

**AVIS SUR LES
DISPOSITIFS
MEDICAUX****HARMONY****Bioprothèse valvulaire pulmonaire implantée
par voie veineuse transcutanée**

Inscription

**Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs
médicaux et des technologies de santé le 1er juillet 2025**

Faisant suite à l'examen du 17 juin 2025, la CNEDiMTS a adopté l'avis le 1er juillet 2025.

Demandeur : MEDTRONIC France SAS (France)**Fabricant** : MEDTRONIC Inc (Etats-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 chez des patients ayant une régurgitation pulmonaire et une voie d'éjection du ventricule droit réparée par patch d'élargissement ou une voie d'éjection du ventricule droit native non prothétique.
Service Attendu (SA)	Suffisant
Comparateur retenu	Chirurgie de reprise de la voie d'éjection du ventricule droit
Amélioration du Service Attendu (ASA)	ASA de niveau II
Type d'inscription	Nom de marque sur la LPPR
Durée d'inscription	5 ans
Données analysées	Trois études spécifiques ont été retenues : – Une étude de faisabilité, prospective, multicentrique à simple bras portant sur 21 patients suivis jusqu'à 5 ans. – Une étude prospective, multicentrique à simple bras poolant les résultats de l'étude de faisabilité et de la cohorte Continued Access Protocol, portant sur 89 patients suivis 1an.

- Une étude multicentrique, à simple bras avec collecte rétrospective des données portant sur 243 patients avec une durée de suivi médiane de 13 mois.

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 HARMONY est IRM compatible sous conditions, décrites au chapitre 5.2.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats d'une étude de suivi spécifique réalisée avec la participation des professionnels de santé concernés visant à décrire chez tous les patients implantés en France et par indication (voie native ou voie patchée) et par référence (22 et 25) : les décès, les hospitalisations pour cause cardiovasculaire, les réinterventions, les transplantations, les fractures de stent, les endocardites, les arythmies, les dysfonctions valvulaires pulmonaires, les fuites pulmonaires et le gradient transvalvulaire moyen. Par ailleurs la demande de renouvellement devra apporter les résultats actualisés de la cohorte <i>Continued Access Protocol</i> et de l'étude post-commercialisation pour lesquelles il est prévu un suivi des patients à 10 ans.
Population cible	Le nombre de patients distincts ayant eu une réparation ou une dilatation de la voie d'éjection ventriculaire droite peut être estimée à 250 par an par indication, soit au total de l'ordre de 500 patients. Ce chiffre est à moduler car tous ces patients ne sont pas automatiquement éligibles à l'implantation de la bioprothèse HARMONY. Les experts estiment la population susceptible de recevoir un tel système à 350 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	5
3.3 Fonctions assurées	6
3.4 Acte(s) associé(s)	6
4. Service Attendu (SA)	6
4.1 Intérêt du produit	6
4.2 Intérêt de santé publique	15
4.3 Conclusion sur le Service Attendu (SA)	17
5. Éléments conditionnant le Service Attendu (SA)	17
5.1 Spécifications techniques minimales	17
5.2 Modalités de prescription et d'utilisation	17
6. Amélioration du Service Attendu (ASA)	19
6.1 Comparateur retenu	19
6.2 Niveau d'ASA	19
7. Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	19
8. Durée d'inscription proposée	19
9. Population cible	19

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – juillet 2025

1. Objet de la demande

1.1 Qualification de la demande

Demande 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

Modèles	Descriptif des produits	IUD-ID
HARMONY-22	Bioprothèse	00763000338985
		00763000585242
HARMONY-25		00763000338992
		00763000585259
HARMONY-DCS	Système de pose	00763000582951
		00763000341367

1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile.

La stérilisation de la valve prothétique est réalisée avec une solution de glutaraldéhyde apyrogène. Le système de pose est stérilisé à l'oxyde d'éthylène.

1.4 Revendications du demandeur

1.4.1 Indications revendiquées

La demande 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 (régurgitation pulmonaire) chez des patients ayant une voie d'éjection du ventricule droit native ou préalablement réparée avec un patch d'élargissement.* »

1.4.2 Comparateur revendiqué

Le comparateur revendiqué est : « *la reprise chirurgicale de la voie d'éjection du ventricule droit.* »

1.4.3 ASA revendiquée

Il est revendiqué une amélioration importante du service attendu (ASA II) par rapport à la reprise chirurgicale de la voie d'éjection du ventricule droit.

2. Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du DM.

3. Caractéristiques du produit

3.1 Marquage CE

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

3.2 Description

La bioprothèse HARMONY se compose d'une valve péricardique porcine suturée à l'intérieur d'un cadre en nitinol cousu sur un tissu tricoté en polyester. L'extrémité côté flux entrant de la bioprothèse comporte une boucle de suture de fixation sur chaque maille à fileter sur la spirale du système de pose pendant le chargement. La bioprothèse est traitée avec un processus d'antiminéralisation à base d'acide alpha-amino oléique destiné à atténuer la calcification des feuillets. Les caractéristiques techniques des bioprothèses sont les suivantes :

	Taille 22 mm		Taille 25 mm	
	Hauteur de la section	Taille anatomique (diamètre dérivé du périmètre)	Hauteur de la section	Taille anatomique (diamètre dérivé du périmètre)
Côté flux sortant artère pulmonaire distale / bifurcation	19 mm	22 – 28 mm	17 mm	25 – 38 mm
Logement de la valve	21 mm	> 22 mm	18 mm	> 25 mm
Côté flux d'entrée artère pulmonaire proximale / RVOT	15 mm	23 – 39 mm	16 mm	32 – 48 mm

La conception de la valve HARMONY permet un ancrage non pas au niveau du tronc de l'artère pulmonaire mais un double ancrage au niveau du segment proximal et du segment distal de l'artère pulmonaire.

Le système de pose comporte une tige externe tressée dotée d'une capsule doublée de polytétrafluoroéthylène (PTFE) dans laquelle est logée la bioprothèse. Ce système comprend une extrémité distale effilée souple. La bioprothèse est fixée à l'extrémité distale du système de pose et est protégée par la capsule durant la pose. Le déploiement de la bioprothèse auto-expansible est commandé en tirant la tige externe, permettant à la bioprothèse de s'ouvrir. Le système de pose a un diamètre extérieur nominal de 25 Fr et une longueur utile nominale de 101 cm. Le système de pose est compatible avec un fil-guide intravasculaire de 0,889 mm.

3.3 Fonctions assurées

Cette bioprothèse valvulaire pulmonaire vise à être implantée, par insertion via la veine fémorale, pour placement au niveau de la voie d'éjection du ventricule droit, native ou patchée. L'objectif est de rétablir un écoulement sanguin unidirectionnel entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire.

3.4 Acte(s) associé(s)

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 78.10), 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

Cet acte prévoit la pose de ce type de bioprothèse dans un conduit prothétique ou natif patché mais pas dans les voies natives non patchées. Cette note nécessiterait d'être actualisée en prenant en compte l'implantation de ce type de dispositif au sein de voies natives non patchées.

