

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MÉDICAUX**

MELODY associée à son cathéter d'insertion ENSEMBLE II

Bioprothèse valvulaire pulmonaire implantée
par voie veineuse transcutanée

Renouvellement d'inscription

**Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs
médicaux et des technologies de santé le 25 février 2025**

Faisant suite à l'examen du 11 février 2025, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 25 février 2025.

Demandeur : MEDTRONIC France SAS (France)

Fabricant : MEDTRONIC INC (États-Unis)

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

L'essentiel

Indications retenues	Pose de bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée en correction d'une dysfonction de la voie d'éjection ventriculaire droite (sténose, régurgitation pulmonaire ou lésions mixtes) chez des patients ayant une voie prothétique (un conduit prothétique, une allogreffe valvulaire ou une bioprothèse).
Service Rendu (SR)	Suffisant
Comparateur retenu	Autres bioprothèses valvulaires pulmonaires implantées par voie veineuse transcutanée.
Amélioration du Service Rendu	ASR de niveau V
Type d'inscription	Nom de marque
Durée d'inscription	5 ans

Données analysées	Par rapport à l'avis de la Commission du 15 février 2022, les données suivantes ont été analysées : Données non spécifiques : Une méta-analyse permettent de comparer le taux d'endocardite du remplacement valvulaire pulmonaire chirurgical et transcutané. Données spécifiques : – Deux recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (l'une portant sur la prise en charge des pathologies congénitales chez l'adulte, l'autre portant sur la prise en charge de l'endocardite). – Deux méta-analyses évaluant le taux d'endocardite lié à la pose d'une bioprothèse MELODY. – Les résultats à long terme de l'US Investigational Device Exemption Trial, étude prospective, multicentrique, à simple bras, post-commercialisation portant sur 171 patients. Le suivi à 5 et 10 ans est fourni.
Éléments conditionnant le Service Rendu (SR) – Spécifications techniques – Modalités de prescription et d'utilisation	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. Celles mentionnées au chapitre 5.2.
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 ayant reçu une bioprothèse valvulaire pulmonaire peut être estimée à 160 patients en 2023, en augmentation constante depuis 2019 (acte DBLF009). En 2023, le nombre de patients implantés avec une bioprothèse MELODY est au maximum de 10. Pour rappel, les experts évaluent le nombre de patients éligibles à l'implantation d'une bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée à 200 patients par an en France

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	6
3.3 Fonctions assurées	7
3.4 Acte associé	7
4. Service Rendu (SR)	7
4.1 Intérêt du produit	7
4.2 Intérêt de santé publique	17
4.3 Conclusion sur le Service Rendu (SR)	19
5. Éléments conditionnant le Service Rendu (SR)	19
5.1 Spécifications techniques minimales	19
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	19
6. Amélioration du Service Rendu	20
6.1 Comparateurs retenus	20
6.2 Niveau d'ASR	21
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	21
8. Durée d'inscription proposée	21
9. Population cible	21

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 – février 2025

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

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

1.2 Modèles et références

Descriptif des produits	Références	IUD	IUD de base
Bioprothèse valvulaire pulmonaire MELODY	PB1018	00763000253400 00763000253424 00763000253448 00763000637835	0763000B00013257L
	PB1016	00763000253394 00763000253417 00763000253431 00763000253479 00763000637828	
Système d'implantation ENSEMBLE II	ENS1018	00763000255336 00763000255367 00763000649760	
	ENS1020	00763000255343 00763000255374 00763000649777	
	ENS1022	00763000255350 00763000255381 00763000649784	

1.3 Conditionnement

La bioprothèse valvulaire pulmonaire MELODY à usage unique est fournie stérile (solutions de glutaraldéhyde) dans un emballage en verre borosilicaté fermé, par un bouchon à vis en polypropylène et un joint en propylène éthylène.

Le système d'implantation ENSEMBLE II à usage unique est stérilisé à l'oxyde d'éthylène et emballé dans une double poche de transfert stérile.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indication revendiquée

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

« pose de bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée, en correction d'une dysfonction de la voie d'éjection ventriculaire droite (sténose, régurgitation pulmonaire ou lésions mixtes) chez des patients ayant une voie prothétique (conduit, allogreffe, bioprothèse). »

1.4.2 Comparateurs revendiqués

Le comparateur revendiqué est le suivant : « les autres bioprothèses valvulaires pulmonaires implantées par voie veineuse transcutanée inscrites sur la LPPR ».

1.4.3 ASR revendiquée

Il est revendiqué une absence d'amélioration du service rendu par rapport aux autres bioprothèses valvulaires pulmonaires implantées par voie veineuse transcutanée inscrites sur la LPPR.

2. Historique du remboursement

La bioprothèse valvulaire pulmonaire associée au cathéter d'insertion ENSEMBLE II a été évaluée pour la première fois par la Commission en 2017¹. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 22 novembre 2017² (Journal officiel du 24 novembre 2017).

En 2018, la Commission avait octroyé une extension d'indication dont la prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 22 juin 2018³ (Journal Officiel du 28 juin 2018).

La dernière évaluation de la Commission date de 2022. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 12 décembre 2022⁴ (Journal Officiel du 14 décembre 2022).

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

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

¹ Avis de la Commission du 27/06/2017 relatif à MELODY, bioprothèse valvulaire pulmonaire d'origine bovine avec son système d'implantation par voie veineuse transcutanée ENSEMBLE II ; 2017. [\[lien\]](#) [consulté le 18/02/2025]

² Arrêté du 22/11/2017 portant inscription de la bioprothèse valvulaire par voie transcutanée MELODY+ENSEMBLE II et renouvellement d'inscription de la bioprothèse valvulaire par voie transcutanée MELODY+ENSEMBLE de la société MEDTRONIC France SAS au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 24/11/2017. [\[lien\]](#) [consulté le 18/02/2025]

³ Arrêté du 22/06/2018 portant modification des conditions d'inscription des bioprothèses valvulaires pulmonaires MELODY+ENSEMBLE et MELODY+ENSEMBLE II de la société MEDTRONIC France SAS inscrites au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 28/06/2018. [\[lien\]](#) [consulté le 18/02/2025]

⁴ Arrêté du 12/12/2022 portant renouvellement d'inscription de la bioprothèse valvulaire pulmonaire implantée par voie veineuse transcutanée MELODY associée à son cathéter d'insertion ENSEMBLE II de la société MEDTRONIC France inscrite au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 15/12/2022. [\[lien\]](#) [consulté le 18/02/2025]

3.2 Description

La valve pulmonaire MELODY se compose d'une valve jugulaire hétérologue d'origine bovine suturée dans un stent en platine-iridium soudée au laser (soudure contenant de l'or). Ce dispositif est disponible en deux tailles : la référence PB1018 couvre des diamètres de site d'implantation allant de 18 à 22 mm, la référence PB1016 couvre des diamètres de site d'implantation allant de 18 à 20 mm⁵. La notice d'utilisation prévoit une étape de pré-dilatation pour les conduits ayant un diamètre inférieur ou égal à 18 mm et étant inférieur au conduit d'origine.

