al.* 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur J Cardiothorac Surg. 2021;60(4):727-800.

prenant en compte les préférences du patient. L'évolution des recommandations dans les arbres décisionnels repose dorénavant plus sur un critère d'âge avec un seuil fixé à 75 ans :

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

Les recommandations de bonne pratique en vigueur n'abordent pas spécifiquement la place des valves « sans suture » ou avec un nombre minimal de suture dans la stratégie de prise en charge de la sténose aortique.

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

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

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

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission estime que la bioprothèse valvulaire aortique PERCEVAL PLUS a un intérêt thérapeutique dans le traitement de la sténose aortique.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

Les patients atteints de sténose aortique peuvent rester asymptomatiques pendant une longue période. L'évolution de la pathologie est variable en fonction des individus : âge, lésions associées, fonction ventriculaire gauche, comorbidités... À l'apparition des symptômes fonctionnels, le pronostic devient sévère à court ou moyen terme avec une survie moyenne de 15 à 50 % à 5 ans.

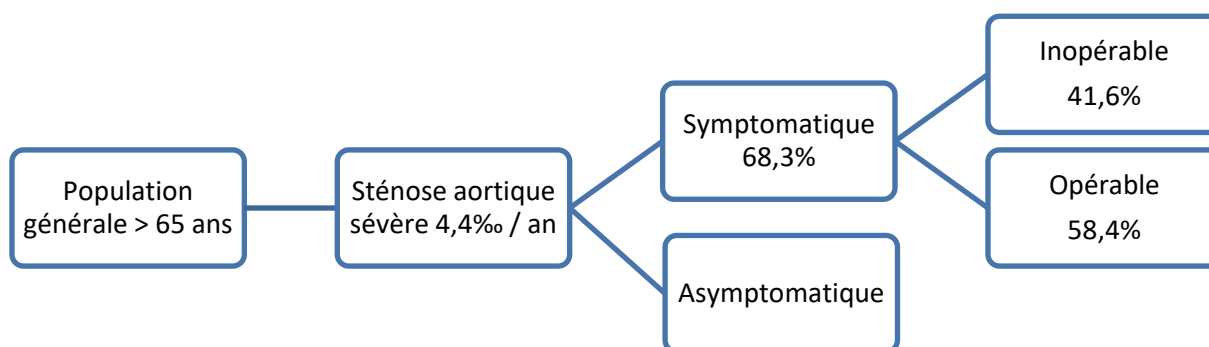
Les valvulopathies aortiques sont à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie. Elles engagent le pronostic vital des patients.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

Le profil étiologique de la sténose valvulaire aortique s'est modifié au cours des dernières années. Les atteintes dégénératives sont actuellement les plus fréquentes alors que l'origine rhumatismale est en déclin. Le diagnostic de cette pathologie a souvent lieu au cours de la sixième décennie. Une enquête

épidémiologique réalisée sur la population américaine met en évidence une augmentation de la prévalence de la sténose aortique avec l'âge avec des taux compris entre 1,3 et 1,4% pour la classe d'âge 64-74 ans et des taux compris entre 2,8 et 4,6% pour les patients de plus de 75 ans¹².

La dernière étude disponible sur la prévalence de la sténose aortique a permis l'élaboration d'un modèle permettant d'évaluer le nombre de patients potentiellement éligibles au remplacement valvulaire aortique par voie transcutanée¹³. Cette étude s'est basée sur une revue systématique de la littérature associée à la réalisation d'une méta-analyse. Au total, le modèle proposé est résumé dans le schéma suivant :



4.2.3 Impact

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

En pratique, le choix entre une prothèse mécanique et une bioprothèse se fait au regard des risques hémorragique et thromboembolique inhérents à la pose d'une prothèse mécanique comparés au risque de détérioration structurelle de la bioprothèse. L'avis des patients et les préférences des opérateurs sont également pris en considération¹⁴.

La bioprothèse valvulaire aortique PERCEVAL PLUS répond à un besoin déjà couvert.

¹² 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.

¹³ Durko AP, Osnabrugge RL, Van Mieghem NM, Milojevic M, Mylotte D, Nkomo VT, *et al.* Annual number of candidates for transcatheter aortic valve implantation per country: current estimates and future projections. *Eur Heart J.* 2018;39(28):2635-2642.

¹⁴ Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes M, Baron-Esquivas G, Baumgartner H, *et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the joint task force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2012;33:2451-96.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la gravité des pathologies concernées dans la population française et de l'amélioration clinique apportée par PERCEVAL PLUS, cette bioprothèse valvulaire aortique 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 la modification des conditions d'inscription de PERCEVAL PLUS sur la liste des produits de santé financés au titre des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L.165-11 et R. 165-49 du code de la sécurité sociale.

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

Remplacement de la valve aortique en cas de sténose ou obstruction de la valve aortique.
L'insuffisance aortique pure constitue une 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

Pour l'activité de soins de chirurgie cardiaque mentionnée au 10° de l'article R. 6122-25 du code de la santé publique (CSP), les conditions d'implantation et les conditions techniques de fonctionnement sont précisées respectivement aux articles R. 6123-69 à R. 6123-74 et aux articles D. 6124-121 à D. 6124-130 du CSP. Ces conditions ont été révisées dans le cadre de la réforme des autorisations d'activités de soins via les décrets suivants :

- Décret n° 2022-1765 du 29 décembre 2022 relatif aux conditions d'implantation des activités de soins de chirurgie, de chirurgie cardiaque et de neurochirurgie¹⁵ ;
- Décret n° 2022-1766 du 29 décembre 2022 relatif aux conditions techniques de fonctionnement des activités de soins de chirurgie, de chirurgie cardiaque et de neurochirurgie¹⁶.

