

AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MÉDICAUXMITRIS RESILIA, modèle
11400M

Bioprothèse valvulaire mitrale avec armature

Inscription

Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs
médicaux et des technologies de santé le 12 mars 2024

Faisant suite à l'examen du 12 mars 2024, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 12 mars 2024.

Demandeur : EDWARDS LIFESCIENCES SAS (France)**Fabricant** : EDWARDS LIFESCIENCES LLC (Etats-Unis)Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur dans le [chapitre 1.2](#).

L'essentiel

Indications retenues	Remplacement de la valve mitrale en cas de : – Sténose ou obstruction de la valve mitrale ; – Insuffisance de la valve mitrale ; – Prolapsus de la valve mitrale.
Service attendu (SA)	Suffisant
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées

Deux études spécifiques aux générations antérieures de la valve ont été retenues :

- Une étude prospective, à simple bras, multicentrique, visant à décrire sur le long terme (8 ans) les résultats d'efficacité et de sécurité de la bioprothèse CEP MAGNA MITRAL EASE 7300TFX chez 156 patients ;
- une étude prospective, à simple bras, multicentrique, visant à évaluer la sécurité et l'efficacité du remplacement de la valve mitrale à l'aide de la bioprothèse CEP MAGNA EASE avec tissu RESILIA 11000M chez 82 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, la bioprothèse valvulaire mitrale MITRIS RESILIA, modèle 11400M, est IRM compatible sous conditions, décrites au chapitre 5.2.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Des données de morbi-mortalité spécifiques à la bioprothèse MITRIS RESILIA, modèle 11400M, à 5 ans de suivi, issues d'une étude prospective, multicentrique devront être fournies conformément aux recommandations du référentiel de la Commission relatif aux bioprothèses valvulaires du 26 janvier 2016. Les résultats les plus récents de l'étude MOMENTIS, en cours de réalisation, devront être fournis. Ces données seront également requises lors de la demande d'inscription de modèles de bioprothèses de générations ultérieures.
Population cible	Les données épidémiologiques disponibles ne sont pas suffisamment précises afin de pouvoir estimer les patients susceptibles de bénéficier d'un remplacement de la valve mitrale. A titre d'information, la population de patients traités pour remplacement de la valve mitrale est d'environ 3 500 par an.

Avis 1 définitif

Sommaire

1. Objet de la demande	4
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et références	4
1.3 Conditionnement	4
1.4 Revendications du demandeur	5
2. Historique du remboursement	5
3. Caractéristiques du produit	5
3.1 Marquage CE	5
3.2 Description	5
3.3 Fonctions assurées	6
3.4 Actes associés	6
4. Service attendu (SA)	6
4.1 Intérêt du produit	6
4.2 Intérêt de santé publique	12
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	14
5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)	14
5.1 Spécifications techniques minimales	14
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	14
6. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	15
7. Durée d'inscription proposée	15
8. Population cible	15

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – mars 2024

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

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

1.2 Modèles et références

Les références de MITRIS RESILIA, modèle 11400M, faisant l'objet de la demande concerne les 5 tailles suivantes : 25 mm, 27 mm, 29 mm, 31 mm et 33 mm. Les spécifications nominales (en mm) sont les suivantes :

	25 mm	27 mm	29 mm	31 mm	33 mm
IUD-ID	(01)0069010320 5534	(01)0069010320 5541	(01)0069010320 5558	(01)0069010320 5565	(01)0069010320 5572
Diamètre du stent (cadre) - mm	25	27	29	31	31
Diamètre extérieur des montants du stent (pointe) - mm	27	29	30	33	33
Diamètre de l'anneau du tissu - mm	27,5	29,5	31,5	33,5	33,5
Diamètre extérieur de l'anneau de suture - mm	36	38	40	42	44
Avant du profil efficace - mm	7	7,5	8	8,5	8,5
Arrière du profil efficace - mm	10	10,5	11	11,5	11,5
Hauteur totale du profil - mm	15	16	17	18	18
Surface de l'orifice géométrique – mm ²	424	499	580	653	653

Les accessoires fournis avec la bioprothèse sont les suivants :

- Un support de valve ;
- Une poignée modèle 1140M ;
- Deux calibreurs modèles 1173B et 1173R.