La bioprothèse MELODY nécessite un sertissage avant son insertion. Le stent présente à ses deux extrémités des sutures de couleur différentes (blanc ou bleu) qui indiquent le sens de montage de la valve dans le système de largage.

Chaque système d'implantation se compose d'un cathéter à double ballonnet avec gaine rétractable en polytétrafluoroéthylène (PTFE). Le système d'implantation a un diamètre de 22 Fr. Une fois gonflé, le ballonnet interne atteint la moitié du diamètre du ballonnet externe. Les deux ballonnets sont en nylon. La gaine du système d'implantation comporte une lumière latérale permettant de rincer le système ; elle est recouverte d'un manchon hémostatique visant à réduire au maximum le saignement au site d'insertion. Le système d'implantation est muni d'un obturateur distal en polyéther bloc amide (PEBAX) de forme conique. Le système d'implantation est compatible avec un guide de 0,889 mm (0,035 pouce). Le système ENSEMBLE II est un cathéter d'insertion doté de bandes de marquage radio-opaques en dessous du ballonnet.

Le tableau suivant récapitule les dimensionnements obtenus après déploiement en fonction des pressions appliquées aux ballonnets interne et externe :

Taille du système d'implantation – Ballonnet interne / Ballonnet externe	Pression maximale appliquée au ballonnet interne		Pressions appliquées au ballonnet externe		Diamètre extérieur de la valve pulmonaire transcathéter correspondant (mm) ballonnet gonflé
	atm	kPa	atm	kPa	
Taille 18 mm Interne : 9 mm x 3,5 cm Externe : 18 mm x 4 cm	5	507	1	101	17,9
			2	203	18,6
			3	304	19,4
			4 (pression théorique de rupture)	405	20,1
Taille 20 mm Interne : 10 mm x 3,5 cm Externe : 20 mm x 4 cm	5	507	1	101	19,7
			2	203	20,7
			3	304	21,7
			4 (pression théorique de rupture)	405	22,4
Taille 22 mm Interne : 11 mm x 3,5 cm Externe : 22 mm x 4 cm	4,5	456	1	101	21,8
			2	203	22,8
			3 (pression théorique de rupture)	304	24,1

⁵ A noter que dans la précédente évaluation de la Commission en 2022, le fabricant avait indiqué que les sites d'implantation devaient avoir un diamètre d'au minimum 16 mm.

Il est recommandé de ne pas dépasser la taille maximale du système d'implantation de 20 mm pour la référence PB1016 et de 22 mm pour la référence PB1018 afin d'éviter la création de régurgitations.

3.3 Fonctions assurées

Les bioprothèses valvulaires pulmonaires implantées par voie veineuse transcutanée ne nécessitent pas de chirurgie avec sternotomie. Elles sont conçues pour être implantées par insertion via la veine fémorale pour placement au niveau d'une voie pulmonaire prothétique. Les feuillets de la valve sont plaqués contre la paroi du conduit. L'objectif est de rétablir un écoulement sanguin unidirectionnel entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire.

3.4 Acte associé

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 77), l'acte associé à la pose d'une bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée est référencé sous le chapitre « 4. Appareil circulatoire – 4.2 Actes thérapeutiques sur le cœur et ses vaisseaux – 4.2.2 Actes thérapeutiques sur les valves cardiaques – 4.2.2.7 Autres actes sur les orifices du cœur ».

DBLF009

Pose d'une bioprothèse de la valve pulmonaire dans un conduit prothétique, par voie veineuse transcutanée

4. Service Rendu (SR)

4.1 Intérêt du produit

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

4.1.1.1 Rappel des avis précédemment émis par la Commission

La Commission a évalué ce dispositif à plusieurs reprises. Les études portaient sur la valve MELODY, seuls les cathéters d'insertion étaient différents. Pour rappel, ENSEMBLE et ENSEMBLE II différaient par les éléments suivants :

- élimination des esters et des phtalates ;
- ajout de bandes de marquage radio-opaques sous le ballonnet.

	Avis du 27 juin 2017 [lien] MELODY + ENSEMBLE II– Demande d'inscription :
Indications retenues	Pose de bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée, en correction d'une dysfonction de la voie d'éjection ventriculaire droite (sténose et/ou régurgitation pulmonaire) chez des patients ayant un conduit prothétique ou une allogreffe valvulaire.
Comparateur retenu	MELODY associée au système d'insertion de première génération ENSEMBLE

	Avis du 27 juin 2017 [lien] MELODY + ENSEMBLE II– Demande d'inscription :
ASA	ASA V
Données fournies	– 7 études spécifiques à MELODY associée au système d'insertion ENSEMBLE de première génération : • PAS 1, étude prospective, multicentrique, à simple bras portant sur 150 patients implantés suivis 67,5 mois en moyenne. L'objectif était de confirmer la fonctionnalité de MELODY à long terme (5 ans). • PAS 2, étude prospective, multicentrique, à simple bras portant sur 101 patients implantés suivis 40,7 mois en moyenne. L'objectif était de confirmer la fonctionnalité de MELODY à court terme (6 mois) en vie réelle. • PMSS, étude prospective, multicentrique, à simple bras portant sur 63 patients implantés suivis 56 mois en moyenne. L'objectif était de suivre les performances cliniques de MELODY à long terme (5 ans). • MELODY France, étude post-inscription demandée par la Commission, prospective, multicentrique, à simple bras ayant permis l'inclusion de tous les patients implantés en France sur une période de 2 ans. L'objectif était de suivre la sécurité et la performance de MELODY en France. Au total, 86 patients ont été implantés et les résultats à 1 an étaient fournis. • La publication de Fraisse <i>et al.</i>⁶ relative au STIC qui était en cours de réalisation lors de l'évaluation de MELODY associée à ENSEMBLE de 2011. Cette étude prospective, multicentrique avait pour objectif d'évaluer les résultats cliniques et de suivre les complications de MELODY. Au total, 64 patients ont été implantés et ont été suivis 4,6 ans (médiane). • La publication de Cardoso <i>et al.</i>⁷, revue systématique de la littérature portant sur l'intérêt de la pose préalable d'un stent en vue de la prévention des fractures de stent de la valve MELODY. • La publication de Hill <i>et al.</i>⁸ relative à la surveillance post-market de la prothèse MELODY et de l'exploitation de la base de données MAUDE.
Conditions de renouvellement	Poursuite de l'étude post-inscription MELODY France jusqu'à 5 ans de suivi.

	Avis du 17 avril 2018 [lien] MELODY + ENSEMBLE II – Demande de modification des conditions d'inscription :
Indications retenues	Extension d'indication : Pose de prothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée, en correction d'une dysfonction de la voie d'éjection ventriculaire droite (sténose, régurgitation pulmonaire ou lésions mixtes) chez des patients ayant une valve préalablement implantée défaillante.