4. Service Attendu (SA)

4.1 Intérêt du produit

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

4.1.1.1 Données non spécifiques

Sans objet.

4.1.1.2 Données spécifiques

Six publications ont été fournies. Parmi elles, quatre ont été retenues :

- Les publications de Bergersen *et al.* 2017¹ et Benson *et al.*² 2020 relatives à l'étude de faisabilité, prospective, multicentrique spécifique à la bioprothèse de taille 22 mm et portant sur 20 patients implantés suivis 6 mois et 3 ans ;
- La publication de Gillespie *et al.* 2023³, prospective, multicentrique, à simple bras regroupant les résultats issus de trois études cliniques (étude de faisabilité, étude pivotale, cohorte CAP). Cette étude porte sur 89 patients suivis 1 an et sur les deux références de bioprothèses (22 et 25 mm).

¹ Bergersen L, Benson L, Gillespie M, Cheatham S, Crean A, Hor K, *et al.* HARMONY feasibility trial: acute and short-term outcomes with a self-expanding transcatheter pulmonary valve. JACC Cardiovasc Interv. 2017;10(17):1763-1773.

² Benson L, Gillespie M, Bergersen L, Cheatham S, Hor K, Horlick E, *et al.* Three-year outcomes from the HARMONY native out-flow tract early feasibility study. Circ Cardiovasc Interv. 2020 ;13(1)e008320. doi : 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008320.

³ Gillespie M, McElhinney, Jones T, Levi D, Asnes J, Gray R, *et al.* 1-year outcomes in a pooled cohort of HARMONY transcatheter pulmonary valve clinical trial participants. JACC Cardiovasc Interv. 2023;16(15):1917-1928.

- La publication de Goldstein *et al.* 2024⁴ détaillant les résultats d'un registre avec collecte rétrospective des données, multicentrique portant sur 243 patients suivis au moins 1 an. Cette étude porte sur les deux références de bioprothèses (22 et 25 mm).

Deux études monocentriques rétrospectives réalisées par la même équipe et sur une durée d'inclusion commune (Yang *et al.* 2024⁵ portant sur 54 patients ayant reçu l'une ou l'autre des références HARMONY suivis 22 mois en moyenne et Taylor *et al.* 2022⁶ portant 30 patients ayant reçu HARMONY de taille 25 mm suivis 10 mois en moyenne) portant sur les arythmies à la suite d'une implantation de bioprothèse HARMONY n'ont pas été prises en compte au regard des effectifs et du suivi restreint et disposant de résultats sur une plus grande cohorte prospective où ce risque est également détaillé.

Par ailleurs, il a été identifié que les résultats à 5 ans de l'étude de faisabilité ont été publiés⁷. Cette publication a été incluse dans l'analyse ci-dessous.

⁴ Goldstein B, McElhinney D, Gillespie M, Aboulhosn J, Levi D, Morray B, *et al.* Early outcomes from a multicenter transcatheter self-expanding pulmonary valve replacement registry. *J Am Coll Cardiol.* 2024;83(14):1310-1321.

⁵ Yang J, Wattenbarger L, Taylor A, Chubb H, Romfh A, Peng L, *et al.* Extended rhythm monitoring to assess for ventricular arrhythmias after transcatheter pulmonary valve replacement with the HARMONY valve. *Circ Cardiovasc Interv.* 2025;18(1):e014381. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.124.014381.

⁶ Taylor A, Yang J, Dubin A, Chubb H, Motonaga K, Goodyer W, *et al.* Ventricular arrhythmias following transcatheter pulmonary valve replacement with the HARMONY TPV25 device. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2022;100(5):766-773.

⁷ Gillespie M, Bergersen L, Benson L, Weng S, Cheatham J. 5-year outcomes from the HARMONY native outflow tract early feasibility study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14(7):816-817.