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile et apyrogène. La bioprothèse MITRIS RESILIA, modèle 11400M, est conditionnée dans un conditionnement à double plateau. Le conditionnement à double plateau se trouve dans un sachet en aluminium. Chaque bioprothèse est conservée dans un carton doté d'un indicateur de température visible au travers d'une fenêtre sur le pan latéral.

Les accessoires de la valve mitrale MITRIS RESILIA, modèle 11400M, sont réutilisables et emballés séparément, sauf pour le système de support de valve qui est monté directement sur la valve.

La poignée, modèle 1140M, est livrée non stérile.

Les calibreurs 1173B et 1173R sont livrés non stériles et rangés dans un plateau, modèle SET1173.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

« Remplacement de la valve mitrale en cas de :

- Sténose ou obstruction de la valve mitrale ;
- Insuffisance de la valve mitrale ;
- Prolapsus de la valve mitrale. »

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription de la bioprothèse MITRIS RESILIA, modèle 11400M.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

Classe III, notification par DEKRA Certification B.V. (n°0344), Pays-Bas.

3.2 Description

La valve mitrale MITRIS RESILIA, modèle 11400M, est une prothèse valvulaire fabriquée à partir de trois feuillets de péricarde bovin RESILIA montés sur une armature flexible en nitinol. Cette armature métallique est recouverte d'un tissu en polyester.

Une bande en chrome-cobalt fixée à une bande en polyester entoure la base de l'armature, destiné à assurer le support structurel.

L'armature en nitinol et la bande en alliage cobalt-chrome sont visibles par fluoroscopie.

L'anneau de suture est constitué de caoutchouc de silicone et recouvert d'un tissu de polytétrafluoroéthylène (PTFE) poreux. L'anneau de suture est dentelé et fixé à l'armature métallique.

La valve présente trois repères de suture en soie noire : un repère de commissure postéro-médiale (ligne noire unique), un repère de commissure antérolatérale (double ligne noire) et repère de segment antérieur (repère « A »).

Le tissu RESILIA a été traité par un processus d'anticalcification (blocage des groupements aldéhydes) et de préservation à base de glycérol. La bioprothèse est ensuite stérilisée à l'oxyde d'éthylène. La bioprothèse est conservée à sec et ne nécessite pas de rinçage avant l'implantation.

Un système de support est fixé directement à la valve. Ce support est équipé d'une molette pour replier temporairement les montants à 55 degrés vers l'intérieur lors de l'implantation.

La poignée, modèle 1140M, comporte une zone texturée et une tige flexible en nitinol.

Deux calibreurs peuvent être utilisés avec la valve MITRIS RESILIA modèle 11400M. Le calibreur modèle 1173B est utilisé pour calibrer l’anneau. Le calibreur modèle 1173R est utilisé pour évaluer l’ajustement de la valve mitrale dans l’anneau du patient.

3.3 Fonctions assurées

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

3.4 Actes associés

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 75), les actes associés à la pose d’une bioprothèse mitrale valvulaire sont référencés sous le chapitre « Actes thérapeutiques sur les valves cardiaques » :

DBKA002	Remplacement de la valve atrioventriculaire gauche par prothèse en position non anatomique, par thoracotomie avec circulation extracorporelle
DBKA009	Remplacement de la valve aortique et de la valve atrioventriculaire gauche par prothèse mécanique ou par bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec circulation extracorporelle
DBKA010	Remplacement de la valve atrioventriculaire gauche par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec circulation extracorporelle
DBMA013	Reconstruction de l’anneau atrioventriculaire gauche avec remplacement de la valve par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec circulation extracorporelle

4. Service attendu (SA)

4.1 Intérêt du produit

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

4.1.1.1 Données non spécifiques

Trois études portant sur des générations antérieures de la bioprothèse mitrale MITRIS RESILIA, modèle 11400M, ont été fournies.