⁶ Fraisse A., Aldebert P., Malekzadeh-Milani S., Thambo J.B., Piéchaud J.F., Aucoururier P., *et al.* Melody transcatheter pulmonary valve implantation: results from a French registry. Arch Cardiovasc Dis. 2014;107(11):607-14.

⁷ Cardoso R, Ansari M, Garcia D, Sandhu S, Brinster D, Piazza N. Prestenting for prevention of melody valve stent fractures: a systematic review and meta-analysis. Catheter Cardiovasc Interv. 2016;87(3):534-9.

⁸ Hill KD, Goldstein BH, Angtuaco MJ, Chu PY, Fleming GA. Post-market surveillance to detect adverse events associated with Melody valve implantation. Cardiol Young. 2017 ;27(6):1090-1097.

	Avis du 17 avril 2018 [lien] MELODY + ENSEMBLE II – Demande de modification des conditions d'inscription :
Comparateur retenu	Chirurgie de remplacement de la voie prothétique.
ASA	ASA II
Données fournies	Une étude spécifique avait été retenue. Il s'agissait de l'étude non publiée BPV, analyse combinée de plusieurs études menées par Medtronic prenant en compte l'ensemble des patients ayant bénéficié d'une pose de valve MELODY dans une bioprothèse valvulaire pulmonaire préalablement implantée défail-lante. Toutes ces études suivaient un plan d'investigation clinique similaire. Il s'agissait d'une étude rétrospective, multicentrique, descriptive et sans hypo-thèse formulée <i>a priori</i> . Le suivi clinique prévisionnel était le suivant : évaluation pré-implantation, sortie de l'hôpital, 6 mois, 1 an et annuellement (si disponible). Au total, 125 patients avaient été inclus avec des résultats disponibles à 1 an pour 71 patients.
Conditions de renouvellement	Poursuite de l'étude post-inscription MELODY France jusqu'à 5 ans de suivi.

	Avis du 15 février 2022 [lien] MELODY + ENSEMBLE II – Demande de re-nouvellement d'inscription :
Indications rete-nues	Pose de bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée en correction d'une dysfonction de la voie d'éjection ventriculaire droite (sténose, régurgitation pulmonaire ou lésions mixtes) chez des patients ayant une voie prothétique (un conduit prothétique, une allogreffe valvulaire ou une biopro-thèse).
Comparateur retenu	Autres bioprothèses valvulaires pulmonaires implantées par voie veineuse transcutanée.
ASR	ASR V
Données fournies	Données non spécifiques : Deux méta-analyses d'études observationnelles : – Une portant sur la comparaison des résultats cliniques péri-procéduraux et à moyen terme du remplacement valvulaire pulmonaire transcutané et chirurgical avec 18 études non randomisées incluses. – Une portant sur les résultats à court et long terme de l'implantation d'une bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie transcutanée avec 19 études observationnelles incluses. Données spécifiques : – Une méta-analyse visant à déterminer l'incidence des endocardites in-fectieuses après implantation d'une bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée (gamme MELODY versus gamme SAPIEN) avec 47 études retenues. – Six études observationnelles : • PAS 1, étude prospective, multicentrique, à simple bras visant à éva-luer l'efficacité de l'implantation de MELODY à 5 ans de suivi et sa fonctionnalité à 10 ans de suivi. Cent cinquante patients ont été im-plantés et la durée moyenne de suivi était de 92,44 mois. • PAS 2, étude prospective, multicentrique, à simple bras visant à dé-crire les résultats hémodynamiques à court terme (6 mois) de

	Avis du 15 février 2022 [lien] MELODY + ENSEMBLE II – Demande de renouvellement d’inscription :
	MELODY. Cent patients ont été implantés et le suivi à 5 ans de ces patients est fourni. • Une étude prospective, monocentrique, non randomisée visant à comparer la bioprothèse valvulaire MELODY et la chirurgie sur un critère de jugement principal composite associant les décès et les échecs de la bioprothèse valvulaire MELODY. Quatre-cent-cinquante-deux patients ont été implantés (241 dans le groupe MELODY et 211 dans le groupe chirurgie) avec une durée de suivi de 4,8 ans dans le groupe MELODY et de 6,4 ans dans le groupe chirurgie. • Un registre multicentrique rétrospectif visant à décrire en vie réelle les résultats cliniques de la bioprothèse valvulaire MELODY. Cette étude a inclus 845 patients. • Une étude rétrospective multicentrique visant à évaluer la sécurité et l’efficacité de la bioprothèse valvulaire MELODY implantée dans une bioprothèse valvulaire pulmonaire défaillante chez 100 patients suivis 1 an. • L’étude post-inscription MELODY France, observationnelle, prospective, multicentrique, à simple bras visant à évaluer l’efficacité de la bioprothèse valvulaire MELODY en conditions réelles d’utilisation en France chez 80 patients suivis à 5 ans. – Une actualisation des données de matériovigilance.
Conditions de renouvellement	Actualisation des données.
Rappel des conclusions de la Commission	L’implantation de la bioprothèse valvulaire MELODY s’accompagne des principaux signaux de vigilance suivants : – les fractures de stent dont la fréquence a diminué significativement après la mise en place systématique du pré-stenting ; – les endocardites infectieuses, plus fréquentes avec les dispositifs à base de veine jugulaire bovine et en conséquence avec des résultats différents selon les bioprothèses valvulaires pulmonaires implantées par voie veineuse transcutanée. Cependant, les objectifs d’une telle implantation sont de réaliser un geste mini-invasif, de différer le recours dans le temps à une sternotomie et in fine de diminuer le nombre d’interventions chirurgicales à cœur ouvert des patients ayant une cardiopathie congénitale avec dysfonction de la voie d’éjection ventriculaire droite. Par ailleurs, MELODY étant disponible avec des tailles de 16 et 18 mm, elle permet de prendre en charge des patients avec de petits conduits.

4.1.1.2 Nouvelles données non spécifiques

Une étude multicentrique non spécifique avec collecte rétrospective des données visant à évaluer les facteurs de risque de survenue d’endocardite après la pose d’une bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée est fournie⁹. Cette étude n’a pas été retenue dans la mesure où elle a été incluse dans les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie portant sur les endocardites décrite dans le paragraphe 4.1.1.4 Evénements indésirables.

⁹ McElhinney D, Zhang Y, Aboulhosn J, Morray B, Biernacka E, Qureshi A, *et al.* Multicenter study of endocarditis after transcatheter pulmonary valve replacement. J Am Coll Cardiol. 2021;78(6):575-589.

Par ailleurs, une méta-analyse permettant de comparer le taux d'endocardite du remplacement valvulaire pulmonaire chirurgical et transcutané a été identifié¹⁰. Bien que le demandeur ait détaillé les motifs de rejet de cette publication (certaines des études incluses dans cette nouvelle méta-analyse ayant déjà été analysées dans l'avis de 2022 par le biais d'autres méta-analyses), celle-ci a été retenue car de nouvelles publications d'intérêt ont été prises en compte dans cette méta-analyse. Elle est décrite dans le chapitre 4.1.1.4 Evénements indésirables car elle porte spécifiquement sur les endocardites infectieuses.

