



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'ÉVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

03 octobre 2007

CONCLUSIONS	
Nom :	PERIMOUNT MAGNA MITRALE modèle 7000 TFX , valve mitrale péricardique bovine
Modèles et références retenus :	Ceux proposés par le demandeur (cf. page 2)
Fabricant :	EDWARDS LIFESCIENCES LLC
Demandeur :	EDWARDS LIFESCIENCES SAS
Données disponibles :	Seules les deux études ayant des critères de jugement cliniques sont développées : La première étude, rétrospective multicentrique non comparative, porte sur 435 patients. Elle a évalué le taux actuariel de survie 15 ans après la pose d'une valve PERIMOUNT mitrale. Les critères secondaires sont les taux actuariels d'absence d'explantation, d'accidents thromboemboliques et d'accidents hémorragiques La deuxième étude, rétrospective comparative a évalué à 10 ans le taux actuariel d'absence d'explantation à la suite de la pose d'une valve Carpentier-Edwards supra-annulaire ou d'une valve Carpentier-Edwards PERIMOUNT respectivement chez 1266 et 429 patients.
Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de ; <ul style="list-style-type: none">- L'intérêt thérapeutique pour le traitement des pathologies valvulaires mitrales.- L'intérêt de santé publique attendu compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité des pathologies valvulaires mitrales
Indications :	Remplacement de la valve mitrale en cas de : <ul style="list-style-type: none">▪ Sténose ou obstruction de la valve mitrale,▪ Insuffisance valvulaire mitrale,▪ Prolapsus de la valve mitrale
Éléments conditionnant le SA :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant - Spécifications techniques : - Modalités de prescription et d'utilisation : - Equipe médico-chirurgicale très entraînée, disposant d'un service de réanimation et d'un service de cardiologie permettant d'établir le diagnostic et de réaliser l'exploration hémodynamique d'urgence (cathétérisme et angiographie). - Intervention sous circulation extra-corporelle (CEC).
Amélioration du SA :	ASA de niveau V par rapport à la valve mitrale PERIMOUNT 6900 de génération antérieure, dans les indications retenues.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Conditions du renouvellement :	Des données de morbi-mortalité sur la PERIMOUNT MAGNA MITRALE modèle 7000 TFX ou la génération antérieure respectant les préconisations de la Society of Thoracic Surgeons et de l'American Association for Thoracic Surgery avec un recul de 4 ans minimum ainsi que des données de matériovigilance seront demandées lors du renouvellement d'inscription
Population cible :	De l'ordre de 1 200 à 1 400 implantations par an

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

▪ Modèles et références

Diamètre	25 mm	27 mm	29 mm	31 mm	33 mm
Référence	7000TFX25	7000TFX27	7000TFX29	7000TFX31	7000TFX33

▪ Conditionnement

La bioprothèse mitrale PERIMOUNT MAGNA MITRALE modèle 7000 TFX à usage unique est fournie stérile et apyrogène dans flacon plastique scellé contenant du glutaraldéhyde.

▪ Applications

La demande concerne les indications actuellement retenues à la LPP pour les valves mitrales.

Historique du remboursement

Il s'agit d'une première demande de remboursement.

La bioprothèse PERIMOUNT MAGNA MITRALE modèle 7000 TFX est l'évolution de la bioprothèse PERIMOUNT 6900 à positionnement mitral actuellement inscrite sur la LPPR.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

▪ Marquage CE

Classe III (DMI), notification par le TÜV Product Service GMBH (n°123), Allemagne

▪ Description

La bioprothèse PERIMOUNT MAGNA MITRALE modèle 7000 TFX est réalisée à partir de 3 feuillets de péricarde bovin montés sur une armature métallique légère recouverte de polyester tissé sur laquelle est fixé un anneau de suture.

Elle se distingue de la bioprothèse PERIMOUNT 6900, version antérieure dans la gamme, par un profil d'anneau réduit plus physiologique, facilitant la pose et permettant de s'adapter à de plus petits ventricules.

▪ Fonctions assurées

Remplacement valvulaire en cas de valvulopathie mitrale.

▪ Acte ou prestation associée

Les conditions d'implantation doivent être conformes à celles recommandées par la Société Française de Cardiologie¹.

L'acte associé au remplacement de la valve mitrale par une bioprothèse est référencé à la Classification commune des actes médicaux (CCAM).

¹ Recommandations de la Société française de cardiologie concernant la prise en charge des valvulopathies acquises et des dysfonctions de prothèse valvulaire. Arch Mal Cœur Vaisseaux 2005, 98 ; suppl : 5 – 61

Service attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables

Trois études^{2,3,4} rapportent l'expérience acquise par différentes équipes lors de la pose de la valve mitrale PERIMOUNT de génération précédente.

