

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****AVALUS ULTRA****Bioprothèse valvulaire aortique avec armature****Inscription****Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé le 9 juillet 2024**

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

Demandeur : MEDTRONIC France SAS (France)

Fabricant : MEDTRONIC B.V. (Pays-Bas)

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

L'essentiel

Indications retenues	Remplacement de la valve aortique en cas de : – Sténose ou obstruction de la valve aortique ; – Insuffisance de la valve aortique.
Service attendu (SA)	Suffisant
Type d'inscription	Nom de marque sur la liste intra-GHS
Durée d'inscription	Assujettie à la date de fin de prise en charge de la bioprothèse valvulaire aortique AVALUS (20/12/2027).

Données analysées

Trois études spécifiques à la génération antérieure, AVALUS, ont été retenues :

- Deux avec collecte rétrospective des données :
 - La première monocentrique comparant les performances hémodynamiques des bioprothèses AVALUS et CARPENTIER PERIMOUNT MAGNA EASE chez 96 patients appariés (score de propension) avec une durée de suivi jusqu'à 5 ans.
 - La deuxième bicentrique mettant en parallèle les résultats cliniques et hémodynamiques de la bioprothèse AVALUS à la bioprothèse INSPIRIS RESILIA chez 148 patients avec un suivi médian de 2,4 ans.
- Une étude contrôlée, randomisée, prospective, multicentrique portant sur 140 patients et visant à montrer la non-infériorité d'AVALUS par rapport à CARPENTIER PERIMOUNT MAGNA EASE sur le gradient valvulaire moyen à 1 an de suivi.

La demande repose également sur une revendication d'équivalence technique entre AVALUS de précédente génération et AVALUS ULTRA.

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 AVALUS ULTRA est IRM compatible sous conditions, décrites au chapitre 5.2.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible	La population cible des patients : – avec sténose aortique sévère symptomatique éligibles à la chirurgie est de l'ordre de 25 800 patients par an ; – avec insuffisance aortique éligibles à la chirurgie ne peut être estimée. Toutes indications confondues, la population traitée annuelle est de l'ordre de 12 000 patients annuels sur les quatre dernières années.

Avis 1 définitif

Sommaire

1.	Objet de la demande	4
1.1	Qualification de la demande	4
1.2	Modèles et références	4
1.3	Conditionnement	4
1.4	Revendications du demandeur	4
2.	Historique du remboursement	5
3.	Caractéristiques du produit	5
3.1	Marquage CE	5
3.2	Description	5
3.3	Fonctions assurées	5
3.4	Actes associés	5
4.	Service 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

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande de 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

Modèles	Descriptif des produits	Références	UID	UID-ID de base
AVALUS ULTRA 19 mm	Bioprothèse valvulaire aortique	400U19	00763000825447	0763000B00024838E
AVALUS ULTRA 21 mm		400U21	00763000825454	
AVALUS ULTRA 23 mm		400U23	00763000825461	
AVALUS ULTRA 25 mm		400U25	00763000825478	
AVALUS ULTRA 27 mm		400U27	00763000825485	
AVALUS ULTRA 29 mm		400U29	00763000825492	

Les accessoires fournis avec la bioprothèse valvulaire AVALUS ULTRA sont détaillés dans le tableau suivant :

Référence	Nom
7420	Manche pour la valve
T7400U	Plateau à accessoires AVALUS ULTRA
7400SU	Calibreurs AVALUS ULTRA

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

La bioprothèse AVALUS ULTRA est stérilisée par un procédé chimique et est fournie stérile dans une solution de glutaraldéhyde tamponnée à 0,2%.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande d’inscription concerne les indications suivantes :

« Remplacement de la valve aortique en cas de :

- sténose ou obstruction de la valve aortique,
- insuffisance de la valve aortique. »

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription d'AVALUS ULTRA.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

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

3.2 Description

La bioprothèse AVALUS ULTRA est une valve en péricarde bovin monté et fixé sur un stent en polyéthéréthercétone (PEEK).

Le stent de la bioprothèse est intégralement conçu en polymère PEEK, sans partie métallique.

Le polymère est imprégné de sulfate de baryum (solution radio-opaque permettant de rendre la structure visible sous radioscopie). La hauteur ainsi que la largeur des montants du stent sont minimisées par rapport aux modèles de valves MEDTRONIC existantes.

L'anneau de suture de la valve aortique est festonné pour pouvoir être monté dans l'anneau natif ou en position supra-annulaire. Il est intégré dans la gaine de l'armature de base, sur le bord proximal. Des repères sont placés au centre des feuillets afin de servir de guides pour l'espacement régulier des sutures au cours de l'implantation.