¹⁰ Çekirdekçi E, Bagan B, Onar L, Çekirdekçi A. Infective endocarditis after transcatheter approach versus surgical pulmonary valve replacement: a meta-analysis. Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg. 2022;30(3):472-483.

4.1.1.3 Nouvelles données spécifiques

Une étude spécifique à la bioprothèse MELODY est fournie et détaillée dans le tableau suivant :

Auteur / Étude	Objectif et méthode	Principales caractéristiques des patients	Résultats	Commentaires																																																																	
Jones <i>et al.</i> 2022¹¹ Résultats à long terme de l'étude US Investigational Device Exemption Trial Durée initiale de l'étude : 5 ans. Modification du protocole permettant le suivi des patients jusqu'à 10 ans.	Evaluer l'efficacité et la sécurité de la bioprothèse MELODY à 5 et 10 ans post-implantation. Etude prospective, multicentrique (5 centres aux USA), à simple bras, post-commercialisation. Principaux critères d'inclusion : patients âgés d'au moins 5 ans et pesant au moins 30 kg ayant un conduit de la voie d'éjection du ventricule droit dysfonctionnel (régurgitation modérée à sévère) d'au moins 16 mm de diamètre et de moins de 22 mm lors de la primo-implantation. Principaux critères de non inclusion : endocardite active, espérance de vie (facteurs extra-cardiaques) < 1 an. Début / fin de l'étude : janvier 2007 à août 2020.	171 patients inclus, 150 bioprothèses MELODY implantées, 148 patients sortis de l'hôpital avec une bioprothèse pulmonaire. <table><tr><th>Variable</th><th>n=150</th></tr><tr><td>Sexe masculin</td><td>96 (64%)</td></tr><tr><td>Age ≤ 21 ans / > 21 ans</td><td>90 (60%) / 60 (40%)</td></tr><tr><td>Diagnostic d'origine</td><td></td></tr><tr><td>Tétralogie de Fallot</td><td>77 (51%)</td></tr><tr><td>Ross</td><td>31 (21%)</td></tr><tr><td>Tronc artériel</td><td>15 (10%)</td></tr><tr><td>Transpo. des gros vaiss.</td><td>16 (11%)</td></tr><tr><td>Autre</td><td>11 (7%)</td></tr><tr><td>NYHA I / II / III / IV</td><td>21 (14%) / 104 (69%) / 24 (16%) / 1 (1%)</td></tr><tr><td>ATCD chir. à cœur ouvert</td><td>2 [2 ; 3]</td></tr><tr><td>Type de conduits</td><td></td></tr><tr><td>Allogreffe</td><td>109 (73%)</td></tr><tr><td>Conduit valvulaire bio.</td><td>19 (13%)</td></tr><tr><td>Bioprothèse</td><td>11 (7%)</td></tr><tr><td>Autre</td><td>11 (7%)</td></tr><tr><td>Indication</td><td></td></tr><tr><td>Sténose</td><td>39 (26%)</td></tr><tr><td>Régurgitation</td><td>80 (53%)</td></tr><tr><td>Lésion mixte</td><td>31 (21%)</td></tr><tr><td>Taille du système : 18 mm / 20 mm / 22 mm</td><td>23 (15%) / 41 (27%) / 86 (57%)</td></tr><tr><td>Absence de pré-stent existant</td><td>113 (75%)</td></tr></table>	Variable	n=150	Sexe masculin	96 (64%)	Age ≤ 21 ans / > 21 ans	90 (60%) / 60 (40%)	Diagnostic d'origine		Tétralogie de Fallot	77 (51%)	Ross	31 (21%)	Tronc artériel	15 (10%)	Transpo. des gros vaiss.	16 (11%)	Autre	11 (7%)	NYHA I / II / III / IV	21 (14%) / 104 (69%) / 24 (16%) / 1 (1%)	ATCD chir. à cœur ouvert	2 [2 ; 3]	Type de conduits		Allogreffe	109 (73%)	Conduit valvulaire bio.	19 (13%)	Bioprothèse	11 (7%)	Autre	11 (7%)	Indication		Sténose	39 (26%)	Régurgitation	80 (53%)	Lésion mixte	31 (21%)	Taille du système : 18 mm / 20 mm / 22 mm	23 (15%) / 41 (27%) / 86 (57%)	Absence de pré-stent existant	113 (75%)	Survie globale : <table><tr><th></th><th>5 ans</th><th>10 ans</th></tr><tr><td>≤ 21 ans</td><td>99% [91 ; 100] 77 pts soumis au risque</td><td>92% [74 ; 98] 28 pts soumis au risque</td></tr><tr><td>> 21 ans</td><td>93% [81 ; 98] 45 pts soumis au risque</td><td>88% [66 ; 96] 21 pts soumis au risque</td></tr></table> Causes des décès (n=12) : 5 endocardites, 1 insuffisance respiratoire, 1 hydrocéphalie aiguë, 1 hypernatrémie, 1 œdème cérébral, 1 arythmie présumée, 1 choc septique (non lié à une endocardite), 1 cause inconnue Absence de dysfonction valv. pulmonaire : <table><tr><th></th><th>5 ans</th><th>10 ans</th></tr><tr><td>≤ 21 ans</td><td>86% [72 ; 93] 42 pts soumis au risque</td><td>64% [42 ; 80] 15 pts soumis au risque</td></tr><tr><td>> 21 ans</td><td>65% [54 ; 74] 54 pts soumis au risque</td><td>46% [29 ; 61] 17 pts soumis au risque</td></tr><tr><td>Tout âge</td><td>73% [64 ; 80] 96 pts soumis au risque</td><td>53% [40 ; 65] 32 pts soumis au risque</td></tr></table> <i>Les autres critères secondaires sont décrits dans le paragraphe suivant relatif aux événements indésirables.</i>		5 ans	10 ans	≤ 21 ans	99% [91 ; 100] 77 pts soumis au risque	92% [74 ; 98] 28 pts soumis au risque	> 21 ans	93% [81 ; 98] 45 pts soumis au risque	88% [66 ; 96] 21 pts soumis au risque		5 ans	10 ans	≤ 21 ans	86% [72 ; 93] 42 pts soumis au risque	64% [42 ; 80] 15 pts soumis au risque	> 21 ans	65% [54 ; 74] 54 pts soumis au risque	46% [29 ; 61] 17 pts soumis au risque	Tout âge	73% [64 ; 80] 96 pts soumis au risque	53% [40 ; 65] 32 pts soumis au risque	Etude observationnelle de nature descriptive avec une faible cohorte suivie à 10 ans.
Variable	n=150																																																																				
Sexe masculin	96 (64%)																																																																				
Age ≤ 21 ans / > 21 ans	90 (60%) / 60 (40%)																																																																				
Diagnostic d'origine																																																																					
Tétralogie de Fallot	77 (51%)																																																																				
Ross	31 (21%)																																																																				
Tronc artériel	15 (10%)																																																																				
Transpo. des gros vaiss.	16 (11%)																																																																				
Autre	11 (7%)																																																																				
NYHA I / II / III / IV	21 (14%) / 104 (69%) / 24 (16%) / 1 (1%)																																																																				
ATCD chir. à cœur ouvert	2 [2 ; 3]																																																																				
Type de conduits																																																																					
Allogreffe	109 (73%)																																																																				
Conduit valvulaire bio.	19 (13%)																																																																				
Bioprothèse	11 (7%)																																																																				
Autre	11 (7%)																																																																				
Indication																																																																					
Sténose	39 (26%)																																																																				
Régurgitation	80 (53%)																																																																				
Lésion mixte	31 (21%)																																																																				
Taille du système : 18 mm / 20 mm / 22 mm	23 (15%) / 41 (27%) / 86 (57%)																																																																				
Absence de pré-stent existant	113 (75%)																																																																				
	5 ans	10 ans																																																																			
≤ 21 ans	99% [91 ; 100] 77 pts soumis au risque	92% [74 ; 98] 28 pts soumis au risque																																																																			
> 21 ans	93% [81 ; 98] 45 pts soumis au risque	88% [66 ; 96] 21 pts soumis au risque																																																																			
	5 ans	10 ans																																																																			
≤ 21 ans	86% [72 ; 93] 42 pts soumis au risque	64% [42 ; 80] 15 pts soumis au risque																																																																			
> 21 ans	65% [54 ; 74] 54 pts soumis au risque	46% [29 ; 61] 17 pts soumis au risque																																																																			
Tout âge	73% [64 ; 80] 96 pts soumis au risque	53% [40 ; 65] 32 pts soumis au risque																																																																			