Auteur	Objectif et méthode	Résultats	Commentaires																																																										
Etude de faisabilité Bergersen <i>et al.</i> 2017¹ Benson <i>et al.</i> 2020² Gillespie <i>et al.</i> 2021⁷ Identifiant Clinical-Trials.gov : NCT01762124	Evaluer la faisabilité, la performance et la sécurité de la bioprothèse HARMONY 22 mm. Etude prospective, multicentrique (3 centres aux Etats-Unis) à simple bras. Suivi prévisionnel : 1 mois, 3 mois, 6 mois, 1 an puis annuellement jusqu'à 5 ans. Principaux critères d'inclusion : patients avec voie native ou patchée avec régurgitation pulmonaire, symptomatique ou avec un volume télédiastolique du ventricule droit indexé ≥ 150 mL/m²). Inclusion des patients entre mai 2013 et mai 2015.	66 patients évalués pour l'inclusion, 21 patients cathétérisés, 20 patients implantés (chez 1 patient l'implantation n'a pas été tentée), 19 patients suivis à 1 mois (1 explantation), 18 patients suivis à 6 mois (1 explantation). Principales caractéristiques des patients à l'inclusion : <table><tr><th></th><th>n=21</th></tr><tr><td>Age : 10 – 19 ans / 20 – 29 ans / ≥ 30 ans</td><td>9 (43%) / 2 (10%) / 10 (48%)</td></tr><tr><td>Sexe masculin</td><td>11 (52%)</td></tr><tr><td>Diagnostic initial</td><td>*</td></tr><tr><td>Tétralogie de Fallot avec sténose pulmonaire</td><td>20 (95%)</td></tr><tr><td>Valve pulmonaire dysplasique</td><td>1 (5%)</td></tr><tr><td>Type de voie d'éjection du ventricule droit</td><td></td></tr><tr><td>Patchée</td><td>19 (90%)</td></tr><tr><td>Non patchée</td><td>2 (10%)</td></tr><tr><td>Nombre de chirurgies cardiothoraciques</td><td></td></tr><tr><td>Ouvertes</td><td>1,2 ± 0,4</td></tr><tr><td>Fermées</td><td>0,4 ± 0,6</td></tr><tr><td>Régurgitation pulmonaire : modérée / sévère</td><td>1 (5%) / 20 (95%)</td></tr><tr><td>Volume télédiastolique du ventricule droit indexé (mL/m²)</td><td>159 ± 34</td></tr></table> Données procédurales : durée moyenne de la procédure, 129 min ± 46, diamètre de l'anneau pulmonaire (n=17) : 25 mm ± 4 (min : 18, max : 32). Chez tous les patients, implantation de la bioprothèse à la position souhaitée (bien que chez 1 patient, migration du dispositif vers le ventricule droit avec positionnement plus bas que souhaité mais avec bonne fonctionnalité). Résultats hémodynamiques en post-implantation : <table><tr><th>Pressions</th><th>Pré-implantation</th><th>Post-implantation</th></tr><tr><td>Oreillette droite, moyenne (n=16)</td><td>9 ± 2</td><td>10 ± 3</td></tr><tr><td>Ventricule droit, systole (n=20)</td><td>33 ± 7</td><td>39 ± 9</td></tr><tr><td>Artère pulmonaire, systole (n=19)</td><td>26 ± 6</td><td>31 ± 8</td></tr><tr><td>Artère pulmonaire, diastole (n=19)</td><td>8,2 ± 1,9</td><td>15,7 ± 4,3</td></tr><tr><td>Artère pulmonaire, moyenne (n=19)</td><td>15 ± 3</td><td>22 ± 6</td></tr><tr><td>Ventricule gauche, systole (n=12)</td><td>94 ± 10</td><td>104 ± 14</td></tr><tr><td>Ventricule gauche, fin de diastole (n=12)</td><td>12 ± 2</td><td>18 ± 7</td></tr><tr><td>Systole aortique (n=19)</td><td>91 ± 8</td><td>101 ± 17</td></tr><tr><td>Rapport pression VD / pression aortique (n=19)</td><td>0,37 ± 0,08</td><td>0,39 ± 0,07</td></tr></table>		n=21	Age : 10 – 19 ans / 20 – 29 ans / ≥ 30 ans	9 (43%) / 2 (10%) / 10 (48%)	Sexe masculin	11 (52%)	Diagnostic initial	*	Tétralogie de Fallot avec sténose pulmonaire	20 (95%)	Valve pulmonaire dysplasique	1 (5%)	Type de voie d'éjection du ventricule droit		Patchée	19 (90%)	Non patchée	2 (10%)	Nombre de chirurgies cardiothoraciques		Ouvertes	1,2 ± 0,4	Fermées	0,4 ± 0,6	Régurgitation pulmonaire : modérée / sévère	1 (5%) / 20 (95%)	Volume télédiastolique du ventricule droit indexé (mL/m²)	159 ± 34	Pressions	Pré-implantation	Post-implantation	Oreillette droite, moyenne (n=16)	9 ± 2	10 ± 3	Ventricule droit, systole (n=20)	33 ± 7	39 ± 9	Artère pulmonaire, systole (n=19)	26 ± 6	31 ± 8	Artère pulmonaire, diastole (n=19)	8,2 ± 1,9	15,7 ± 4,3	Artère pulmonaire, moyenne (n=19)	15 ± 3	22 ± 6	Ventricule gauche, systole (n=12)	94 ± 10	104 ± 14	Ventricule gauche, fin de diastole (n=12)	12 ± 2	18 ± 7	Systole aortique (n=19)	91 ± 8	101 ± 17	Rapport pression VD / pression aortique (n=19)	0,37 ± 0,08	0,39 ± 0,07	Etude descriptive, exploratoire. Patients très sélectionnés.
	n=21																																																												
Age : 10 – 19 ans / 20 – 29 ans / ≥ 30 ans	9 (43%) / 2 (10%) / 10 (48%)																																																												
Sexe masculin	11 (52%)																																																												
Diagnostic initial	*																																																												
Tétralogie de Fallot avec sténose pulmonaire	20 (95%)																																																												
Valve pulmonaire dysplasique	1 (5%)																																																												
Type de voie d'éjection du ventricule droit																																																													
Patchée	19 (90%)																																																												
Non patchée	2 (10%)																																																												
Nombre de chirurgies cardiothoraciques																																																													
Ouvertes	1,2 ± 0,4																																																												
Fermées	0,4 ± 0,6																																																												
Régurgitation pulmonaire : modérée / sévère	1 (5%) / 20 (95%)																																																												
Volume télédiastolique du ventricule droit indexé (mL/m²)	159 ± 34																																																												
Pressions	Pré-implantation	Post-implantation																																																											
Oreillette droite, moyenne (n=16)	9 ± 2	10 ± 3																																																											
Ventricule droit, systole (n=20)	33 ± 7	39 ± 9																																																											
Artère pulmonaire, systole (n=19)	26 ± 6	31 ± 8																																																											
Artère pulmonaire, diastole (n=19)	8,2 ± 1,9	15,7 ± 4,3																																																											
Artère pulmonaire, moyenne (n=19)	15 ± 3	22 ± 6																																																											
Ventricule gauche, systole (n=12)	94 ± 10	104 ± 14																																																											
Ventricule gauche, fin de diastole (n=12)	12 ± 2	18 ± 7																																																											
Systole aortique (n=19)	91 ± 8	101 ± 17																																																											
Rapport pression VD / pression aortique (n=19)	0,37 ± 0,08	0,39 ± 0,07																																																											