3.3 Fonctions assurées

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

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.
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.
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

Le 26/01/2016, la Commission a élaboré un référentiel concernant les données cliniques minimales à fournir pour les bioprothèses valvulaires faisant l'objet d'une demande d'inscription sur la liste des produits de santé financés au titre des prestations d'Hospitalisation mentionnée à l'article L.165-11 et R.165-49 du code de la sécurité sociale¹.

Dans son avis du 27/11/2017², la Commission s'était prononcée pour un service attendu suffisant pour l'inscription sur la liste « intra-GHS » de la bioprothèse valvulaire aortique AVALUS sur la base de l'étude spécifique PERIGON, prospective, non randomisée, multicentrique, internationale (36 centres). Elle avait pour objectif d'évaluer l'innocuité, l'efficacité et les performances hémodynamique de la bioprothèse AVALUS chez 753 patients dont 686 suivis à 1 an. La Commission avait assorti son avis d'une demande de production de données de morbi-mortalité à 5 ans de suivi issues d'une étude prospective, multicentrique conformément au référentiel précité dans le cadre du renouvellement d'inscription de ce dispositif.

Dans son avis du 20/12/2022³, la Commission s'était prononcée pour un service rendu suffisant pour le renouvellement d'inscription sur la liste « intra-GHS » de la bioprothèse valvulaire aortique AVALUS sur la base de l'étude PERIGON portant sur 1 118 patients suivis jusqu'à 5 ans.

Enfin, la Commission a rendu un service rendu suffisant pour un complément de gamme (ajout de la référence de diamètre 29 mm) dans son avis du 16/05/2023⁴.

4.1.1.2 Données non spécifiques

Trois nouvelles études relatives à AVALUS sont fournies et détaillées dans le tableau suivant :

¹ Référentiel – Bioprothèses valvulaires. HAS. 2016. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-01/bioprotheses_valvulaires_cardiaques_-_referentiel.pdf [consulté le 09/07/2024]

² Avis de la Commission du 21/11/2017 relatif à AVALUS, Bioprothèse valvulaire aortique avec armature. HAS ; 2017. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5439_AVALUS_21_novembre_2017_\(5439\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5439_AVALUS_21_novembre_2017_(5439)_avis.pdf) [consulté le 09/07/2024]

³ Avis de la Commission du 20/12/2022 relatif à AVALUS, Bioprothèse valvulaire aortique avec armature. HAS ; 2022. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6941_AVALUS_20%20d%C3%A9cembre%202022_6941_avis.pdf [consulté le 09/07/2024]

⁴ Avis de la Commission du 16/05/2023 relatif à AVALUS, Bioprothèse valvulaire aortique avec armature. HAS ; 2023. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-7192_AVALUS_16%20mai%202023_7192_avis.pdf [consulté le 09/07/2024]