La publication Romano M *et al.* (2023) porte sur une étude rétrospective bicentrique dont l’objectif était d’évaluer la durabilité des bioprothèses péricardiques bovines et le risque de réintervention en fonction de l’âge des patients. L’étude a porté sur les générations PERIMOUNT / PERIMOUNT THEON modèles 6900 et 6900PTFX, MAGNA MITRAL modèles 7000/7000TFX et MAGNA MITRAL EASE modèle 7300TFX. Cette étude portant sur de nombreuses générations de bioprothèses, sans individualisation des résultats pour la génération MAGNA MITRAL EASE modèle 7300TFX, l’extrapolation des résultats au bénéfice de la bioprothèse MITRIS RESILIA, modèle 11400M est limitée. En conséquence, cette étude n’a pas été retenue.

Une étude spécifique (2006-05) à la bioprothèse MAGNA MITRAL EASE 7300TFX (inscrite sur la liste positive intra-GHS) et une étude spécifique (COMMENCE) à la bioprothèse de modèle 11000M (version d'étude, non commercialement disponible) ont été fournies. Les modifications incrémentales entre ces deux générations et celle faisant l'objet de la demande sont reprises dans le tableau suivant. Les principales différences entre les trois générations de bioprothèses figurent en gras :

	CEP Magna Mitral Ease modèle 7300TFX	CEP Magna Mitral Ease avec tissu RESILIA modèle 11000M	MITRIS RESILIA modèle 11400M
Caractéristiques du design			
Type de tissu	Péricarde bovin	Péricarde bovin	Péricarde bovin
Feuillets	3 feuillets individuels	3 feuillets individuels	3 feuillets individuels
Base de l'armature	Bande en polyester d'une seule pièce et bande en alliage chrome-cobalt.	Bande en polyester d'une seule pièce et bande en alliage chrome-cobalt.	Bande en polyester d'une seule pièce et bande en alliage chrome-cobalt
Anneau de suture	Asymétrique	Asymétrique	Asymétrique
Traitement des tissus	THERMAFIX	RESILIA	RESILIA
Armature métallique	Alliage chrome-cobalt	Alliage chrome-cobalt	Nitinol
Implantation			
Support	Support Tricentrix	Support Tricentrix	Support à molette
Rinçage	2 x 1 min	Non nécessaire	Non nécessaire
Repères de suture	Repère de commissure postéro-médiale ; Repère antérolatéral ; Guide de suture autour de l'anneau de suture.	Repère de commissure postéro-médiale ; Repère antérolatéral ; Guide de suture autour de l'anneau de suture.	Repère de commissure postéro-médiale Repère antérolatéral Repère du segment antérieur (repère "A").
Poignées	Poignée 1173 (réutilisable) Poignée 1126 (usage unique)	Poignée 1173 (réutilisable) Poignée 1126 (usage unique)	Poignée 1140 M (réutilisable)
Stockage			
Conservation	Glutaraldéhyde	Stockage sec	Stockage sec
Conditionnement	Pot en plastique scellé	Sachet en aluminium	Sachet en aluminium

Les améliorations techniques incrémentales entre ces trois générations étant mineures, l'extrapolation des résultats des deux études retenues au bénéfice de MITRIS RESILIA, modèle 11400M est acceptable.

Les deux études retenues sont détaillées dans le tableau suivant :