Auteur	Objectif et méthode	Résultats	Commentaires																																																				
		Résultats échocardiographiques : <table><tr><th></th><th>Etat basal (n=20)</th><th>1 mois (n=18)</th><th>6 mois (n=18)</th><th>3 ans (n=17)</th><th>5 ans (n=12)</th></tr><tr><td>Régurgitation pulmonaire Aucune / trace / légère / modérée / sévère</td><td>0 / 0 / 0 / 1 (5%) / 19 (95%)</td><td>13 (72%) / 5 (28%) / 0 / 0</td><td>12 (71%) / 4 (24%) / 1 (6%) / 0 / 0</td><td>n=17 11 (68,7%) / 4 (25%) / 1 (6,3%) / 0 / 0</td><td>-</td></tr><tr><td>Fuite paravalvulaire Aucune / trace / légère / modérée / sévère</td><td>-</td><td>11 (69%) / 4 (25%) / 1 (6%) / 0 / 0</td><td>14 (82%) / 1 (6%) / 2 (12%) / 0 / 0</td><td>n=17 14 (87,5%) / 1 (6,3%) / 1 (6,3%) / 0 / 0</td><td>12 (100%) / 0 / 0 / 0 / 0</td></tr><tr><td>Gradient moyen de la voie d'éjection du ventricule droit, mmHg</td><td>10 ± 5</td><td>16 ± 8</td><td>15 ± 6</td><td>16 ± 6</td><td>15,5 ± 3,7</td></tr><tr><td>Régurgitation tricuspide Aucune / trace / légère / modérée / sévère</td><td>0 / 6 (32%) / 11 (58%) / 2 (11%) / 0</td><td>0 / 9 (50%) / 8 (44%) / 1 (6%) / 0</td><td>0 / 6 (33%) / 12 (67%) / 0 / 0</td><td>(n=17) 1 (5,9%) / 5 (29,4%) / 11 (64,7%) / 0 / 0</td><td>-</td></tr></table>		Etat basal (n=20)	1 mois (n=18)	6 mois (n=18)	3 ans (n=17)	5 ans (n=12)	Régurgitation pulmonaire Aucune / trace / légère / modérée / sévère	0 / 0 / 0 / 1 (5%) / 19 (95%)	13 (72%) / 5 (28%) / 0 / 0	12 (71%) / 4 (24%) / 1 (6%) / 0 / 0	n=17 11 (68,7%) / 4 (25%) / 1 (6,3%) / 0 / 0	-	Fuite paravalvulaire Aucune / trace / légère / modérée / sévère	-	11 (69%) / 4 (25%) / 1 (6%) / 0 / 0	14 (82%) / 1 (6%) / 2 (12%) / 0 / 0	n=17 14 (87,5%) / 1 (6,3%) / 1 (6,3%) / 0 / 0	12 (100%) / 0 / 0 / 0 / 0	Gradient moyen de la voie d'éjection du ventricule droit, mmHg	10 ± 5	16 ± 8	15 ± 6	16 ± 6	15,5 ± 3,7	Régurgitation tricuspide Aucune / trace / légère / modérée / sévère	0 / 6 (32%) / 11 (58%) / 2 (11%) / 0	0 / 9 (50%) / 8 (44%) / 1 (6%) / 0	0 / 6 (33%) / 12 (67%) / 0 / 0	(n=17) 1 (5,9%) / 5 (29,4%) / 11 (64,7%) / 0 / 0	-																							
	Etat basal (n=20)	1 mois (n=18)	6 mois (n=18)	3 ans (n=17)	5 ans (n=12)																																																		
Régurgitation pulmonaire Aucune / trace / légère / modérée / sévère	0 / 0 / 0 / 1 (5%) / 19 (95%)	13 (72%) / 5 (28%) / 0 / 0	12 (71%) / 4 (24%) / 1 (6%) / 0 / 0	n=17 11 (68,7%) / 4 (25%) / 1 (6,3%) / 0 / 0	-																																																		
Fuite paravalvulaire Aucune / trace / légère / modérée / sévère	-	11 (69%) / 4 (25%) / 1 (6%) / 0 / 0	14 (82%) / 1 (6%) / 2 (12%) / 0 / 0	n=17 14 (87,5%) / 1 (6,3%) / 1 (6,3%) / 0 / 0	12 (100%) / 0 / 0 / 0 / 0																																																		
Gradient moyen de la voie d'éjection du ventricule droit, mmHg	10 ± 5	16 ± 8	15 ± 6	16 ± 6	15,5 ± 3,7																																																		
Régurgitation tricuspide Aucune / trace / légère / modérée / sévère	0 / 6 (32%) / 11 (58%) / 2 (11%) / 0	0 / 9 (50%) / 8 (44%) / 1 (6%) / 0	0 / 6 (33%) / 12 (67%) / 0 / 0	(n=17) 1 (5,9%) / 5 (29,4%) / 11 (64,7%) / 0 / 0	-																																																		
Gillespie <i>et al.</i> 2023 ³ Identifiants Clinical-Trials.gov : Etude de faisabilité : NCT01762124 Etude pivotale : NCT02979587	Evaluer l'efficacité et la sécurité de la bioprothèse HARMONY à 1 an de suivi. Etude prospective, multicentrique (13 centres aux Etats-Unis, au Canada et au Japon), à simple bras. Principaux critères d'inclusion : ceux de l'étude de faisabilité et pour les cohortes pivotales et continué access protocol (CAP) : ceux de l'étude de faisabilité + fraction de régurgitation pulmonaire ≥ 30% et un rapport volume diastolique du ventricule droit / volume diastolique du ventricule gauche ≥ 2. Inclusion des patients entre mars 2017 et novembre 2019.	89 patients cathétérisés (21 études de faisabilité + 31 de l'étude pivotale + 37 de l'étude CAP), 87 implantés (42 avec la référence 22 et 45 avec la référence 25, commercialement disponibles). 19 autres patients ont reçu une référence 25 d'ancienne génération, non commercialement disponible, dont les résultats sont analysés à part dans la publication (non rapportés dans le cadre de cette évaluation). Principales caractéristiques à l'état basal : <table><tr><th></th><th>Référence 22 (n=44)</th><th>Référence 25 (n=45)</th><th>Cohorte entière (n=89)</th></tr><tr><td>Age</td><td>26 [18 ; 37]</td><td>29 [19 ; 42]</td><td>29 [18 ; 39]</td></tr><tr><td>Sexe féminin</td><td>21 (48%)</td><td>15 (33%)</td><td>36 (40%)</td></tr><tr><td>Diagnostic initial</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td> Tétralogie de Fallot</td><td>42 (96%)</td><td>35 (78%)</td><td>77 (87%)</td></tr><tr><td> Sténose pulmonaire</td><td>1/23 (4%)*</td><td>9 (20%)</td><td>10/68 (15%)*</td></tr><tr><td> Autre</td><td>1 (2%)</td><td>1 (2%)</td><td>2 (2%)</td></tr><tr><td>Régurgitation pulmonaire</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td> Modérée</td><td>2 (5%)</td><td>1 (2%)</td><td>3 (3%)</td></tr><tr><td> Sévère</td><td>42 (96%)</td><td>44 (98%)</td><td>86 (97%)</td></tr><tr><td>Nombre de chirurgies cardiaques antérieures</td><td>1 [1 ; 2]</td><td>1 [1 ; 1]</td><td>1 [1 ; 2]</td></tr><tr><td>Stimulateur / déf. cardiaque</td><td>5 (11%)</td><td>7 (16%)</td><td>12 (14%)</td></tr><tr><td>Antécédent d'endocardite</td><td>1/23 (4)</td><td>2 (4%)</td><td>3/68 (4%)</td></tr></table> * calculé à partir du nombre de patients évaluable. Total pouvant ne pas atteindre 100%		Référence 22 (n=44)	Référence 25 (n=45)	Cohorte entière (n=89)	Age	26 [18 ; 37]	29 [19 ; 42]	29 [18 ; 39]	Sexe féminin	21 (48%)	15 (33%)	36 (40%)	Diagnostic initial				Tétralogie de Fallot	42 (96%)	35 (78%)	77 (87%)	Sténose pulmonaire	1/23 (4%)*	9 (20%)	10/68 (15%)*	Autre	1 (2%)	1 (2%)	2 (2%)	Régurgitation pulmonaire				Modérée	2 (5%)	1 (2%)	3 (3%)	Sévère	42 (96%)	44 (98%)	86 (97%)	Nombre de chirurgies cardiaques antérieures	1 [1 ; 2]	1 [1 ; 1]	1 [1 ; 2]	Stimulateur / déf. cardiaque	5 (11%)	7 (16%)	12 (14%)	Antécédent d'endocardite	1/23 (4)	2 (4%)	3/68 (4%)	Etude descriptive, exploratoire. Patients très sélectionnés. Patients doublons avec l'étude de faisabilité.
	Référence 22 (n=44)	Référence 25 (n=45)	Cohorte entière (n=89)																																																				
Age	26 [18 ; 37]	29 [19 ; 42]	29 [18 ; 39]																																																				
Sexe féminin	21 (48%)	15 (33%)	36 (40%)																																																				
Diagnostic initial																																																							
Tétralogie de Fallot	42 (96%)	35 (78%)	77 (87%)																																																				
Sténose pulmonaire	1/23 (4%)*	9 (20%)	10/68 (15%)*																																																				
Autre	1 (2%)	1 (2%)	2 (2%)																																																				
Régurgitation pulmonaire																																																							
Modérée	2 (5%)	1 (2%)	3 (3%)																																																				
Sévère	42 (96%)	44 (98%)	86 (97%)																																																				
Nombre de chirurgies cardiaques antérieures	1 [1 ; 2]	1 [1 ; 1]	1 [1 ; 2]																																																				
Stimulateur / déf. cardiaque	5 (11%)	7 (16%)	12 (14%)																																																				
Antécédent d'endocardite	1/23 (4)	2 (4%)	3/68 (4%)																																																				