Etude - Objectif	Méthode – principaux critères d’inclusion	Principales caractéristiques des patients à l’inclusion	Principaux résultats	Commentaires																																																												
Burri et al. 2024⁵ Comparer les performances hémodynamiques de deux bioprothèses valvulaires aortiques (AVALUS et CARPENTIER PERIMOUNT MAGNA EASE)	Etude observationnelle, avec collecte rétrospective des données, monocentrique, comparative (utilisation des scores de propension) 5 ans de suivi Variables prises en compte dans le score de propension : fraction d’éjection, âge, surface corporelle, diamètre de l’anneau aortique à l’état basal. Principaux critères d’inclusion : absence d’antécédent de chirurgie cardiaque, absence d’endocardite. Cohorte PERIMOUNT : patients inclus entre octobre 2007 et octobre 2008 Cohorte AVALUS : patients inclus entre octobre 2014 et novembre 2015.	<table><tr><th></th><th>AVALUS</th><th>PERIMOUNT</th></tr><tr><td>n</td><td>48</td><td>48</td></tr><tr><td>Age (ans)</td><td>68 ± 6</td><td>66 ± 7</td></tr><tr><td>Hommes</td><td>75%</td><td>79%</td></tr><tr><td>Euro SCORE II</td><td>1,58% ± 1,08</td><td>1,72 ± 1,09</td></tr></table>		AVALUS	PERIMOUNT	n	48	48	Age (ans)	68 ± 6	66 ± 7	Hommes	75%	79%	Euro SCORE II	1,58% ± 1,08	1,72 ± 1,09	Données procédurales / séjour : <table><tr><th></th><th>AVALUS</th><th>PERIMOUNT</th></tr><tr><td>n</td><td>48</td><td>48</td></tr><tr><td>Sternotomie partielle</td><td>21 (43,8%)</td><td>29 (60,4%)</td></tr><tr><td>Durée de CEC (min)</td><td>101,4 ± 30,3</td><td>94,2 ± 20,7</td></tr><tr><td>Durée de clampage (min)</td><td>73,8 ± 26,1</td><td>67,6 ± 16,6</td></tr><tr><td>Remplacement isolé</td><td>25 (52,1%)</td><td>30 (62,5%)</td></tr><tr><td>Pontage aortocoronarien concomitant</td><td>16 (33,3%)</td><td>18 (37,5%)</td></tr><tr><td>Remplacement de la racine aortique</td><td>3 (6,2%)</td><td>0</td></tr><tr><td>Remplacement de l’aorte ascendante</td><td>4 (8,3%)</td><td>1 (2,1%)</td></tr><tr><td>Mortalité hospitalière</td><td>1 (2%)</td><td>1 (2%)</td></tr></table> Pendant le suivi : Décès : – 3 (6%) patients décédés dans le groupe AVALUS dont 1 de cause cardiovasculaire. – 5 (10%) patients décédés dans le groupe PERIMOUNT MAGNA EASE dont 2 de cause cardiovasculaire. Endocardite : 3 réinterventions pour cause d’endocardite dans le groupe AVALUS Principales données échocardiographiques : <table><tr><th></th><th>AVALUS</th><th>PERIMOUNT</th></tr><tr><td>Gradient de pression moyen (mmHg) 1 an</td><td>14,73 ± 5,09 n=45</td><td>15,74 ± 4,31 n=43</td></tr><tr><td>Gradient de pression moyen (mmHg) 5 ans</td><td>14,73 ± 7,17 n=38</td><td>16,59 ± 5,08 n=39</td></tr><tr><td>Surface valvulaire aortique effective (cm²) 1 an</td><td>1,62 ± 0,45 n=44</td><td>1,65 ± 0,45 n=43</td></tr><tr><td>Surface valvulaire aortique effective (cm²) 5 ans</td><td>1,51 ± 0,40 n=36</td><td>1,60 ± 0,49 n=39</td></tr></table>		AVALUS	PERIMOUNT	n	48	48	Sternotomie partielle	21 (43,8%)	29 (60,4%)	Durée de CEC (min)	101,4 ± 30,3	94,2 ± 20,7	Durée de clampage (min)	73,8 ± 26,1	67,6 ± 16,6	Remplacement isolé	25 (52,1%)	30 (62,5%)	Pontage aortocoronarien concomitant	16 (33,3%)	18 (37,5%)	Remplacement de la racine aortique	3 (6,2%)	0	Remplacement de l’aorte ascendante	4 (8,3%)	1 (2,1%)	Mortalité hospitalière	1 (2%)	1 (2%)		AVALUS	PERIMOUNT	Gradient de pression moyen (mmHg) 1 an	14,73 ± 5,09 n=45	15,74 ± 4,31 n=43	Gradient de pression moyen (mmHg) 5 ans	14,73 ± 7,17 n=38	16,59 ± 5,08 n=39	Surface valvulaire aortique effective (cm²) 1 an	1,62 ± 0,45 n=44	1,65 ± 0,45 n=43	Surface valvulaire aortique effective (cm²) 5 ans	1,51 ± 0,40 n=36	1,60 ± 0,49 n=39	Etude descriptive intéressante à titre exploratoire ne renseignant les données cliniques que d’un seul centre avec des cohortes de patients peu importantes et non contemporaines → étude de faible qualité méthodologique ne permettant pas de conclure sur la comparabilité des deux bioprothèses considérées. Utilisation d’un score de propension prenant en compte qu’un nombre limité de variables (biais de sélection élevé) et ne prenant pas en compte l’évolution des pratiques (notamment par le biais de l’introduction des TAVI). Multiplicité des critères de jugement et absence de hiérarchisation. Résultats concernant les données échocardiographiques à lire avec prudence au regard du nombre important de données manquantes.
	AVALUS	PERIMOUNT																																																														
n	48	48																																																														
Age (ans)	68 ± 6	66 ± 7																																																														
Hommes	75%	79%																																																														
Euro SCORE II	1,58% ± 1,08	1,72 ± 1,09																																																														
	AVALUS	PERIMOUNT																																																														
n	48	48																																																														
Sternotomie partielle	21 (43,8%)	29 (60,4%)																																																														
Durée de CEC (min)	101,4 ± 30,3	94,2 ± 20,7																																																														
Durée de clampage (min)	73,8 ± 26,1	67,6 ± 16,6																																																														
Remplacement isolé	25 (52,1%)	30 (62,5%)																																																														
Pontage aortocoronarien concomitant	16 (33,3%)	18 (37,5%)																																																														
Remplacement de la racine aortique	3 (6,2%)	0																																																														
Remplacement de l’aorte ascendante	4 (8,3%)	1 (2,1%)																																																														
Mortalité hospitalière	1 (2%)	1 (2%)																																																														
	AVALUS	PERIMOUNT																																																														
Gradient de pression moyen (mmHg) 1 an	14,73 ± 5,09 n=45	15,74 ± 4,31 n=43																																																														
Gradient de pression moyen (mmHg) 5 ans	14,73 ± 7,17 n=38	16,59 ± 5,08 n=39																																																														
Surface valvulaire aortique effective (cm²) 1 an	1,62 ± 0,45 n=44	1,65 ± 0,45 n=43																																																														
Surface valvulaire aortique effective (cm²) 5 ans	1,51 ± 0,40 n=36	1,60 ± 0,49 n=39																																																														