¹¹ Jones T, McElhinney D, Vincent J, Hellenbrand W, Cheatham J, Berman D, *et al.* Long-term outcomes after MELODY transcatheter pulmonary valve replacement in the US investigational device exemption trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2022;15(1):e010852.

Par ailleurs, deux méta-analyses permettant de caractériser le taux d'endocardite de MELODY ont été identifiées^{12,13}. Bien que le demandeur ait détaillé les motifs de rejet de ces deux publications (certaines des études incluses dans ces deux nouvelles méta-analyses ayant déjà été analysées dans l'avis de 2022 par le biais d'autres méta-analyses), elles ont été retenues car de nouvelles publications d'intérêt ont été prises en compte dans ces méta-analyses. Ces deux méta-analyses sont décrites dans le chapitre suivant (4.1.1.4 Événements indésirables) car elles portent spécifiquement sur les endocardites infectieuses.

4.1.1.4 Événements indésirables

Événements indésirables des études

Recommandations de pratique clinique

Les recommandations de pratique clinique de la Société Européenne de Cardiologie de :

- 2020¹⁴ **sur la prise en charge des pathologies congénitales chez l'adulte** soulignent que les études récentes confirment le risque relativement élevé d'endocardite des patients bénéficiant d'une chirurgie sur la valve pulmonaire, particulièrement en cas d'antécédent d'endocardite ou d'implantation d'un conduit issu d'une veine jugulaire bovine. Une attention particulière doit être portée lors de l'implantation d'une bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée de la gamme MELODY.
- 2023¹⁵ **sur la prise en charge de l'endocardite** rapportent que le taux d'incidence de l'endocardite infectieuse post-implantation de bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie transcathéter est comprise entre 1,6 et 4 /100-patients-années. Ce taux semble plus élevé que ce qui a été rapporté pour les bioprothèses implantées par voie chirurgicale. Bien que quelques études suggèrent un surrisque associé à l'utilisation de valves issues de jugulaire bovine, une large étude multicentrique incluant différents types de prothèses ne montre pas de différence entre les différents types de valves. Les facteurs associés au surrisque d'endocardite infectieuse seraient un âge jeune, un antécédent d'endocardite infectieuse et un gradient transvalvulaire résiduel élevé.

¹² Machanahalli Balakrishna A, Dilsaver D, Aboeata A, Gowda R, Goldsweig A, Vallabhajosyula S, *et al.* Infective endocarditis risk with Melody versus Sapien Valves following transcatheter pulmonary valve implantation: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *J Clin Med.* 2023;12(15):4886. doi:10.3390/jcm12154886.

¹³ Veldurthy S, Shrivastava D, Majeed F, Ayaz T, Munir A, Haider A, *et al.* Incidence of infective endocarditis post-TPVR with MELODY valve in pediatric patients: a systematic review and meta-analysis. *Curr Cardiol Rev.* 2024. doi:10.2174/011573403X324878240903045701.

¹⁴ Baumgartner H, De Backer S, Babu-Narayan S, Budts W, Chessa M, Diller G, *et al.* 2020 ESC guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2021;42(6):563-645.

¹⁵ Delgado V, Marsan N, de Waha S, Bonaros N, Brisa M, Burri H, *et al.* 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J.* 2023;44(39):3948-4042.