Auteur	Objectif et méthode	Résultats	Commentaires																																																								
	Etude portant sur les deux références de la bioprothèse (22 et 25 mm).	Données procédurales : Durée de la procédure 124 min [91 ; 160]. Tentative de pose chez 88 patients. Succès procédural (accès + pose + retrait) : 86/88 (98%) Résultats échocardiographiques : <table><tr><th></th><th colspan="2">Référence 22</th><th colspan="2">Référence 25</th></tr><tr><th></th><th>Etat basal</th><th>1 an</th><th>Etat basal</th><th>1 an</th></tr><tr><td>Régurgitation pulmonaire</td><td>n=39</td><td>n=40</td><td>n=43</td><td>n=39</td></tr><tr><td>Aucune à trace / légère / modérée / sévère</td><td>0 / 0 / 23% / 77%</td><td>98% / 0 / 3% / 0</td><td>0 / 0 / 5% / 95%</td><td>97% / 3% / 0 / 0</td></tr><tr><td>Fuite paravalvulaire</td><td>NA</td><td>n=40</td><td>NA</td><td>n=38</td></tr><tr><td>Aucune à trace / légère / modérée / sévère</td><td></td><td>98% / 0 / 3% / 0</td><td></td><td>97% / 3% / 0 / 0</td></tr><tr><td>Gradient moyen de la voie d'éjection du ventricule droit, mmHg</td><td>n=39 9,4 ± 4</td><td>n=40 16,2 ± 6,4</td><td>n=45 7,6 ± 4</td><td>n=40 10,9 ± 4</td></tr></table>		Référence 22		Référence 25			Etat basal	1 an	Etat basal	1 an	Régurgitation pulmonaire	n=39	n=40	n=43	n=39	Aucune à trace / légère / modérée / sévère	0 / 0 / 23% / 77%	98% / 0 / 3% / 0	0 / 0 / 5% / 95%	97% / 3% / 0 / 0	Fuite paravalvulaire	NA	n=40	NA	n=38	Aucune à trace / légère / modérée / sévère		98% / 0 / 3% / 0		97% / 3% / 0 / 0	Gradient moyen de la voie d'éjection du ventricule droit, mmHg	n=39 9,4 ± 4	n=40 16,2 ± 6,4	n=45 7,6 ± 4	n=40 10,9 ± 4																						
	Référence 22		Référence 25																																																								
	Etat basal	1 an	Etat basal	1 an																																																							
Régurgitation pulmonaire	n=39	n=40	n=43	n=39																																																							
Aucune à trace / légère / modérée / sévère	0 / 0 / 23% / 77%	98% / 0 / 3% / 0	0 / 0 / 5% / 95%	97% / 3% / 0 / 0																																																							
Fuite paravalvulaire	NA	n=40	NA	n=38																																																							
Aucune à trace / légère / modérée / sévère		98% / 0 / 3% / 0		97% / 3% / 0 / 0																																																							
Gradient moyen de la voie d'éjection du ventricule droit, mmHg	n=39 9,4 ± 4	n=40 16,2 ± 6,4	n=45 7,6 ± 4	n=40 10,9 ± 4																																																							
Goldstein <i>et al.</i> 2024 ⁴	Evaluer l'efficacité et la sécurité de la bioprothèse auto-expansible HARMONY. Etude avec collecte rétrospective des données, multicentrique (11 centres aux Etats-Unis), à simple bras. Inclusion de tous les patients implantés avec HARMONY références 22 et 25 (sauf ceux implantés dans le cadre de l'étude post-commercialisation NCT05077774 ou ayant reçu la référence 25 de précédente génération et non commercialement disponible). Inclusion des patients ayant reçu une bioprothèse HARMONY jusqu'au 30 avril 2022.	243 patients analysés (référence 22 : 22, référence 25 : 221). Durée médiane de suivi : 13 mois [8 ; 19]. Principales caractéristiques à l'état basal : <table><tr><th></th><th>Référence 22 (n=22)</th><th>Référence 25 (n=221)</th><th>Cohorte entière (n=243)</th></tr><tr><td>Age</td><td>35 [18 ;43]</td><td>31 [19 ; 46]</td><td>31 [18 ; 46]</td></tr><tr><td>Sexe féminin</td><td>11 (50%)</td><td>85 (38%)</td><td>96 (40%)</td></tr><tr><td>Diagnostic initial</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td> Tétralogie de Fallot</td><td>20 (91%)</td><td>152 (69%)</td><td>172 (71%)</td></tr><tr><td> Sténose pulmonaire</td><td>1 (4,6%)</td><td>49 (22%)</td><td>50 (21%)</td></tr><tr><td> Autre</td><td>1 (4,6%)</td><td>20 (9%)</td><td>21 (8%)</td></tr><tr><td>Patch trans-annulaire</td><td>18 (82%)</td><td>143 (65%)</td><td>161 (66%)</td></tr><tr><td>Stent pulmonaire pré-existant</td><td>2 (9%)</td><td>5 (2%)</td><td>7 (3%)</td></tr><tr><td>Régurgitation pulmonaire</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td> Modérée</td><td>3 (14%)</td><td>20 (9%)</td><td>23 (10%)</td></tr><tr><td> Sévère</td><td>19 (86%)</td><td>196 (91%)</td><td>215 (90%)</td></tr><tr><td>Stimulateur / déf. cardiaque</td><td>2 (9%)</td><td>17 (8%)</td><td>19 (8%)</td></tr><tr><td>Antécédent d'endocardite</td><td>1 (5%)</td><td>0</td><td>1 (0,4%)</td></tr></table> Données procédurales : succès de 99,6% (242/243), recapture de la bioprothèse dans 5 cas (2,1%), durée de séjour > 1 jour chez 33 patients (14%).		Référence 22 (n=22)	Référence 25 (n=221)	Cohorte entière (n=243)	Age	35 [18 ;43]	31 [19 ; 46]	31 [18 ; 46]	Sexe féminin	11 (50%)	85 (38%)	96 (40%)	Diagnostic initial				Tétralogie de Fallot	20 (91%)	152 (69%)	172 (71%)	Sténose pulmonaire	1 (4,6%)	49 (22%)	50 (21%)	Autre	1 (4,6%)	20 (9%)	21 (8%)	Patch trans-annulaire	18 (82%)	143 (65%)	161 (66%)	Stent pulmonaire pré-existant	2 (9%)	5 (2%)	7 (3%)	Régurgitation pulmonaire				Modérée	3 (14%)	20 (9%)	23 (10%)	Sévère	19 (86%)	196 (91%)	215 (90%)	Stimulateur / déf. cardiaque	2 (9%)	17 (8%)	19 (8%)	Antécédent d'endocardite	1 (5%)	0	1 (0,4%)	Etude descriptive, exploratoire. 45 patients (19%) étaient des patients de l'étude pivotale analysée ci-dessus (doublons : 12 (55%) pour la référence 22 et 33 (15%) pour la référence 25).
	Référence 22 (n=22)	Référence 25 (n=221)	Cohorte entière (n=243)																																																								
Age	35 [18 ;43]	31 [19 ; 46]	31 [18 ; 46]																																																								
Sexe féminin	11 (50%)	85 (38%)	96 (40%)																																																								
Diagnostic initial																																																											
Tétralogie de Fallot	20 (91%)	152 (69%)	172 (71%)																																																								
Sténose pulmonaire	1 (4,6%)	49 (22%)	50 (21%)																																																								
Autre	1 (4,6%)	20 (9%)	21 (8%)																																																								
Patch trans-annulaire	18 (82%)	143 (65%)	161 (66%)																																																								
Stent pulmonaire pré-existant	2 (9%)	5 (2%)	7 (3%)																																																								
Régurgitation pulmonaire																																																											
Modérée	3 (14%)	20 (9%)	23 (10%)																																																								
Sévère	19 (86%)	196 (91%)	215 (90%)																																																								
Stimulateur / déf. cardiaque	2 (9%)	17 (8%)	19 (8%)																																																								
Antécédent d'endocardite	1 (5%)	0	1 (0,4%)																																																								