⁵Burri M, Bozini N, Vitanova K, Mayr B, Lange R, Günzinger R. Hemodynamic comparison between the AVALUS and the PERIMOUNT MAGNA EASE aortic bioprosthesis up to 5 years. Thorac Cardiovasc Surg. 2024;72(3):181-187.

Etude - Objectif	Méthode – principaux critères d'inclusion	Principales caractéristiques des patients à l'inclusion		Principaux résultats			Commentaires	
Chiariello et al. 2023⁶ Evaluer et comparer les résultats cliniques et hémodynamiques des bioprothèses AVALUS et INSPIRIS RESILIA à moyen terme.	Etude observationnelle, avec collecte rétrospective des données, bicentrique, avec mise en parallèle des résultats de deux groupes de patients. Critère d'inclusion : remplacement valvulaire aortique avec AVALUS ou INSPIRIS RESILIA. Inclusion consécutive des patients entre novembre 2017 et février 2021.			Données opératoires et à J30 :			Etude descriptive intéressante à titre exploratoire ne renseignant les données cliniques que de deux centres avec des cohortes non comparables à l'inclusion → étude de faible qualité méthodologique ne permettant pas de conclure sur la comparabilité des deux bioprothèses considérées. Multiplicité des critères de jugement et absence de hiérarchisation.	
			AVALUS	INSPIRIS		AVALUS		INSPIRIS
		n	74	74	n	74	74	
		Age (ans)	75 [71 ; 78]	57 [47 ; 62]	Mini-sternotomie	7 (9%)	16 (22%)	
		Femmes	21 (28%)	7 (10%)	Durée de CEC (min)	117 [92 ; 134]	117 [95 ; 151]	
		Score STS	9,3% [7,9 ; 14]	3,5 [1,2 ; 7,5]	Durée de clampage (min)	89 [69 ; 102]	85 [64 ; 101]	
					Pontage aortocoronarien concomitant	11 (15%)	10 (13%)	
					Geste concomitant sur l'aorte thoracique	20 (27%)	18 (24%)	
					Endocardite	1 (1%)	5 (7%)	
					Mortalité à J30	2 (3%)	1 (1%)	
					Mortalité à J30 liée à la bioprothèse	1 (1%)	0	
					Stimulateur cardiaque	4 (5%)	2 (3%)	
					Réintervention pour saignement	2 (3%)	6 (8%)	
					Pendant le suivi :			
						AVALUS	INSPIRIS	
					n	72	73	
					Durée de suivi médiane (ans)	2,5 [1,9 ; 3]	2,3 [1,7 ; 2,6]	
					Mortalité	5 (7%)	6 (8%)	
					Détérioration structurelle de la valve	0	0	
					Fuite paravalvulaire significative	0	0	
					Thrombose de la valve	0	0	
					Evénement thromboemboliques	1 (1%)	2 (3%)	
					Endocardite	3 (4%)	0	
					Réintervention	9 (12%)	0	
					Gradient de pression moyen (mmHg)	13 [8 ; 17]	12 [10 ; 15]	
					Surface valvulaire aortique effective (cm²)	1,4 [1,2 ; 1,5]	1,5 [1,3 ; 1,7]	

⁶Chiariello G, Villa E, Bruno P, Pasquini A, Nesta M, Ferraro F, *et al.* Two innovative aortic bioprotheses evaluated in the real-world setting. First results from a two-center study. J Cardiovasc Surg (Torino). 2023;64(3):338-347.