Étude - Objectif	Méthode – Principaux critères d’inclusion	Principales caractéristiques des patients	Résultats	Commentaires																																																											
Etude 2006-05 Evaluer la sécurité et l’efficacité à long terme de la gamme CEP en position mitrale avec ou sans procédure concomitante. Extraction des résultats pour la génération 7300TFX.	Etude prospective, multicentrique (Etats-Unis, Canada, Europe), à simple bras avec pour objectif d’inclure au moins 250 patients pour avoir un suivi d’au moins 8 ans chez 101 patients. Remplacement de la valve mitrale native ou bioprothétique. 329 patients inclus entre décembre 2008 et janvier 2016 dont 156 avec le modèle 7300TFX.	Age : 68,2 ans ± 11,9 Hommes : 39,1% ATCD réparation mitrale : 18,1% ATCD remplacement mitral : 8,4% Etiologie : 39% rhumatismale / 33,3% dégénérative / 0,7% congénitale / 2,6% endocardite / 8,5% ischémique / 9,2% prolapsus de la valve / 11% échec de réparation / 63% calcifiée / 14,7% autre 91,7% sternotomie / 3,2% mini-sternotomie / 5,1% autre Procédure isolée : 21,2%	Résultats spécifiques au modèle 7300TFX Statut des patients : 47,4% vivants avec la valve, 25,6% décédés, 4,5% explantés, 22,4% sortis d’étude (mais vivants à la dernière prise de contact) Au-delà de J30 : <table><tr><th></th><th>n* (n év. / pt-an-née) patient-année : 1577</th><th>Limite sup IC_{95%}</th><th>Obj. perf.</th><th>p</th></tr><tr><td>Ev. Thromboemboliques</td><td>16 (2,2%)</td><td>3,2%</td><td>5%</td><td rowspan="2">ND**</td></tr><tr><td>Saignements</td><td>50 (6,8%)</td><td>8,5%</td><td>2,8%</td></tr><tr><td>Saignement majeur</td><td>3,2%</td><td>4,5%</td><td>NA***</td><td>NA</td></tr><tr><td>Fuites PV</td><td>3 (0,4%)</td><td>1%</td><td>2,4%</td><td>ND</td></tr><tr><td>Fuites PV majeures</td><td>1 (0,1%)</td><td>0,5%</td><td>NA</td><td>NA</td></tr><tr><td>Endocardite</td><td>1 (0,1%)</td><td>0,5%</td><td>2,4%</td><td>ND</td></tr><tr><td>Détérioration structurelle de la valve</td><td>12 (1,6%)</td><td>2,5%</td><td>NA</td><td>NA</td></tr><tr><td>Détérioration non structurelle de la valve</td><td>5 (0,7%)</td><td>1,3%</td><td>NA</td><td>NA</td></tr></table> * n = nb événement ** non disponible *** non applicable Données de sécurité pendant le suivi (n=156) : <table><tr><th></th><th>Tous les événe-ments</th><th>Liés à la valve</th></tr><tr><td>Décès</td><td>25,6%</td><td>1,3%</td></tr><tr><td>Réintervention avec explantation</td><td>6,4%</td><td>5,8%</td></tr><tr><td>Réintervention sans explantation</td><td>1,9%</td><td>0%</td></tr><tr><td>Tout événement de sécurité clinique</td><td>46,2%</td><td>13,5%</td></tr></table> Statut fonctionnel cliniquement et statistiquement amélioré à tous les temps de suivi. Résultats échocardiographiques et relatifs à la qualité de vie non rapportés au regard du nombre important de données manquantes.		n* (n év. / pt-an-née) patient-année : 1577	Limite sup IC _{95%}	Obj. perf.	p	Ev. Thromboemboliques	16 (2,2%)	3,2%	5%	ND**	Saignements	50 (6,8%)	8,5%	2,8%	Saignement majeur	3,2%	4,5%	NA***	NA	Fuites PV	3 (0,4%)	1%	2,4%	ND	Fuites PV majeures	1 (0,1%)	0,5%	NA	NA	Endocardite	1 (0,1%)	0,5%	2,4%	ND	Détérioration structurelle de la valve	12 (1,6%)	2,5%	NA	NA	Détérioration non structurelle de la valve	5 (0,7%)	1,3%	NA	NA		Tous les événe-ments	Liés à la valve	Décès	25,6%	1,3%	Réintervention avec explantation	6,4%	5,8%	Réintervention sans explantation	1,9%	0%	Tout événement de sécurité clinique	46,2%	13,5%	Comparaison par rapport à des objectifs de performances prévus au protocole et cliniquement pertinents (établis par la FDA) pour la cohorte globale.
	n* (n év. / pt-an-née) patient-année : 1577	Limite sup IC _{95%}	Obj. perf.	p																																																											
Ev. Thromboemboliques	16 (2,2%)	3,2%	5%	ND**																																																											
Saignements	50 (6,8%)	8,5%	2,8%																																																												
Saignement majeur	3,2%	4,5%	NA***	NA																																																											
Fuites PV	3 (0,4%)	1%	2,4%	ND																																																											
Fuites PV majeures	1 (0,1%)	0,5%	NA	NA																																																											
Endocardite	1 (0,1%)	0,5%	2,4%	ND																																																											
Détérioration structurelle de la valve	12 (1,6%)	2,5%	NA	NA																																																											
Détérioration non structurelle de la valve	5 (0,7%)	1,3%	NA	NA																																																											
	Tous les événe-ments	Liés à la valve																																																													
Décès	25,6%	1,3%																																																													
Réintervention avec explantation	6,4%	5,8%																																																													
Réintervention sans explantation	1,9%	0%																																																													
Tout événement de sécurité clinique	46,2%	13,5%																																																													