Auteur	Objectif et méthode	Résultats			Commentaires
		Résultats échocardiographiques :			
			Référence 22 (n=22)	Référence 25 (n=221)	Cohorte entière (n=243)
		Régurgitation pulmonaire			
		Aucune ou trace	20 (100%)	174 (86%)	194 (87%)
		Légère	0	23 (11%)	23 (10%)
		Modérée	0	5 (2,5%)	5 (2,3%)
		Fuites paravalvulaires			
		Aucune ou trace	19 (95%)	197 (97%)	216 (97%)
		Légère	1 (5%)	6 (3%)	7 (3%)
		Gradient moyen de la voie d'éjection du ventri- cule droit, mmHg	12 [11 ; 18]	10 [7 ; 13]	10 [7 ; 13]

4.1.1.3 Événements indésirables

Événements indésirables des essais cliniques

Etude de faisabilité

Dans la publication de Bergersen et al. 2017¹, jusqu' à 6 mois de suivi :

Deux explantations recensées jusqu'à 6 mois (une pour cause de migration, une fracture de type II avec un affaissement partiel de l'armature associée).

Deux cas de fractures de stent de type I sans conséquence clinique à 1 mois sur 20 patients et à 6 mois sur 16 patients.

Trois patients avec arythmies ventriculaires dont deux résolues sans traitement avec sortie le lendemain de l'intervention. Le troisième patient est sorti le troisième jour en raison d'épisodes de tachycardie ventriculaire non soutenue.

Autres types d'événements mineurs liés à la procédure recensés (non chiffrés) : saignements contrôlés par compression manuelle, nausée, gêne musculosquelettique.

Dans la publication de Benson et al. 2020², jusqu' à 3 ans de suivi :

En sus de la publication de Bergersen et al. 2017¹ :

- Événements indésirables graves liés au dispositif : 3 cas de sténose valvulaire, 1 régurgitation pulmonaire modérée (résolue).
- Deux réinterventions à 2 ans de suivi avec pose d'une bioprothèse MELODY : un patient pour cause de régurgitation modérée à sévère et un cas d'obstruction de la partie d'entrée du cadre.
- Une fracture de stent de type I à 11 mois de suivi.

Aucun décès et aucun cas de fracture de stent tardive, thrombose, obstruction coronaire ou endocardite.

Dans la publication de Gillespie et al. 2021⁷, jusqu' à 5 ans de suivi :

Entre 3 et 5 ans de suivi, ont été recensés : 1 décès et 1 réintervention.

Aucun cas d'endocardite à 5 ans.

Gillespie et al. 2023³

Aucun décès et aucun cas d'endocardite n'a été recensé au cours de la première année de suivi. Deux explantations (patients de la cohorte de faisabilité), deux réinterventions pour la référence 25 (avec pose de MELODY). Les autres événements indésirables recensés à 1 an de suivi sont les suivants :

	Référence 22 (n=44)	Référence 25 (n=45)	Cohorte entière (n=89)
Fracture de stent majeure	1 (2%)	0	1 (1%)
Survie sans fracture de stent	81% (27 pts soumis au risque)	90% (24 pts soumis au risque)	ND
Fracture de stent mineure	7	4	ND
Thrombose de la bioprothèse	0	1 (2%)	1 (1%)
Lésion du plexus brachial	1 (2%)	0	1 (1%)
Arythmies	7 (16%)	16 (36%)	23 (26%)
Battements prématurés ventriculaires	2 (5%)	5 (11%)	7 (8%)
Tachycardie ventriculaire	3 (7%)	11 (24%)	14 (16%)
Soutenue	0	0	0

	Référence 22 (n=44)	Référence 25 (n=45)	Cohorte entière (n=89)
Non soutenue	3 (7%)	11 (24%)	14 (16%)
β-bloquants initiés	1 (2%)	1 (2%)	2 (2%)

Goldstein et al. 2024⁴

Absence de mortalité procédurale.

Événements indésirables graves durant l'intervention : 10 (5%), tous avec la référence 25 (2 œdèmes pulmonaires avec nouvelle intubation, 2 perforations de l'artère pulmonaire avec hémorragie, 2 complications vasculaires nécessitant une intervention, 1 asystole / bloc complet, 1 torsade de pointe, 1 déplacement d'électrode de stimulation / défibrillation, 1 instabilité hémodynamique nécessitant des inotropes).

Une implantation de bioprothèse expansible par ballonnet pour cause de compression de la structure d'HARMONY (oversizing).