Etude - Ob- jectif	Méthode – princi- paux critères d’in- clusion	Principales caractéristiques des patients à l’inclusion	Principaux résultats	Commentaires																																																																														
Sohn et al. 2023⁷ Etude PROVE- PERI (NCT037964 42) Comparer les résultats hémodyna- miques de deux biopro- thèses valvu- laires aortiques (AVALUS et CARPENTIE R PERIMOUN T MAGNA EASE) à 1 an de suivi	Etude prospective, multicentrique (Co- rée), contrôlée, ran- domisée, de non infériorité. Critères d’inclusion : remplacement val- vulaire aortique pri- maire chez les plus de 19 ans, interven- tion non urgente. Principaux critères de non inclusion : in- tervention concomi- tante sur la valve mitrale ou tricus- pide, endocardite active, dysfonction ventriculaire gauche ($< 0,3$) Inclusion entre jan- vier 2019 et mai 2021. Calcul du nombre de sujets nécessaires : puissance 80%, α unilatéral 2,5%, gra- dient valvulaire aor- tique moyen à 1 an 12,6 mmHg $\pm$ 4,3 pour AVALUS et 11,9 mmHg $\pm$ 4,3 pour la PERIMOUNT, perte d’efficacité consen- tie 3 mmHg (56 pts par groupe)	<table><tr><th></th><th>AVALUS</th><th>PERIMOUNT</th></tr><tr><td>n</td><td>70</td><td>70</td></tr><tr><td>Age (ans)</td><td>71,4 $\pm$ 5,5</td><td>74,3 $\pm$ 6,9</td></tr><tr><td>Femmes</td><td>36 (51,4%)</td><td>33 (47,1%)</td></tr><tr><td>Euro SCORE II</td><td>1,87% $\pm$ 1,41</td><td>2,11% $\pm$ 1,67</td></tr></table>		AVALUS	PERIMOUNT	n	70	70	Age (ans)	71,4 $\pm$ 5,5	74,3 $\pm$ 6,9	Femmes	36 (51,4%)	33 (47,1%)	Euro SCORE II	1,87% $\pm$ 1,41	2,11% $\pm$ 1,67	Données opératoires : <table><tr><th></th><th>AVALUS</th><th>PERIMOUNT</th></tr><tr><td>n</td><td>70</td><td>70</td></tr><tr><td>Chirurgie mini-invasive</td><td>4 (5,7%)</td><td>5 (7,1%)</td></tr><tr><td>Durée de CEC (min)</td><td>122 [104 ; 156]</td><td>115 [98 ; 129]</td></tr><tr><td>Durée de clampage (min)</td><td>72 [63 ; 90]</td><td>74 [63 ; 89]</td></tr><tr><td>Procédure isolée</td><td>40 (57,1%)</td><td>45 (64,3%)</td></tr><tr><td>Pontage aortocoronarien concomitant</td><td>13 (18,6%)</td><td>6 (8,6%)</td></tr><tr><td>Geste concomitant sur l’aorte thora- cique</td><td>6 (8,6%)</td><td>7 (10%)</td></tr></table> Résultats cliniques à 1 an de suivi : <table><tr><th></th><th>AVALUS</th><th>PERIMOUNT</th></tr><tr><td>n</td><td>70</td><td>70</td></tr><tr><td>Mortalité</td><td>1 (1,4%)</td><td>6 (8,6%)</td></tr><tr><td>Mortalité d’origine cardiovasculaire</td><td>1 (1,4%)</td><td>2 (2,9%)</td></tr><tr><td>Evénements indésirables majeurs</td><td>5 (7,1%)</td><td>6 (8,6%)</td></tr></table> Principaux résultats échocardiographiques à 1 an de suivi : <table><tr><th></th><th>AVALUS</th><th>PERIMOUNT</th></tr><tr><td>n</td><td>63</td><td>63</td></tr><tr><td>Surface valvulaire aortique indexée (cm²/m²)</td><td>0,91 $\pm$ 0,22</td><td>0,93 $\pm$ 0,23</td></tr><tr><td>Surface valvulaire aortique effective (cm²)</td><td>1,5 $\pm$ 0,4</td><td>1,53 $\pm$ 0,38</td></tr><tr><td>Gradient valvulaire moyen (mmHg)</td><td>14,1 $\pm$ 4,4</td><td>13,9 $\pm$ 5</td></tr></table> Sur la population en intention de traiter sur le critère principal <table><tr><th>70 patients par groupe</th><th>AVALUS</th><th>PERIMOUNT</th></tr><tr><td>Gradient valvulaire moyen (mmHg)</td><td>14,1 $\pm$ 4,3</td><td>13,9 $\pm$ 5,1</td></tr><tr><td>p non infériorité</td><td>0,0004</td><td></td></tr></table>		AVALUS	PERIMOUNT	n	70	70	Chirurgie mini-invasive	4 (5,7%)	5 (7,1%)	Durée de CEC (min)	122 [104 ; 156]	115 [98 ; 129]	Durée de clampage (min)	72 [63 ; 90]	74 [63 ; 89]	Procédure isolée	40 (57,1%)	45 (64,3%)	Pontage aortocoronarien concomitant	13 (18,6%)	6 (8,6%)	Geste concomitant sur l’aorte thora- cique	6 (8,6%)	7 (10%)		AVALUS	PERIMOUNT	n	70	70	Mortalité	1 (1,4%)	6 (8,6%)	Mortalité d’origine cardiovasculaire	1 (1,4%)	2 (2,9%)	Evénements indésirables majeurs	5 (7,1%)	6 (8,6%)		AVALUS	PERIMOUNT	n	63	63	Surface valvulaire aortique indexée (cm ² /m ²)	0,91 $\pm$ 0,22	0,93 $\pm$ 0,23	Surface valvulaire aortique effective (cm ²)	1,5 $\pm$ 0,4	1,53 $\pm$ 0,38	Gradient valvulaire moyen (mmHg)	14,1 $\pm$ 4,4	13,9 $\pm$ 5	70 patients par groupe	AVALUS	PERIMOUNT	Gradient valvulaire moyen (mmHg)	14,1 $\pm$ 4,3	13,9 $\pm$ 5,1	p non infériorité	0,0004		Analyse du critère de ju- gement principal sur la population en intention de traiter en première in- tention et non sur la po- pulation per protocole. Petits effectifs, suivi à court terme. Ne permet pas de con- clure sur l’efficacité cli- nique. Description des événements indési- rables par groupe insuffi- sante.
	AVALUS	PERIMOUNT																																																																																
n	70	70																																																																																
Age (ans)	71,4 $\pm$ 5,5	74,3 $\pm$ 6,9																																																																																
Femmes	36 (51,4%)	33 (47,1%)																																																																																
Euro SCORE II	1,87% $\pm$ 1,41	2,11% $\pm$ 1,67																																																																																
	AVALUS	PERIMOUNT																																																																																
n	70	70																																																																																
Chirurgie mini-invasive	4 (5,7%)	5 (7,1%)																																																																																
Durée de CEC (min)	122 [104 ; 156]	115 [98 ; 129]																																																																																
Durée de clampage (min)	72 [63 ; 90]	74 [63 ; 89]																																																																																
Procédure isolée	40 (57,1%)	45 (64,3%)																																																																																
Pontage aortocoronarien concomitant	13 (18,6%)	6 (8,6%)																																																																																
Geste concomitant sur l’aorte thora- cique	6 (8,6%)	7 (10%)																																																																																
	AVALUS	PERIMOUNT																																																																																
n	70	70																																																																																
Mortalité	1 (1,4%)	6 (8,6%)																																																																																
Mortalité d’origine cardiovasculaire	1 (1,4%)	2 (2,9%)																																																																																
Evénements indésirables majeurs	5 (7,1%)	6 (8,6%)																																																																																
	AVALUS	PERIMOUNT																																																																																
n	63	63																																																																																
Surface valvulaire aortique indexée (cm ² /m ²)	0,91 $\pm$ 0,22	0,93 $\pm$ 0,23																																																																																
Surface valvulaire aortique effective (cm ²)	1,5 $\pm$ 0,4	1,53 $\pm$ 0,38																																																																																
Gradient valvulaire moyen (mmHg)	14,1 $\pm$ 4,4	13,9 $\pm$ 5																																																																																
70 patients par groupe	AVALUS	PERIMOUNT																																																																																
Gradient valvulaire moyen (mmHg)	14,1 $\pm$ 4,3	13,9 $\pm$ 5,1																																																																																
p non infériorité	0,0004																																																																																	