Méta-analyses

Auteur	Objectif et méthode	Résultats	Commentaires
Çekirdekçi et al. 2022 ¹⁰ Résultats non spécifiques à MELODY	Objectif : comparer le taux d'incidence d'endocardite infectieuse après remplacement valvulaire pulmonaire par voie chirurgicale ou par voie transcutanée pour identifier les facteurs de risque et évaluer le possible impact sur la mortalité. Méthode : revue systématique suivant la méthode PRISMA (consultation de PUBMED, COCHRANE, EMBASE, SCOPUS, WEB OF SCIENCES, complétée par une recherche manuelle, restriction à l'anglais, date de fin : 22/12/2021). Sélection des études par deux personnes et implication d'une troisième personne en cas de litige. Utilisation de la méthode de Mantel-Haenszel ou d'un modèle à effet aléatoire. Réalisation de funnel plot.	15 études portant sur un total de 4706 patients Méthode transcutanée vs chirurgicale (< 1 en faveur du transcutané, ≥ 1 en faveur de la chirurgie) : – Taux d'endocardite : – OR 2,68 IC _{95%} [1,83 ; 3,93], I ² = 5% – – Taux de mortalité : – OR 0,73 IC _{95%} [0,43 ; 1,25], I ² = 0%	Méta-analyse d'études observationnelles avec de nombreuses études avec recueil rétrospectif et/ou monocentrique. Réalisation d'analyses de sensibilité dont les résultats sont convergents avec les analyses principales.
Machanahalli Balakrishna et al. 2023 ¹² Résultats spécifiques à MELODY	Objectif : Evaluer le taux d'endocardite infectieuse à la suite de la réalisation de l'implantation d'une bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée et identifier les disparités entre les principaux types de bioprothèses utilisés couramment. Méthode : revue systématique suivant la méthode PRISMA (consultation de MEDLINE, EMBASE, PUBMED et COCHRANE, date de fin 01/01/2023). Sélection des études par deux personnes et implication d'une troisième personne en cas de litige. Exclusion des études rétrospectives. Utilisation d'un modèle à effet fixe en cas de faible hétérogénéité. Utilisation d'un modèle à effet aléatoire en cas de forte hétérogénéité. Réalisation de funnel plot.	22 études prospectives, observationnelles incluses (10 portant sur MELODY, 8 portant sur les valves de la gamme SAPIEN et 4 portant sur les deux gammes de valves. 1395 patients ayant une valve MELODY et 572 patients ayant une SAPIEN). Taux d'incidence d'endocardite infectieuse : Avec MELODY : 8,5% IC _{95%} [4,8 ; 15,2], I ² =83% Avec la gamme SAPIEN : 2,1% IC _{95%} [0,9 ; 5,1], I ² =0% Incidence d'endocardite infectieuse avec la gamme SAPIEN réduite de 79,6% IC _{95%} [24,2 ; 94,4] par rapport à MELODY (méta-régression). Funnel plot : peu de biais.	Méta-analyse d'études observationnelles à simple bras dont certaines portent sur de petits effectifs. Réalisation de 4 analyses de sensibilité dont les résultats sont convergents avec les analyses rapportées. La méthode décrite ne permet pas d'évaluer si seul les publications en langue anglaise ont été identifiées ou si d'autres langues ont été prise en compte. Il n'est pas mentionné la recherche de la littérature grise.
Veldurthy et al. 2024 ¹³ Résultats spécifiques à MELODY	Objectif : Caractériser l'incidence d'endocardite infectieuse après la pose d'une bioprothèse MELODY dans une population pédiatrique . Méthode : revue systématique suivant la méthode PRISMA (consultation de PUBMED, MEDLINE, SCOPUS et SCIENCE DIRECT, complétée par une recherche manuelle, période de recherche : 2010 - 2023). Sélection des études par deux personnes et implication d'une troisième personne en cas de litige. Recherche des biais.	4 études (2 prospectives, 2 avec recueil rétrospectif) portant sur un total de 414 patients. Etudes caractérisées comme étant à faible risque de biais par les auteurs. Age moyen de la population concernée : 12,7 ans ± 3,11 Taux d'incidence d'endocardite infectieuse avec MELODY : 17,7% IC _{95%} [3,84 ; 31,55], I ² =100% Durée moyenne d'apparition de l'endocardite infectieuse avec MELODY : 2,18 ans IC _{95%} [0,35 ; 4,01], I ² =94%	Méta-analyse d'études observationnelles dont certaines avec recueil rétrospectif. La méthode décrite ne permet pas d'évaluer si seules les publications en langue anglaise ont été identifiées ou si d'autres langues ont été prise en compte. La littérature grise n'a pas été recherchée. Résultats à interpréter au regard de l'hétérogénéité élevée.

Étude clinique – Jones *et al.* 2022¹¹

Les événements indésirables se rapportant à la survie globale et à la survie sans dysfonction valvulaire sont décrits dans le tableau relatif aux nouvelles données spécifiques. Les autres complications recensées sont décrites ci-dessous :

– Survie sans réintervention / réopération :

	10 ans
Survie sans réintervention	55% [45 ; 63] (nombre de patients soumis au risque 36)
Survie sans réopération	79% [67 ; 87] (nombre de patients soumis au risque 49)

– Endocardite :

	5 ans	10 ans
Absence d'endocardite liée à la valve pulmonaire	95% [89 ; 98] (nombre de patients soumis au risque 118)	81% [69 ; 89] (nombre de patients soumis au risque 46)
Absence de toute endocardite	91% [84 ; 95] (nombre de patients soumis au risque 115)	76% [63 ; 85] (nombre de patients soumis au risque 45)

– Fracture majeure de stent :

	5 ans	10 ans
Absence de fracture majeure de stent	85% [78 ; 91] (nombre de patients soumis au risque 105)	84% [70 ; 92] (nombre de patients soumis au risque 40)

- 20 patients avec fracture majeure de stent sans pré-stenting
- 3 patients avec fracture majeure de stent avec pré-stenting

Matéριοvigilance

1- Bioprothèse MELODY

Les données de matériovigilance rapportées à la fois au niveau français, européen et mondial pour la bioprothèse MELODY concernent la période de 2019 à fin août 2024 :

- France : aucun événement de matériovigilance n'a été recensé.
- Europe (hors France) : incidence 0,40%. La principale occurrence observée concerne des fractures de stent (n=2).
- Monde (hors Europe) : incidence 7,1%. Les principales occurrences observées concernent : des événements insuffisamment caractérisés ou non définis (n=134), des événements indésirables sans problème d'utilisation ou sans problème lié au dispositif (n=48), des fractures de stent (n=24), des problèmes liés à l'interaction entre le patient et le dispositif (n=16) et des augmentations de gradient (n=15).

2- Système d'insertion ENSEMBLE II

Les données de matériovigilance rapportées à la fois au niveau français, européen et mondial pour le système d'insertion ENSEMBLE II concernent la période de 2019 à fin août 2024 :

- France : aucun événement de matériovigilance n'a été recensé.

- Europe (hors France) : incidence 0,04%. L'occurrence observée concerne une séparation de composants.
- Monde (hors Europe) : incidence 0,1%. Les principales occurrences observées concernent une rupture de matériel, une perforation du matériel, une mauvaise position du dispositif, un échec d'avancement et un code non disponible.

4.1.1.5 Bilan des données

Au total, par rapport à la précédente évaluation, 1 méta-analyse non spécifique, 2 méta-analyses spécifiques, 1 recommandation de pratique clinique et 1 étude observationnelle rapportant des résultats à long terme ont été retenues. Une mise à jour des données de matériovigilance est également fournie.

L'avis de 2022 sur la bioprothèse MELODY rendait compte de deux signaux de vigilance : les fractures de stent et les endocardites.

Parmi les nouveaux éléments de preuve retenus, les méta-analyses rendent compte d'un taux d'endocardite infectieuse plus important :

- par voie transcutanée que par voie chirurgicale,
- avec la bioprothèse MELODY par rapport à d'autres bioprothèses valvulaires pulmonaires implantées par voie veineuse transcutanée.

Les deux recommandations de pratique clinique de la Société Européenne de Cardiologie, l'une portant sur le remplacement valvulaire transcutané (2020) et l'autre portant sur l'endocardite infectieuse (2023), rendent compte de résultats divergents :

- la première attirant l'attention sur le risque d'endocardite plus élevé observé avec les bioprothèses issues de jugulaire bovine, dont MELODY ;
- la seconde soulignant que le type de prothèse n'est pas un facteur de risque.

L'analyse de l'activité¹⁶ montre un nombre faible d'implantations de la bioprothèse MELODY : moins de 5% des patients nécessitant l'implantation d'une bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie transcutanée ont reçu une bioprothèse MELODY sur ces deux dernières années. Cependant, cette bioprothèse permet de prendre en charge des patients ayant de petits conduits pulmonaires qui ne sont pas couverts par les alternatives disponibles.