Les événements indésirables recensés pendant l'étude sont les suivants :

	Référence 22 (n=22)	Référence 25 (n=220)	Cohorte entière (n=242)
A la suite de la procédure			
Douleur thoracique entraînant une hospitalisation prolongée	0	7 (3,2%)	7 (2,9%)
Effusion péricardique nécessitant un traitement	0	2 (1%)	2 (0,8%)
Arythmie ventriculaire			
Nouvelle ou significative	3 (14%)	54 (25%)	57 (24%)
Nécessitant la mise en place d'un traitement	3 (14%)	43 (20%)	46 (19%)
Entraînant une hospitalisation prolongée	1 (5%)	7 (3%)	8 (3,3%)
Pendant le suivi			
Dysfonction hémodynamique (régurgitation > légère et gradient moyen d'éjection du ventricule droit > 30 mmHg)	2 (10%)	3 (1,5%)	5 (2,2%)
Thrombose de la bioprothèse	0	8 (3,8%)	8 (3,4%)
Endocardite	1 (4,8%)	5 (2,4%)	6 (2,6%)
Fracture de stent (avec conséquence hémodynamique)	0	1 (0,5%)	1 (0,4%)
Réintervention	0	6 (2,8%)	6 (2,6%)
Explantation	0	2 (0,9%)	2 (0,9%)
Critère composite associant les dysfonctions de bioprothèse et/ou les réinterventions	2 (10%)	6 (2,8%)	8 (3,4%)
Mortalité toutes causes	1 (4,8%)	4 (1,9%)	5 (2,2%)

Matéριοvigilance

Les données de matériovigilance rapportées à la fois au niveau français, européen et mondial pour la bioprothèse HARMONY et son système d'insertion concernent la période de 2020 à fin novembre 2024 :

- Bioprothèse HARMONY :
 - France : dispositif non commercialisé sur cette période.
 - Europe : aucun événement de matériovigilance n'a été recensé.

- Monde : incidence 5,42%. Les principales occurrences observées concernent : des fuites péri-valvulaires (n=33) et des augmentations de gradient (n=12).
- Système d'insertion :
 - France : dispositif non commercialisé sur cette période.
 - Europe : aucun événement de matériovigilance n'a été recensé.
 - Monde : incidence 1,21%. Les principales occurrences observées concernent : des problèmes d'interaction entre le patient et le dispositif (n=7) et des difficultés de positionnement du dispositif (n=3).

4.1.1.4 Bilan des données

La demande repose sur plusieurs publications portant sur une étude de faisabilité (5 ans de suivi), l'étude pivotale ayant permis l'obtention de l'agrément FDA⁸ en 2021 accompagnée de sa cohorte de suivi et une étude en vie réelle. Il est à noter que ces études sont réalisées par des centres implantateurs communs avec des patients retrouvés dans plusieurs des publications fournies (doublons) et que les données fournies sont descriptives à valeur exploratoire. Les éléments fournis documentent un profil bénéfices / risques favorable de l'utilisation de la bioprothèse HARMONY chez des patients ayant une voie d'éjection du ventricule droit dysfonctionnelle, régurgitante, native ou patchée. Cependant, il est constaté un taux non négligeable d'arythmie et contrairement aux études cliniques, l'expérience en vie réelle rend compte de cas de thrombose de bioprothèse et d'endocardite. Il convient de suivre avec attention ces différents critères notamment dans la cohorte CAP (Continued Access Protocol) avec un suivi prévisionnel de 10 ans ainsi que dans l'étude post-commercialisation également avec un suivi de 10 ans de 150 nouveaux patients (Etats-Unis et Canada) qui a été mise en place (identifiant ClinicalTrials.gov : [NCT05077774](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05077774)) avec une fin d'étude estimée à 2035.

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.

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 systémique.

La régurgitation pulmonaire, secondaire à la dégénérescence de la voie prothétique (allogreffe, conduit, valve, stent, patch), est délétère pour la fonction ventriculaire droite. À long terme, cette fuite peut conduire à des arythmies auriculaires et ventriculaires ainsi qu'au décès par mort subite. Les

⁸ P200046.SSED-Final, https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf20/P200046B.pdf

recommandations internationales^{9,10} en vigueur soulignent que dans ces conditions, l'implantation d'une bioprothèse pulmonaire par voie transcathéter fournit des résultats comparables au remplacement valvulaire chirurgical et qu'en conséquence elle doit être recommandé lorsqu'elle est réalisable anatomiquement réduisant ainsi le nombre de chirurgies à cœur ouvert au cours de la vie du patient.

La bioprothèse valvulaire pulmonaire HARMONY répond à un besoin non ou partiellement couvert pour la prise en charge des voies d'éjection ventriculaires droites dysfonctionnelles patchées ou natives.

Conclusion sur l'intérêt du produit

Au vu des données disponibles, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à la bioprothèse valvulaire pulmonaire implantée par voie veineuse transcutanée HARMONY.

4.2 Intérêt de santé publique

4.2.1 Gravité de la pathologie

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

- la tétralogie de Fallot avec sténose ou atrésie pulmonaire ;
- les anomalies de connexion ventriculo-artérielle ;
- le tronc artériel commun ;
- les anomalies de l'artère pulmonaire telles que la sténose valvulaire pulmonaire congénitale ;
- 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.

Dans la plupart de ces situations cliniques, l'implantation d'un conduit valvé (allogreffe ou substitut prothétique) ou d'un patch d'élargissement est indiquée. Pour la sténose valvulaire pulmonaire isolée, les patients sont préférentiellement traités par valvuloplastie par ballonnet, par valvulotomie chirurgicale ou une valvulectomie. Dans le cas des conduits prothétiques ou patchés, 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.

Ces primo-interventions seront suivies par plusieurs réinterventions au cours de la vie du patient pour changer la voie prothétique mais également pour traiter des lésions résiduelles ou pour traiter les dysfonctionnements valvulaires progressifs. 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 opératoire.

⁹ 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.

¹⁰ Stout K, Daniels C, Aboulhossn J, Bozkurt B, Broberg C, Colman J, *et al.* 2018 AHA/ACC Guideline for the management of adults with congenital heart disease: executive summary a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(12):1494-1563.

4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

La prévalence des cardiopathies congénitales dans le monde est de 9 pour 1000 nouveaux-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 congénitale.

Les cardiopathies congénitales sont des pathologies rares. Les données épidémiologiques, lorsqu'elles sont disponibles, rendent compte pour :

- la tétralogie de Fallot (ORPHA 3303¹¹), d'une incidence annuelle comprise entre 1/35 000 et 1/30 000 pour, cette pathologie représentant 7 à 10% de toutes les malformations cardiaques congénitales ;
- le ventricule droit à double issue (ORPHA 3426¹²), d'une prévalence à la naissance de 1/10 000, cette pathologie représentant 2 à 3% de toutes les malformations cardiaques congénitales ;
- le tronc artériel commun (ORPHA 3384¹³), d'une prévalence comprise entre 0,03 et 0,056 pour 1 000 naissances vivantes ;
- la sténose valvulaire pulmonaire congénitale (ORPHA 3189¹⁴), d'une prévalence comprise entre 1 / 2 000 et 1 / 10 000 naissances en Europe. A l'échelle mondiale, la maladie touche entre 5 et 8 % des enfants nés avec une malformation cardiaque congénitale.

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 valve 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.

Conclusion sur l'intérêt de santé publique

Compte tenu de la gravité des cardiopathies congénitales dans la population française, de leurs reprises chirurgicales itératives et de l'amélioration clinique apportée par la bioprothèse valvulaire pulmonaire implantée par voie veineuse transcutanée HARMONY, ce dispositif a un intérêt de santé publique.