⁷Sohn S, Kang Y, Kim J, Choi J, Lee J, Kim J, et al. A controlled trial comparing one-year hemodynamics of two bovine pericardial valves. Thorac Cardiovasc Surg. 2023. doi:10.1055/a-2199-2087.

4.1.1.3 Données spécifiques

AVALUS ULTRA est une évolution incrémentale de la bioprothèse AVALUS. Les différences concernent :

- La réduction du diamètre extérieur de la bioprothèse avec une réduction du diamètre de la base de l'armature de 0,3 mm sur la partie supérieure et de 1,00 mm sur la partie inférieure et ce sans modification du diamètre interne de la bioprothèse.
- L'ajout d'un coil en platine / iridium dans la rainure de la base de l'armature pour favoriser la radio-opacité et d'un badge en tantale précisant le modèle de la bioprothèse pour faciliter l'identification de la prothèse.
- L'adaptation de la forme et des dimensions des calibreurs pour choisir la bioprothèse à implanter.

Au regard de ces évolutions mineures, les données cliniques précédemment fournies dans les avis spécifiques à AVALUS et les données cliniques décrites dans le chapitre [4.1.1.2](#) sont extrapolables à la génération faisant l'objet de la demande, AVALUS ULTRA.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

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

Matéiovigilance

La bioprothèse AVALUS ULTRA ayant obtenu le marquage CE en mai 2024, aucune donnée de matéiovigilance spécifique n'est à ce jour disponible. Les données issues de la matéiovigilance transmises par le demandeur concernent la bioprothèse AVALUS sur la période 2019 – 2024 (jusqu'à avril) :

- France : taux d'incidence de 0,13%.
- Europe (hors France) : taux d'incidence de 0,10%. Les principales occurrences recensées concernent des régurgitations centrales (n=4), des augmentations de gradient de pression (n=3), des mismatches patient-prothèse (n=2), des informations insuffisantes (n=2) et des dispositifs calcifiés (n=2).
- Monde (hors Europe) : taux d'incidence de 0,84%. Les principales occurrences recensées concernent des inadéquations de la forme et/ou de la taille du dispositif (n=67), des informations insuffisantes (n=50), des mismatches patient-prothèse (n=27), des événements indésirables sans identification du problème lié au dispositif ou à l'utilisation (n=47), des raisons inconnues (n=13) et des augmentations de gradient (n=5).