Etude - Objectif	Méthode – Principaux critères d'inclusion	Principales caractéristiques des patients	Résultats	Commentaires																					
Étude COMMENCE Heimansohn <i>et al.</i> (2023) ¹ Évaluer la sécurité et l'efficacité du modèle 11000M	Étude observationnelle, prospective, multicentrique, à simple bras. 17 sites aux Etats-Unis et au Canada. Patients inclus entre janvier 2013 et février 2016. Patients âgés d'au moins 18 ans. Remplacement valvulaire mitral avec ou sans autre geste concomitant. 83 patients inclus, 82 patients implantés. Suivi à 5 ans disponible pour 54 patients (15 décès dont 2 liés à la valve, 1	Âge médian : 70 ans ± 13 Score STS moyen : 3,4% ± 2,7% Diagnostic initial : Insuffisance mitrale pure : 48,8% Lésions mixtes : 30,5% Sténose mitrale seule : 11,0% Disfonctionnement d'une prothèse valvulaire préalablement implantée : 7,3% NYHA I / II / III / IV : 6% / 35% / 42% / 17%	Suivi moyen : 5,1 ans ± 1,4, 374,2 patients-années Données hémodynamiques et statut fonctionnel à 1 an : Gradient moyen : 3,92 mmHg ± 1,45 (n=71) Débit mitral maximum : 1,6 m/s (déviati Données hémodynamiques et statut fonctionnel à 5 ans : Gradient moyen : 3,7 mmHg ± 2,2 (n : ND) Débit mitral maximum : 1,6 m/s ± 4,0 (n : ND) Surface valvulaire effective : 1,4 cm² ± 0,6 (n : ND) Régurgitation paravalvulaire aucune à trace : 100% (n=43) Régurgitation transvalvulaire aucune à trace / légère : 84% / 16% (n=44) NYHA I ou II : 94% (n : ND) Données de sécurité pendant le suivi : <table><tr><th>Événement</th><th>Survie sans événement à 1 an + IC_{95%}</th><th>Survie sans événement à 5 ans* + IC_{95%}</th></tr><tr><td>Décès</td><td>93,81% [88,55% ; 99,07%], n à risque = 73</td><td>79,9% [70,8%-89,1%]</td></tr><tr><td>Décès liés à la valve</td><td>98,78% [96,40% ; 100%], n à risque = 73</td><td>ND</td></tr><tr><td>Réopération liée à la valve</td><td>100% [100% ; 100%], n à risque = 73</td><td>97,1% [93,1%-100%]</td></tr><tr><td>Événement thromboembolique</td><td>96,33% [92,25% ; 100%], n à risque = 70</td><td>87,0% [78,9%-95,0%]</td></tr><tr><td>Saignements</td><td>91,18% [84,93% ; 97,42%], n à risque = 68</td><td>74,6% [64,4%-84,9%]</td></tr><tr><td>Saignements majeurs</td><td>93,73% [88,40% ; 99,05%], n à risque = 70</td><td></td></tr></table>	Événement	Survie sans événement à 1 an + IC _{95%}	Survie sans événement à 5 ans* + IC _{95%}	Décès	93,81% [88,55% ; 99,07%], n à risque = 73	79,9% [70,8%-89,1%]	Décès liés à la valve	98,78% [96,40% ; 100%], n à risque = 73	ND	Réopération liée à la valve	100% [100% ; 100%], n à risque = 73	97,1% [93,1%-100%]	Événement thromboembolique	96,33% [92,25% ; 100%], n à risque = 70	87,0% [78,9%-95,0%]	Saignements	91,18% [84,93% ; 97,42%], n à risque = 68	74,6% [64,4%-84,9%]	Saignements majeurs	93,73% [88,40% ; 99,05%], n à risque = 70		Étude à simple bras Faible nombre de patients inclus Exclusion de patients nécessitant un geste en urgence, ayant eu un infarctus du myocarde dans les 30 jours précédant le geste ou nécessitant des gestes valvulaires multiples.
Événement	Survie sans événement à 1 an + IC _{95%}	Survie sans événement à 5 ans* + IC _{95%}																							
Décès	93,81% [88,55% ; 99,07%], n à risque = 73	79,9% [70,8%-89,1%]																							
Décès liés à la valve	98,78% [96,40% ; 100%], n à risque = 73	ND																							
Réopération liée à la valve	100% [100% ; 100%], n à risque = 73	97,1% [93,1%-100%]																							
Événement thromboembolique	96,33% [92,25% ; 100%], n à risque = 70	87,0% [78,9%-95,0%]																							
Saignements	91,18% [84,93% ; 97,42%], n à risque = 68	74,6% [64,4%-84,9%]																							
Saignements majeurs	93,73% [88,40% ; 99,05%], n à risque = 70																								