Une d'entre elles n'est pas retenue car les critères d'évaluation sont uniquement hémodynamiques. Seules les deux études ayant des critères de jugement cliniques sont développées.

La première étude³, rétrospective multicentrique non comparative, porte sur 435 patients. Elle a évalué le taux actuariel de survie à 15 ans, après la pose d'une valve PERIMOUNT mitrale.

Le nombre de décès péri-opératoires est de 34 (dont un lié à la valve). A 14 ans, le taux actuariel de survie (critère principal) est de 37,1±3,3%, les taux actuariels d'absence d'explantation, d'accidents thromboemboliques et d'accidents hémorragiques sont respectivement de 64,1±4,6%, 83,8±3,2% et 86,6±3,2%.

La deuxième étude⁴, rétrospective comparative a évalué le taux actuariels d'absence d'explantation à la suite de la pose d'une valve Carpentier-Edwards supra-annulaire ou d'une valve Carpentier-Edwards PERIMOUNT respectivement chez 1 266 et 429 patients.

A 10 ans, le taux actuariel d'absence d'explantation est significativement supérieur pour la valve PERIMOUNT pour les patients des tranches d'âge de 40 ans à 69 ans. Il n'existe pas de différence significative entre les deux valves pour les patients de la tranche d'âge ≥ à 70 ans.

Taux actuariel de patients sans explantation à 10 ans

Age	Perimount n=429	Supra-annulaire n=1 266	p
≤ 40 ans	80%	60%	< 0,05
41 à 50 ans	91%	61%	< 0,05
51 à 60 ans	84%	69%	< 0,05
61 à 70 ans	95%	75%	< 0,05
> 70 ans	100%	92%	ns

Ces deux études portent sur des critères cliniques pertinents avec des durées de suivi de 10 à 14 ans. Les modifications entre le modèle utilisé, de génération antérieure, et la bioprothèse PERIMOUNT MAGNA MITRALE modèle 7000 TFX sont d'ordre incrémental. Les experts estiment que ces modifications ne remettent pas en cause la prise en compte de ces études pour l'évaluation du rapport bénéfice/risque.

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique.

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

Les prothèses mécaniques sont très résistantes mais favorisent la formation de thrombus. A ce titre, les personnes porteuses de ce type de valve sont sous traitement anticoagulant à vie.

Les bioprothèses valvulaires fabriquées à partir de tissu d'origine animale sont bien tolérées et ne favorisent pas la formation de thrombus mais leur durée de vie est inférieure à celle des prothèses mécaniques^{1,5}.

² MS Firstenberg et al. Short-term hemodynamic performance of the mitral Carpentier-Edwards Perimount pericardial valve. Ann Thorac Surg. 2001 ; 71 : S285-288

³ MA Marchand et al. Fifteen-year experience with the mitral Carpentier-Edwards Perimount pericardial bioprosthesis. Ann Thorac Surg. 2001 ; 71 : S236-239

⁴ E Jamieson et al. Structural deterioration in mitral replacement surgery : comparison of Carpentier-Edwards supra-annular porcine and Perimount pericardial bioprostheses. J. Thorac and Cardiovasc Surg. 1999 ; 118 : 297-305

Les bioprothèses sont implantées préférentiellement chez les sujets de plus de 65 ans et ceux chez qui un traitement anticoagulant est contre-indiqué^{1,5}.

Une détérioration accélérée de la valve est à prévoir chez les sujets en période de croissance, les insuffisants rénaux et les sujets ayant une hypercalcémie. La pose d'une telle valve biologique n'est alors pas recommandée⁵.

L'absence d'étude prospective comparative statistiquement correcte ne permet pas d'affirmer, avec certitude, la supériorité d'une valve biologique par rapport à une autre¹.

La bioprothèse péricardique mitrale PERIMOUNT MAGNA MITRALE modèle 7000 TFX se situe dans la stratégie thérapeutique au même niveau que les autres substituts valvulaires biologiques inscrits sur la Liste des Produits et Prestations remboursables.

Au vu des données fournies, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au traitement des pathologies valvulaires cardiaques avec la bioprothèse PERIMOUNT MAGNA MITRALE modèle 7000 TFX.

2. Intérêt de santé publique attendu

2.1 Gravité de la pathologie

La sténose mitrale est presque toujours d'origine rhumatismale, c'est une affection chronique conduisant au développement d'une insuffisance cardiaque mortelle dans 60 à 70% des cas.

L'insuffisance mitrale se manifeste par une régurgitation du sang dans le cœur gauche. La surcharge hémodynamique qui en résulte se traduit par une insuffisance cardiaque et/ou une hypertension pulmonaire.

Le prolapsus mitral est la forme la plus commune d'atteinte valvulaire cardiaque (2à6% de la population). L'endocardite infectieuse est la complication la plus grave à redouter dans ce cas.