4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

La correction des anomalies de la voie d'éjection du ventricule droit peut faire appel à l'implantation d'une allogreffe, d'un conduit prothétique (valvé ou non) ou d'un patch d'élargissement. La longévité de ces substituts est limitée du fait de l'absence de croissance des tubes ou des matériaux et de leur dégénérescence secondaire à la calcification de la valve d'une part, ou en raison de l'accumulation de tissu fibreux dans la voie prothétique d'autre part. La dégénérescence de la voie prothétique peut éventuellement s'accompagner d'une régurgitation. En fonction du mode de dégénérescence, plusieurs alternatives peuvent être envisagées.

L'obstruction de la voie d'éjection liée à la sténose de la valve ou du conduit prothétique entraîne l'élévation chronique de la pression systolique dans le ventricule droit, lequel réagit en s'hypertrophiant. Ce phénomène est bien toléré sur le plan fonctionnel mais peut conduire à une dysfonction systolique du ventricule droit lorsque la pression systolique est supérieure au seuil des $\frac{3}{4}$ de la pression

¹⁶ Voir paragraphe 9. Population cible. L'analyse réalisée par la Commission rend compte des effectifs exacts non communiqués dans cet avis afin de préserver l'anonymat des informations diffusées.

systémique. Outre l'implantation d'une bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée, deux possibilités sont offertes :

- La dilatation simple au ballonnet : elle permet seulement de lever la sténose de façon transitoire. De ce fait, cette technique est progressivement abandonnée dans le traitement des lésions obstructives de la voie d'éjection droite à l'exception des sténoses natives.
- La pose d'un stent nu : elle permet de prolonger la viabilité des conduits prothétiques et de retarder le recours à la chirurgie sans en annuler l'indication. La mise en place d'un stent nu peut être précédée ou non d'une dilatation simple au ballonnet. Cependant, l'implantation d'un stent nu implique l'apposition des feuillets valvulaires contre la paroi vasculaire, créant ainsi une fuite pulmonaire.

La régurgitation pulmonaire, secondaire à la dégénérescence de la voie prothétique ou à la pose d'un stent nu, est délétère pour la fonction ventriculaire droite. À long terme, cette fuite peut conduire à des arythmies atriales et ventriculaires ainsi qu'au décès par mort subite. Hormis l'implantation d'une bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée, seule une chirurgie invasive à cœur ouvert sous circulation extracorporelle peut être envisagée.

Au vu des données, la Commission estime que la bioprothèse valvulaire pulmonaire MELODY associée à son cathéter d'insertion ENSEMBLE II a une place dans la stratégie thérapeutique liée à la prise en charge des patients ayant une voie pulmonaire prothétique préalablement implantée dégénérante et plus particulièrement pour les patients ayant de petits conduits pulmonaires.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à la bioprothèse valvulaire pulmonaire MELODY associée à son cathéter d'insertion ENSEMBLE II.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

Les cardiopathies congénitales complexes concernées par la reconstruction de la voie d'éjection du ventricule droit chez le patient jeune comprennent notamment :

- le tronc artériel commun ;
- la tétralogie de Fallot avec sténose ou atrésie pulmonaire ;
- la malposition ventriculaire artérielle avec sténose pulmonaire ;
- les formes graves des sténoses valvulaires aortiques, nécessitant une opération selon la technique de Ross (transfert de la valve pulmonaire en position aortique avec reconstruction de la voie pulmonaire).

Ces pathologies exposent au risque de décompensation cardiaque dès les premières semaines de la vie. Ce sont des affections graves et complexes qui engagent le pronostic vital.

L'intervention de Ross permet de traiter certains cas graves de sténose aortique congénitale, celle-ci ne représentant que 2,3% des patients souffrant de sténose aortique.

Dans toutes ces situations cliniques, l'implantation d'un conduit valvé (allogreffe ou substitut prothétique) ou d'un patch d'élargissement est indiquée. Leur durée de vie est cependant limitée du fait de leur dégénérescence et de l'absence de croissance du tube inerte ou des matériaux parallèlement à celle de l'enfant. Ce traitement impose au cours de la vie du patient plusieurs réinterventions pour

changer la voie prothétique. La chirurgie est invasive avec des comorbidités inhérentes à la réouverture sternale, à la mise en place d'une circulation extracorporelle et à un séjour hospitalier prolongé. Ces réinterventions tendent à être retardées ce qui ne fait que contribuer à augmenter le risque chirurgical du patient.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

La prévalence des cardiopathies congénitales dans le monde est de 9 pour 1000 nouveau-nés, avec une variation géographique importante. Alors que la prévalence des cardiopathies congénitales sévères est en baisse dans de nombreux pays occidentaux en raison du dépistage fœtal et de l'interruption de grossesse, la prévalence globale à l'échelle mondiale augmente. En raison des évolutions médicales, chirurgicales et technologiques, plus de 90% des personnes nées avec une cardiopathie congénitale survivent à présent jusqu'à l'âge adulte. En conséquence, la prévalence des cardiopathies congénitales chez les adultes a augmenté et dépasse maintenant le nombre d'enfants avec une cardiopathie congénitale¹⁷.

Il peut être estimé que la chirurgie des cardiopathies congénitales représente moins de 10% de l'ensemble des actes de chirurgie cardiaque pratiqués en France¹⁸. Environ 22% de ces patients présentent des malformations au niveau de la voie ventriculaire droite et subissent pour la plupart une intervention dans la petite ou la très petite enfance. Compte tenu de l'amélioration des techniques, la population des enfants opérés de malformations congénitales devenus adultes augmente ce qui implique un nombre de réinterventions plus élevé. La proportion d'adultes ayant une malformation cardiaque congénitale dépasse à présent celle des enfants ayant ces mêmes pathologies.

4.2.3 Impact

Les cardiopathies congénitales intéressant la voie d'éjection du ventricule droit sont traitées par la mise en place d'un conduit prothétique ou d'un patch d'élargissement avec sternotomie. La durée de vie de ces voies prothétiques étant limitée, les patients devront subir des interventions chirurgicales itératives de remplacement de conduit avec une augmentation du risque opératoire du fait des comorbidités inhérentes à la réouverture sternale, à la mise en place d'une circulation extracorporelle et à un séjour hospitalier prolongé.

L'implantation d'une bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée sans circulation extracorporelle permet de retarder le recours à la chirurgie en prolongeant la durée de vie de la voie prothétique sténosée et/ou régurgitante. Cette procédure permet de réduire la durée d'hospitalisation avec un délai de reprise d'activité diminué par rapport à la chirurgie.

La bioprothèse valvulaire pulmonaire MELODY associée à son cathéter d'insertion ENSEMBLE II répond à un besoin couvert par les autres bioprothèses valvulaires pulmonaires implantées par voie transcutanée inscrites sur la LPPR.

¹⁷ Baumgartner H, De Backer S, Babu-Narayan S, Budts W, Chessa M, Diller G, et al. 2020 ESC guidelines for the management of adult congenital heart disease. Eur Heart J. 2021;42(6):563-645.