¹¹ Orphanet: Tétralogie de Fallot, <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/3303?name=3303&mode=orpha>

¹² Orphanet: Ventricule droit à double issue, <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/3426?name=3426&mode=orpha>

¹³ Orphanet: Tronc artériel commun, <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/3384?name=3384&mode=orpha>

¹⁴ Orphanet: Sténose valvulaire pulmonaire congénitale <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/3189?name=sténose%20valvulaire%20pulmonaire%20congénitale&mode=name>

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 pulmonaire HARMONY sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes : Pose de bioprothèse valvulaire pulmonaire par voie veineuse transcutanée, en correction d'une dysfonction de la voie d'éjection ventriculaire droite chez des patients ayant une régurgitation pulmonaire et une voie d'éjection du ventricule droit réparée par patch d'élargissement ou une voie d'éjection du ventricule droit native non prothétique.

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

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.

IRM compatibilité

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

- Champ magnétique statique de 1,5 T ou de 3,0 T ;
- Gradient de champ spatial maximum de 2 500 gauss/cm (25 T/m) ;
- Taux d'absorption spécifique (TAS) maximum moyenné sur le corps entier de 4,0 W/kg (mode de fonctionnement contrôlé de premier niveau).

Dans les conditions de balayage définies, la bioprothèse devrait produire une hausse de température maximale in vivo inférieure à 3,0°C au bout de 15 minutes de balayage continu. Les tests non cliniques ont également mis en évidence que l'artéfact d'image causé par le dispositif dépasse d'environ 3 mm lorsque l'imagerie est effectuée avec une séquence d'impulsions en écho de spin et de 5 mm lorsqu'elle est effectuée avec une séquence d'impulsion d'écho de gradient et un système d'IRM à 3 T.

La Commission souligne l'importance des informations données au patient selon la réglementation en vigueur pour les dispositifs médicaux implantables (règlement européen 2017/745, articles R.1112-1-2, R.5212-38 et R.5212-40 du code de la santé publique)¹⁵.

¹⁵ Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDiMTS. HAS. 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3264825/fr/evaluation-de-la-compatibilite-irm-des-dispositifs-medicaux-implantables-par-la-cnedimts

6. Amélioration du Service Attendu (ASA)

6.1 Comparateur retenu

En l'absence de bioprothèse valvulaire pulmonaire implantée par voie veineuse transcutanée, la seule alternative des patients ayant une voie d'éjection ventriculaire droite large, native ou patchée, est la reprise chirurgicale.

Par conséquent, le comparateur retenu est la chirurgie de reprise de la voie d'éjection du ventricule droit.

6.2 Niveau d'ASA

Les pathologies concernées sont rares et graves. Le besoin n'est pas couvert, il n'existe pas ou peu d'alternatives thérapeutiques.

La Commission s'est prononcée pour une amélioration importante du Service attendu (ASA II) de la bioprothèse valvulaire pulmonaire HARMONY par rapport à la chirurgie de reprise de la voie d'éjection du ventricule droit.

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

La Commission subordonne le renouvellement d'inscription à la transmission des résultats d'une étude de suivi spécifique réalisée avec la participation des professionnels de santé concernés visant à décrire chez tous les patients implantés en France et par indication (voie native ou voie patchée) et par référence (22 et 25) : les décès, les hospitalisations pour cause cardiovasculaire, les réinterventions, les transplantations, les fractures de stent, les endocardites, les arythmies, les dysfonctions valvulaires pulmonaires, les fuites pulmonaires et le gradient transvalvulaire moyen. Par ailleurs la demande de renouvellement devra apporter les résultats actualisés de la cohorte Continued Access Protocol et de l'étude post-commercialisation pour lesquelles il est prévu un suivi des patients à 10 ans.

8. Durée d'inscription proposée

5 ans.

9. Population cible

La population cible représente le nombre de patients susceptibles de bénéficier de la bioprothèse HARMONY.

Son estimation est habituellement réalisée en prenant en compte d'une part, les données épidémiologiques relatives aux pathologies visées par l'emploi de ces dispositifs et d'autre part, leur place dans la stratégie thérapeutique.

Dans le cas de la bioprothèse HARMONY, il n'existe pas de donnée épidémiologique spécifique dans la littérature relative aux indications retenues.

Les patients ayant une voie d'éjection ventriculaire droite patchée ou native dégénéréscente sont susceptibles de bénéficier, à terme, de l'implantation de la bioprothèse HARMONY. Les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) ont été exploitées à partir du programme national DIAMANT¹⁶ piloté par l'ARS Ile de France pour estimer le nombre de patients distincts ayant eu une réparation de la voie d'éjection du ventricule droit (susceptibles de recevoir un patchée) ou un acte de chirurgie ou de cathétérisme sur la voie d'éjection du ventricule droit (voie native) de 2020 à 2024 :

	2020	2021	2022	2023	2024
Nombre de patients distincts ayant eu un des actes suivants (susceptible de recevoir un patch) : - DAAA002 - Plastie d'agrandissement de l'infundibulum pulmonaire avec section de l'anneau pulmonaire, par thoracotomie avec CEC - DASA013 - Fermeture d'une communication atrioventriculaire, avec geste sur le septum interventriculaire et correction d'une sténose de la voie pulmonaire, par thoracotomie avec CEC - DBPA004 - Commissurotomie ou valvectomie pulmonaire, par thoracotomie avec CEC - DGMA002 - Correction d'une interruption de l'aorte thoracique horizontale sans prothèse, avec réparation du tronc artériel commun [truncus arteriosus], par thoracotomie avec CEC - DZMA002 - Réparation anatomique de la discordance atrioventriculaire et de la transposition ou malposition des gros vaisseaux avec communication interventriculaire et sténose pulmonaire à l'étage ventriculaire et atrial, par thoracotomie avec CEC - DZMA009 - Réparation du tronc artériel commun [truncus arteriosus], par thoracotomie avec CEC - DZMA011 - Réparation de la tétralogie de Fallot avec section de l'anneau pulmonaire, par thoracotomie avec CEC	230	243	268	261	233
Nombre de patients distincts ayant eu un des actes suivants (voie d'éjection du ventricule droit native) : - DBPA001 - Commissurotomie [Valvulotomie] ou valvectomie [valvulectomie] pulmonaire avec fermeture d'une communication interatriale, par thoracotomie avec CEC - DBPA003 - Commissurotomie [Valvulotomie] ou valvectomie [valvulectomie] pulmonaire, par thoracotomie avec clampage cave - DBAF002 - Dilatation intraluminale de l'orifice pulmonaire sans perforation de la valve atrésique, par voie veineuse transcutanée - DBAF005 - Dilatation intraluminale de l'orifice pulmonaire avec perforation de la valve atrésique, par voie veineuse transcutanée	225	249	239	258	257

Le nombre de patients distincts ayant eu une réparation ou une dilatation de la voie d'éjection ventriculaire droite peut être estimée à 250 par an par indication, soit au total de l'ordre de 500 patients. Ce chiffre est à moduler car tous ces patients ne sont pas automatiquement éligibles à l'implantation de la bioprothèse HARMONY. Les experts estiment la population susceptible de recevoir un tel système à 350 patients par an en France.