¹ Heimansohn DA, Baker C, Rodriguez E, Takayama H, Dagenais F, Talton DS, *et al.* Mid-term outcomes of the COMMENCE trial investigating mitral valve replacement using a bioprosthesis with a novel tissue. JTCVS Open. 2023;15:151-163.

Etude - Objectif	Méthode – Principaux critères d'inclusion	Principales caractéristiques des patients	Résultats			Commentaires
	explantation, 6 retraits de consentement, 3 perdus de vue, 3 visites manquantes à 5 ans)	Geste isolé : 42,7%	Endocardite	100% [100% ; 100%], n à risque = 73	96,9% [92,7%-100%]	
			Hémolyse	100% [100% ; 100%], n à risque = 73	100% [100%-100%]	
			Détérioration structurelle de la valve	98,67% [96,07% ; 100%], n à risque = 72	98,7% [96,1%-100%]	
			Détérioration non structurelle de la valve	98,65% [96,02% ; 100%], n à risque = 72	97,0% [92,8%-100%]	
			Fuite paravalvulaire majeure	100% [100% ; 100%], n à risque = 73	100% [100%-100%]	
			Explantation	100% [100% ; 100%], n à risque = 73	98,6% [95,8%-100%]	
			Thrombose de la valve	100% [100% ; 100%], n à risque = 73	98,5% [95,5%-100%]	
			* les nombres de patients au risque à 5 ans de suivi pour chaque complication n'est pas disponible. La publication rend compte que le suivi à 5 ans est disponible pour 54 patients (1 patients n'ayant pas reçu la valve, 25 sorties d'étude dont 15 décès, 1 explantation, 6 retraits de consentement, 3 perdus de vue et 3 visites non réalisées).			

4.1.1.2 Données spécifiques

Une évaluation en vie réelle des procédures d'implantation de la valve mitrale MITRIS RESILIA, modèle 11400M, a été fournie (rapport interne). L'objectif était de documenter l'expérience d'utilisation en vie réelle de la bioprothèse MITRIS RESILIA, modèle 11400M, par des chirurgiens cardiaques. L'évaluation a été conduite entre octobre et décembre 2021 sur 119 procédures. Les critères d'évaluation portant sur le déroulé de la procédure et non sur des critères cliniques, cette évaluation n'a pas été retenue.

4.1.1.3 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Etude 2006-05 – modèle 7300TFX

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

Heimansohn *et al.* (2023)¹ – modèle 11000M

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

Matériorigilance

Les données issues de la matériorigilance transmises par le demandeur rapportent les données entre avril 2021 et septembre 2023 à l'échelle mondiale. Sur cette période, MITRIS RESILIA modèle 11400M n'a pas été commercialisée en Europe.