4.1.1.5 Bilan des données

Au total, trois études portant sur la bioprothèse valvulaire aortique AVALUS de génération antérieure à la bioprothèse faisant l'objet de la demande ont été retenues et des données de matéiovigilance actualisées sont également disponibles. Compte tenu des améliorations techniques incrémentales mineures apportées de la génération AVALUS à AVALUS ULTRA (évolutions portant sur la radio-opacité, sur la réduction du diamètre extérieur de la bioprothèse et en conséquence sur les calibreurs), les résultats spécifiques à AVALUS sont extrapolables à la bioprothèse AVALUS ULTRA, faisant l'objet de la demande. L'intégralité des données

disponibles n'est pas de nature à remettre en cause le rapport bénéfices/risques de la bioprothèse AVALUS et, en conséquence, de la bioprothèse AVALUS ULTRA.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement de la sténose ou de l'insuffisance 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 2021⁸ mettent toujours en avant la nécessité de poser l'indication lors d'une réunion multidisciplinaire tout en 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.

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.

La bioprothèse valvulaire aortique AVALUS ULTRA 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 aortique AVALUS ULTRA a un intérêt thérapeutique dans le traitement des pathologies valvulaires aortiques.

⁸ Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur J Cardiothorac Surg. 2021;60(4):727-800.

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... A 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.

L'insuffisance aortique se manifeste par une régurgitation du sang dans le cœur gauche. La surcharge hémodynamique qui en résulte se traduit par une insuffisance cardiaque et un angor. En l'absence d'un traitement chirurgical adapté, une insuffisance aortique symptomatique se traduit par une mortalité de 25% par an⁹.

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. Les études épidémiologiques estiment la prévalence du rétrécissement aortique chez le sujet âgé de plus de 75 ans à 5% et à 3% pour un rétrécissement aortique serré. La moitié de ces patients sont asymptomatiques. Cette même étude montre que 31,8% des patients ayant une valvulopathie sévère symptomatique sont récusés à la chirurgie de remplacement valvulaire en raison de comorbidités associées¹⁰.

Une enquête épidémiologique plus récente 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 ans¹¹.

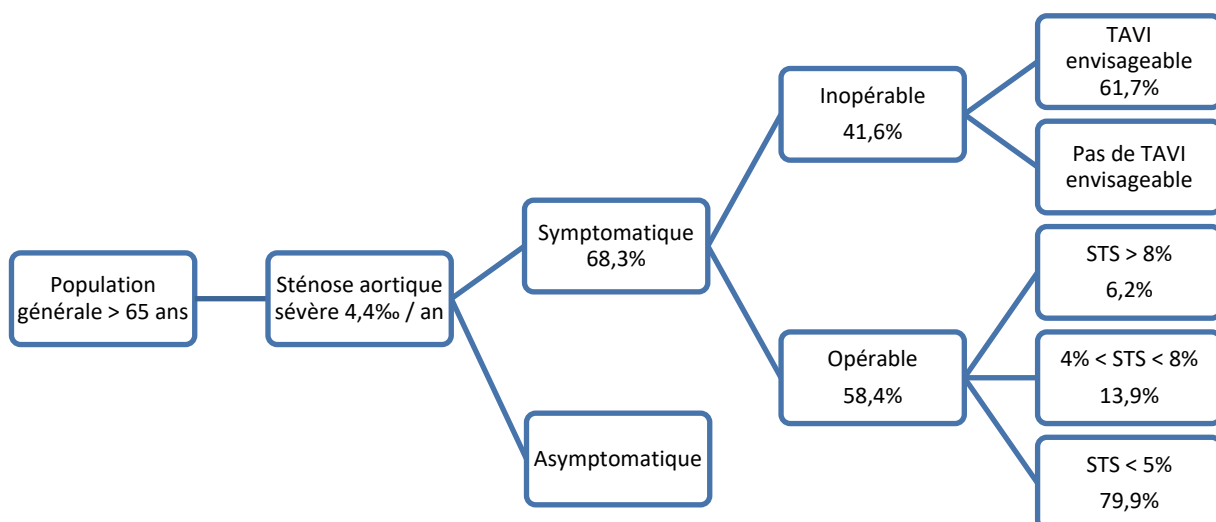
La dernière étude disponible sur la prévalence de la sténose aortique a permis l'élaboration d'un modèle permettant d'évaluer le nombre de patients potentiellement éligibles au remplacement valvulaire aortique par voie transcathéter¹². Cette étude s'est basée sur une revue systématique de la littérature associée à la réalisation d'une méta-analyse. Au total, le modèle proposé est résumé dans le schéma suivant :

⁹ Akinseye O, Pathak A, Ibebuogu U. Aortic valve regurgitation: a comprehensive review. *Curr Probl Cardiol*. 2018;43(8):315-334.