¹⁸ Raïsky O, Voyhé P. Nouveautés en chirurgie cardiaque pédiatrique. E-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie. 2005;4(3) :5-8.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la gravité des pathologies concernées et de l'amélioration clinique apportée, la bioprothèse valvulaire pulmonaire MELODY associée à son cathéter d'insertion ENSEMBLE II a un intérêt de santé publique.

4.3 Conclusion sur le Service Rendu (SR)

La Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu (SR) est suffisant pour le renouvellement d'inscription de la bioprothèse valvulaire pulmonaire MELODY associée à son cathéter d'insertion ENSEMBLE II sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande le maintien d'une inscription sous nom de marque dans les indications suivantes :

Pose de prothèse valvulaire par voie veineuse transcutanée, en correction d'une dysfonction de la voie d'éjection ventriculaire droite (sténose, régurgitation pulmonaire ou lésions mixtes) chez des patients ayant une voie prothétique (un conduit prothétique, une allogreffe valvulaire ou une bioprothèse).

5. Éléments conditionnant le Service Rendu (SR)

5.1 Spécifications techniques minimales

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

5.2 Modalités de prescription et d'utilisation

Les conditions d'implantation et techniques de fonctionnement doivent être conformes à celles précisées respectivement aux articles [R. 6123-128 à R. 6123-133-2](#) et aux articles [D. 6124-179 à D. 6124-185-1](#) du code de la santé publique. En outre, la Commission recommande les conditions suivantes.

Composition du plateau technique :

Les prérequis indispensables à l'implantation de valves pulmonaires par voie veineuse transcutanée ont été définis comme suit :

- le centre médico-chirurgical doit regrouper sur le même site et dans le même bâtiment les plateaux techniques de cardiologie interventionnelle congénitale et de chirurgie cardiaque congénitale dans le cas où une conversion en urgence est nécessaire ;
- l'acte doit être réalisé dans une salle de cathétérisme conforme à un bloc opératoire en termes d'asepsie, avec une salle de réveil à proximité ;
- la nécessité d'une définition optimale d'images radiographiques pour la réalisation des procédures de cathétérisme et de contrôle radiologique ;
- la possibilité de réaliser dans le centre une circulation extracorporelle ;
- l'accès à un capteur biplan est recommandé.

Composition de l'équipe pluridisciplinaire :

Pendant l'intervention en salle de cathétérisme doivent être présents deux médecins justifiant d'une formation et d'une expérience dans la pratique d'actes interventionnels, sous imagerie médicale, par voie endovasculaire, en cardiologie attestées selon les modalités précisées par arrêté du ministre chargé de la santé et ayant l'expérience des cardiopathies congénitales, ainsi qu'un anesthésiste réanimateur habitué à la chirurgie à cœur ouvert et à la prise en charge des patients ayant des cardiopathies congénitales. Dans le centre doit également être présent un chirurgien cardiaque ayant l'expérience des cardiopathies congénitales.

Formation et expérience requises :

Pour prétendre à l'implantation d'une bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée, les praticiens doivent :

- avoir une formation de cathétérisme cardiaque interventionnel congénital ;
- avoir acquis, dans le cadre d'une formation initiale spécifique aux dispositifs implantés dans le centre, la connaissance nécessaire à cette activité et la maintenir ;
- avoir une formation pratique à la technique effectuée par compagnonnage.

Nombre de centres pouvant réaliser l'implantation et volume d'activité :

La Commission est attachée à ce qu'une répartition géographique optimale existe, sachant que peu de centres peuvent prétendre à l'implantation des bioprothèses valvulaires pulmonaires par voie transcutanée (7 à 10 centres). Toutefois, la Commission estime également que chaque centre planteur ne devrait pas faire moins de 5 implantations par an.

Modalités de suivi du patient :

Les patients doivent être suivis à leur sortie de l'établissement et à 1 mois, 6 mois, et 1 an après l'implantation puis 1 fois par an. À chaque visite, un examen clinique devra être effectué ainsi qu'une échocardiographie doppler transthoracique et un électrocardiogramme. Une IRM sera effectuée à 1 an puis une fois par an.

Traitement antiagrégant plaquettaire :

Acide acétylsalicylique maintenu à dose antiagrégante pendant au moins 6 mois.

Cas des endocardites infectieuses :

Il existe un surrisque d'endocardite infectieuse avec l'implantation d'une bioprothèse valvulaire MELODY (voir pp.13-16 de cet avis). À cet effet, une attention particulière doit être portée lors de l'implantation de cette bioprothèse.

6. Amélioration du Service Rendu

6.1 Comparateurs retenus

Dans les indications de remplacement de valve prothétique pulmonaire de type allogreffe, conduit ou bioprothèse, d'autres bioprothèses valvulaires pulmonaires implantées par voie veineuse transcutanée sont également utilisées dans les centres planteurs français. À ce titre, ce comparateur est retenu par la Commission.

Comparateur : autres bioprothèses valvulaires pulmonaires implantées par voie veineuse transcutanée pour les patients ayant une voie prothétique de type conduit ou une allogreffe.

6.2 Niveau d’ASR

La Commission s’est prononcée pour une absence d’Amélioration du Service Rendu (ASR V) de MELODY par rapport aux autres bioprothèses valvulaires pulmonaires implantées par voie veineuse transcutanée .

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

Aucune étude post-inscription spécifique n’est attendue pour le renouvellement d’inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l’inscription au remboursement des produits et prestations.

8. Durée d’inscription proposée

5 ans.

9. Population cible

La population cible est celle des patients ayant une voie d’éjection ventriculaire droite prothétique (un conduit prothétique, une allogreffe valvulaire ou une bioprothèse) dysfonctionnelle et susceptible de bénéficier d’une bioprothèse MELODY.

Aucune donnée épidémiologique n’est disponible dans l’indication retenue. La population cible ne peut être estimée avec précision. Les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d’Information (PMSI) ont été exploitées à partir du programme national DIAMANT⁴ piloté par l’ARS Ile de France. La sélection a porté sur :

- Le nombre de patients distincts ayant eu l’acte DBLF009 :

	2019	2020	2021	2022	2023
DBLF009 - Pose d'une bioprothèse de la valve pulmonaire dans un conduit prothétique, par voie veineuse transcutanée	114	102	141	145	159

- Le nombre de patients distincts ayant eu l’acte DBLF009 associé à la pose d’une bioprothèse MELODY :

	2019	2020	2021	2022	2023
3203608 – MELODY + ENSEMBLE	32	Entre 1 et 10	Entre 1 et 10	0	0
3249094 – MELODY + ENSEMBLE 2	Entre 1 et 10	20	28	20	Entre 1 et 10

Pendant la période 2019 - 2023, il est noté une augmentation constante du nombre de réalisations d'actes de pose de bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée. Pour rappel, les experts évaluent le nombre de patients éligibles à l'implantation d'une bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée à 200 patients par an en France.

La population ayant reçu une bioprothèse valvulaire pulmonaire peut être estimée à 160 patients en 2023, en augmentation constante depuis 2019 (acte DBLF009). En 2023, le nombre de patients implantés avec une bioprothèse MELODY est au maximum de 10.