A l'international, sur cette période, l'incidence des rapports de matériorigilance est de 1,65%. Les principales occurrences observées concernent : des difficulté de positionnement de la valve (n=26), des dégénérescences non structurelles de la valve par endocardite / végétations (n=19), des difficultés à retirer le support (n=11), des régurgitations (n=11), des explantations à l'implantation (n=10), des problèmes d'enroulement de sutures (n=10) et des fuites paravalvulaires (n=10).

4.1.1.4 Bilan des données

Au total, deux études portant sur des précédentes générations de bioprothèses ont été retenues : une étude concernant la génération CARPENTIER EDWARDS PERIMOUNT MAGNA MITRAL EASE 7300TFX et une publication concernant la génération 11000M qui n'a pas été commercialisée mais qui visait à valider le tissu RESILIA. Le suivi de ces études a été mené jusqu'à 8 et 5 ans, respectivement. Compte tenu des améliorations techniques incrémentales mineures apportées de la génération 7300TFX à 11000M, d'une part, et de la génération 11000M à MITRIS RESILIA modèle 11400M, d'autre part, les résultats fournis sont extrapolables à la bioprothèse MITRIS RESILIA, modèle 11400M, faisant l'objet de la demande.

A noter qu'une étude post-commercialisation nommée MOMENTIS est en cours de réalisation. Il s'agit d'une étude prospective observationnelle dont les co-critères de jugement principaux sont l'absence de décès lié à la valve ou de réintervention liée à la valve à 1 an de suivi (critère de sécurité) et la performance hémodynamique à 1 an (critère de performance). Il est prévu d'inclure jusqu'à 500 patients, pour une durée de suivi prévisionnelle de 10 ans. L'analyse des critères de jugement principaux est prévue en 2028. La dernière visite de suivi devrait avoir lieu en 2035.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Lorsque le remplacement de la valve mitrale est jugé indispensable, celui-ci peut être effectué par une prothèse valvulaire mécanique ou par une bioprothèse^{2,3}.

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

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

La bioprothèse valvulaire mitrale MITRIS RESILIA, modèle 11400M, se situe dans la stratégie thérapeutique au même niveau que les autres substituts valvulaires biologiques à implantation chirurgicale.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission estime que la bioprothèse valvulaire mitrale MITRIS RESILIA, modèle 11400M, a un intérêt thérapeutique dans le traitement des pathologies valvulaires mitrales.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

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

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

En plus de l'apparition des symptômes, l'âge, la fibrillation auriculaire, la sévérité de la régurgitation mitrale, l'hypertension pulmonaire, la dilatation de l'oreillette gauche, la fonction systolique ventriculaire gauche et la fonction d'éjection ventriculaire gauche altérée sont des facteurs de mauvais pronostic⁴.

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 cardiopathie⁴. Chez des patients ayant une insuffisance mitrale ischémique, les taux de décès toutes causes confondues et de mortalité cardiaque étaient respectivement de $62\% \pm 5$ et $50\% \pm 6$ à 5 ans de suivi.

² Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, *et al.* 2021 ESC-EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2022;43(7):561-632.

³ Otto C, Nishimura R, Bonow R, Carabello B, Erwin J, Gentile F, *et al.* 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(4):450-500.

⁴ 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.

En ce qui concerne la sténose mitrale, une enquête américaine rétrospective rend compte d'un taux de survie à 1 et 5 ans de 78% et 47% respectivement⁵.

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

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

Les données épidémiologiques concernant les pathologies mitrales sont peu nombreuses. La prévalence des valvulopathies sur la population américaine s'élèverait à 2,5% IC_{95%} [2,2 ; 2,7]. Plus précisément, les prévalences de la régurgitation mitrale et de la sténose mitrale concerneraient respectivement 1,7% IC_{95%} [1,5 ; 1,9] et 0,1% IC_{95%} [0,02 ; 0,2] de la population américaine⁶.

4.2.3 Impact

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

En pratique, le choix entre une prothèse mécanique et une bioprothèse se fait au regard des risques hémorragique et thromboembolique inhérents à la pose d'une prothèse mécanique comparés au risque de détérioration structurelle de la bioprothèse, particulièrement marqué en position mitrale. L'avis des patients et les préférences des opérateurs sont également pris en considération⁷.