IRM compatibilité

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

- Champ magnétique statique ≤ 3 T ;
- Gradient spatial maximal de champ maximum de 9 100 G/cm (ou 91 T/m) ;

¹⁵ Décret n° 2022-1765 du 29 décembre 2022 relatif aux conditions d'implantation des activités de soins de chirurgie, de chirurgie cardiaque et de neurochirurgie [\[lien\]](#) (consulté le 23/04/2024)

¹⁶ Décret n° 2022-1766 du 29 décembre 2022 relatif aux conditions techniques de fonctionnement des activités de soins de chirurgie, de chirurgie cardiaque et de neurochirurgie [\[lien\]](#) (consulté le 23/04/2024)

- Utilisation d'une bobine RF corps entier émettrice polarisée circulairement (CP) avec n'importe quelle combinaison de bobines RF réceptrices seulement ;
- Taux d'absorption spécifique (SAR) moyen pour le corps entier indiqué par le système IRM de 2 W/kg (mode de fonctionnement normal) ou moins.

Dans ces conditions, la prothèse PERCEVAL PLUS est censée produire une élévation maximum de la température de moins de 1,6°C après 15 minutes continues d'examen d'IRM à 1,5 T, et de moins de 1,5°C après 15 minutes continues d'IRM à 3 T.

Des tests non cliniques indiquent que l'artéfact provoqué par le dispositif dépasse d'environ 10 mm du système de la prothèse PERCEVAL PLUS lorsque le cliché est pris dans le cadre d'une séquence en écho de gradient avec un appareil IRM de 3,0 T.

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

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

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, en sus de l'actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations, la demande de renouvellement devra apporter les résultats définitifs de l'étude PERSIST-AVR. Les résultats intermédiaires issus d'un registre devront également être fournis afin d'évaluer la durabilité du dispositif (thrombose de la valve, endocardite, dysfonction non structurale de la valve, dysfonction structurale de la valve modérée à sévère, échec de la valve prothétique selon les définitions standardisées du consensus EAPCI-ESCEACTS en vigueur) à long terme (5 ans puis 10 ans et 15 ans).

7. Durée d'inscription proposée

Assujettie à la date de fin de prise en charge de PERCEVAL PLUS (02/06/2025).

8. Population cible

En reprenant le modèle de Durko *et al.*¹³ et en se basant sur les données de l'INSEE de 2024 (68,4 millions d'habitants en France avec 21,5% âgés d'au moins 65 ans), le nombre de nouveaux patients ayant une sténose aortique sévère symptomatique éligibles à la chirurgie serait de l'ordre de 24 500.

Les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) permettent d'apprécier la population rejointe de patients ayant bénéficié de la pose d'une bioprothèse avec armature sur la période 2018-2022 :

¹⁷ Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDiMTS. HAS. 2023. [\[lien\]](#)

Code	Libellé	2018	2019	2020	2021	2022
DBKA006	Remplacement de la valve aortique par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC.	5 737	4 891	3 598	3 261	3 278
DBKA009	Remplacement de la valve aortique et de la valve atrioventriculaire gauche par prothèse mécanique ou par bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC.	569	580	438	421	369
DBKA011	Remplacement de la valve aortique par prothèse en position non anatomique, par thoracotomie avec CEC.	2 559	2 903	2 811	2 657	2 997
DBMA001	Reconstruction de la voie aortique par élargissement antérodroit de l'anneau avec remplacement de la valve, par thoracotomie avec CEC.	75	92	71	86	105
DBMA009	Reconstruction de l'anneau aortique avec remplacement de la valve par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC.	3 145	3 145	2 687	2 623	2 619
DBMA015	Reconstruction de la voie aortique par élargissement antérogauche de l'anneau et ouverture de l'infundibulum pulmonaire, avec remplacement de la valve, par thoracotomie avec CEC.	32	21	17	20	30
DGKA011	Remplacement de l'aorte thoracique ascendante avec remplacement de la valve aortique, sans réimplantation des artères coronaires, par thoracotomie avec CEC.	751	702	647	629	705
DGKA015	Remplacement de l'aorte thoracique ascendante avec remplacement de la valve aortique, avec réimplantation des artères coronaires, par thoracotomie avec CEC.	1 399	1 375	1 304	1 266	1 406
DGKA018	Remplacement de l'aorte thoracique ascendante et de l'aorte horizontale avec remplacement de la valve aortique, sans réimplantation des artères coronaires, par thoracotomie avec CEC.	67	74	99	103	108
DGKA014	Remplacement de l'aorte thoracique ascendante et de l'aorte horizontale avec remplacement de la valve aortique, avec réimplantation des artères coronaires, par thoracotomie avec CEC.	217	227	207	210	228
	Total	14 551	14 010	11 879	11 276	11 845

La population cible des patients avec sténose aortique sévère symptomatique éligibles à la chirurgie est de l'ordre de 25 800 patients par an.

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