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

2.2 Epidémiologie de la pathologie

Les données épidémiologiques concernant les pathologies mitrales sont très peu nombreuses.

Dans les pathologies valvulaires, 72% seraient d'origine natives et 28% liées à des précédents chirurgicaux.

Ces 72% se répartiraient comme suit : 34% d'origine mitrale dont 9% de sténoses et 25% d'insuffisance.

L'incidence du prolapsus mitral serait de 1 à 2 %.

2.3 Impact

Le remplacement valvulaire par une bioprothèse a fait la preuve de son efficacité, avec un risque thromboembolique limité en l'absence de traitement anticoagulant au long cours^{1,5}. Cependant, les tissus biologiques utilisés subissent une dégénérescence faisant intervenir plusieurs facteurs. Certains dépendent de la valve elle-même⁶ (architecture de la valve, traitement chimique du tissu biologique...). D'autres facteurs dépendent du malade lui-même : âge et site d'implantation par exemple.

D'importantes améliorations dans la durabilité (diminution du taux de déchirures) semblent être obtenues avec les valves de dernière génération⁷. Néanmoins la détérioration d'une bioprothèse est considérée comme un inconvénient majeur des valves biologiques du fait des risques périopératoires associés à une nécessaire ré-intervention chez des patients souvent âgés. Le risque opératoire est supérieur à celui d'une primo-opération, surtout en cas d'endocardite ou de geste plurivalvulaire¹.

⁵ Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task force on practice guidelines. JACC. 2006 ; 48 : 598-675

⁶ Butany J. et al. Cardiovasc Pathol 2003 ; 12 : 119-139

⁷ Nollert G. et al. J Thorac Cardiovasc Surg 2003 ; 126 : 965-968

D'autres bioprothèses mitrales sont déjà disponibles et prises en charge. La valve mitrale PERIMOUNT MAGNA MITRALE modèle 7000 TFX répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

Dans le traitement des valvulopathies mitrales, la bioprothèse PERIMOUNT MAGNA MITRALE modèle 7000 TFX présente un intérêt de santé publique, compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité des pathologies concernées.

Au total, la Commission considère que le service attendu de la bioprothèse mitrale PERIMOUNT MAGNA MITRALE modèle 7000 TFX est suffisant pour son inscription sur la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale, dans les indications retenues.

Éléments conditionnant le Service Attendu

- Spécifications techniques minimales
Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
- Modalités de prescription et d'utilisation
 - Equipe médico-chirurgicale très entraînée, disposant d'un service de réanimation et d'un service de cardiologie permettant d'établir le diagnostic et de réaliser l'exploration hémodynamique d'urgence (cathétérisme et angiographie).
 - Intervention sous circulation extra-corporelle (CEC).

Amélioration du Service Attendu

Les données fournies ne permettent pas d'établir la supériorité de la bioprothèse PERIMOUNT MAGNA MITRALE modèle 7000 TFX par rapport aux autres valves actuellement remboursées.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service attendu (ASA V) de la valve mitrale péricardique PERIMOUNT MAGNA MITRALE modèle 7000 TFX par rapport à la valve mitrale PERIMOUNT 6900 de génération antérieure, dans les indications retenues.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Des données de morbi-mortalité respectant les préconisations de la Society of Thoracic Surgeons et de l'American Association for Thoracic Surgery avec un recul de 4 ans minimum ainsi que des données de matériovigilance seront demandées lors du renouvellement d'inscription

Durée d'inscription proposée : 5 ans.

Population cible

Les données 2005 du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) concernant les remplacements valvulaires mitaux indiquent la répartition suivante :

		Nombre d'actes
Code CCAM DBKA002/0	Remplacement de la valve atrio-ventriculaire gauche par prothèse en position non anatomique, par thoracotomie avec CEC	60
Code CCAM DBKA005/0	Remplacement de la valve atrio-ventriculaire gauche par homogreffe, par thoracotomie avec CEC	18
Code CCAM DBKA010/0	Remplacement de la valve atrio-ventriculaire gauche par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC	2040
Code CDAM K277	Remplacement de la valve mitrale par bioprothèse	89
Code CDAM K278	Remplacement de la valve mitrale par valve mécanique	83
TOTAL		2 290

Ainsi il y aurait environ 2 300 interventions chirurgicales de remplacement valvulaire mitral par an sans distinction possible entre les implantations de bioprothèses ou de prothèses mécaniques.

Les données ne portant que sur le codage CDAM montrent un taux d'implantation de bioprothèses de 52%. Ce chiffre est en augmentation par rapport aux données de 2003 où seulement 37% des remplacements valvulaires étaient effectués avec des bioprothèses.

Dans ce cadre, il n'est possible de donner qu'une fourchette indicative de 1 200 à 1 400 implantations de bioprothèses par an.