La bioprothèse valvulaire mitrale MITRIS RESILIA, modèle 11400M, répond à un besoin déjà couvert.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la gravité des pathologies concernées dans la population française et de l'amélioration clinique apportée par MITRIS RESILIA, modèle 11400M, cette bioprothèse valvulaire mitrale a un intérêt de santé publique.

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

⁶ Nkomo V, Gardin, Skelton T, Gottdiener J, Scott C, Enriquez-Sarano M ; Burden of valvular heart disease: a population-based study. Lancet. 2006;368(9540):1005-1011.

⁷ 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.

4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service attendu (SA) est suffisant pour l'inscription de MITRIS RESILIA, modèle 11400M, sur la liste des produits de santé financés au titre des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L.165-11 et R. 165-49 du code de la sécurité sociale.

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

Remplacement de la valve mitrale en cas de :

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

5. Éléments conditionnant le Service attendu (SA)

5.1 Spécifications techniques minimales

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

Les conditions techniques de fonctionnement et les conditions d'implantation applicables aux activités de chirurgie cardiaque sont précisées dans le décret n°2022-1766 du 29 décembre 2022⁸ relatif aux conditions techniques de fonctionnement des activités de soins de chirurgie, de chirurgie cardiaque et de neurochirurgie.

IRM compatibilité

Selon la notice du marquage CE, la bioprothèse valvulaire mitrale MITRIS RESILIA, modèle 11400M, 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 uniquement ;
- Gradient de champ spatial maximum de 3000 gauss/cm (30 T/m) ;
- Taux d'absorption spécifique (TAS) maximum moyenné sur l'ensemble du corps rapporté par le système de RM de 2,0 W/kg pendant 15 minutes d'examen (c'est-à-dire par séquence d'impulsions) ;
- Mode de fonctionnement normal du système d'imagerie pour les gradients et le TAS.

Dans ces conditions, la bioprothèse devrait produire une hausse de température maximale de 2°C après 15 minutes d'examen continu.

Dans les essais non cliniques, les artefacts d'image provoqués par la bioprothèse s'étendent à environ 20 mm au-delà du dispositif lors d'un examen avec une séquence d'impulsions en écho de gradient sur un système d'IRM de 3,0 T.

⁸ 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 12/03/2024)

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)⁹.

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

Des données de morbi-mortalité spécifiques à la bioprothèse MITRIS RESILIA, modèle 11400M, à 5 ans de suivi, issues d'une étude prospective, multicentrique devront être fournies conformément aux recommandations du référentiel de la Commission relatif aux bioprothèses valvulaires du 26 janvier 2016. Les résultats les plus récents de l'étude MOMENTIS, en cours de réalisation, devront être fournis.

Ces données seront également requises lors de la demande d'inscription de modèles de bioprothèses de générations ultérieures.

7. Durée d'inscription proposée

5 ans

8. Population cible

Les données épidémiologiques disponibles ne sont pas suffisamment précises afin de pouvoir estimer les patients susceptibles de bénéficier d'un remplacement de la valve mitrale. Aussi, les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) ont été utilisées et permettent de comptabiliser le nombre d'actes de remplacement de la valve mitrale sur la période 2018-2022 :

Code	Libellé	2018	2019	2020	2021	2022
DBKA002	Remplacement de la valve atrioventriculaire gauche par prothèse en position non anatomique, par thoracotomie avec CEC.	474	507	505	574	554
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	452	369
DBKA010	Remplacement de la valve atrioventriculaire gauche par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC.	1 789	1 627	1 362	1 359	1 369
DBMA013	Reconstruction de l'anneau atrioventriculaire gauche avec remplacement de la valve par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC.	646	805	714	783	889
	Total	3 478	3 519	3 019	3 168	3 181

⁹ Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDiMTS. HAS. 2023. [\[lien\]](#)

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

Les données épidémiologiques disponibles ne sont pas suffisamment précises afin de pouvoir estimer les patients susceptibles de bénéficier d'un remplacement de la valve mitrale. A titre d'information, la population de patients traités pour remplacement de la valve mitrale est d'environ 3 500 par an.