¹⁰ Société Française de Cardiologie. Recommandations de la Société française de cardiologie concernant la prise en charge des valvulopathies acquises et des dysfonctions de prothèse valvulaire. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2005;98(2 suppl):5-61.

¹¹ Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368(9540):1005-11.

¹² 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.



En ce qui concerne l'insuffisance aortique, une enquête américaine rend compte d'une prévalence globale de 4,9% et une prévalence d'insuffisance aortique de grade important à sévère dans 0,5% des cas⁹. L'incidence et la gravité de l'insuffisance aortique augmentent avec l'âge et atteint jusqu'à 2% des personnes âgées de plus de 70 ans¹³.

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 AVALUS ULTRA 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 AVALUS ULTRA, cette bioprothèse valvulaire aortique a un intérêt de santé publique.

¹³ Patibandla S, Heaton J, Azzam JS. Aortic Insufficiency. [Updated 2022 Mar 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557428/>.

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.

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 la bioprothèse valvulaire aortique AVALUS ULTRA 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,
- Insuffisance de la valve aortique.

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, la bioprothèse valvulaire aortique AVALUS ULTRA, est IRM compatible sous conditions. Les conditions de sécurité émises par le fabricant sont les suivantes :

- Champ magnétique statique de 1,5 ou de 3 T ;
- Gradient de champ spatial maximum de 2 500 gauss/cm (25 T/m) ;
- Taux d'absorption spécifique (TAS) maximum moyen sur l'ensemble du corps rapporté par le système de RM de 2 W/kg (mode de fonctionnement normal) et de 4 W/kg (mode de fonctionnement contrôlé de premier niveau).

Dans ces conditions de balayage, la bioprothèse AVALUS ULTRA devrait produire une élévation maximale de la température inférieure à 2,2°C après 15 minutes de balayage continu.

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 08/04/2024)

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 08/04/2024)

Dans les tests non cliniques, l'artéfact d'image provoqué par le dispositif s'étend à environ 20 mm de la bioprothèse AVALUS ULTRA lorsque l'imagerie est effectuée avec une séquence d'impulsions d'écho de gradient et un système d'IRM 3T.

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, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

7. Durée d'inscription proposée

Assujettie à la date de fin de prise en charge de la bioprothèse valvulaire aortique AVALUS (20/12/2027).

8. Population cible

En reprenant le modèle de Durko *et al.*¹² 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.

En ce qui concerne les patients atteints d'insuffisance aortique, les données épidémiologiques sont insuffisamment précises pour estimer la population cible de patients éligibles à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique dans cette indication.

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 2019-2023 :

Code	Libellé	2019	2020	2021	2022	2023
DBKA006	Remplacement de la valve aortique par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC.	4 891	3 598	3 261	3 278	3 184
DBKA009	Remplacement de la valve aortique et de la valve atrioventriculaire gauche par prothèse mécanique ou par bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC.	580	438	421	369	455
DBKA011	Remplacement de la valve aortique par prothèse en position non anatomique, par thoracotomie avec CEC.	2 903	2 811	2 657	2 997	3 066
DBMA001	Reconstruction de la voie aortique par élargissement antérodroit de l'anneau avec remplacement de la valve, par thoracotomie avec CEC.	92	71	86	105	124

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

Code	Libellé	2019	2020	2021	2022	2023
DBMA009	Reconstruction de l'anneau aortique avec remplacement de la valve par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC.	3 145	2 687	2 623	2 619	2 787
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.	21	17	20	30	20
DGKA011	Remplacement de l'aorte thoracique ascendante avec remplacement de la valve aortique, sans réimplantation des artères coronaires, par thoracotomie avec CEC.	702	647	629	705	707
DGKA015	Remplacement de l'aorte thoracique ascendante avec remplacement de la valve aortique, avec réimplantation des artères coronaires, par thoracotomie avec CEC.	1 375	1 304	1 266	1 406	1 522
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.	74	99	103	108	110
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.	227	207	210	228	226
	Total	14 010	11 879	11 276	11 845	12 201

La population cible des patients :

- avec sténose aortique sévère symptomatique éligibles à la chirurgie est de l'ordre de 25 800 patients par an ;
- avec insuffisance aortique éligibles à la chirurgie ne peut être estimée.

Toutes indications confondues, la population traitée annuelle est de l'ordre de 12 000 patients annuels sur les quatre dernières années.