

**AVIS SUR LES  
DISPOSITIFS  
MEDICAUX****TENDYNE****Bioprothèse valvulaire mitrale implantée par  
voie transcathéter**

Inscription

**Adopté par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs  
médicaux et des technologies de santé le 8 juin 2021**

Faisant suite à l'examen du 13 avril 2021, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 27 avril 2021.

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 8 juin 2021. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 8 juin 2021.

**Demandeur** : ABBOTT Medical France SAS (France)

**Fabricant** : ST JUDE MEDICAL Inc. (États-Unis)

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

**L'essentiel****Indications  
revendiquées :**

Traitement de la valve mitrale native sans intervention de la valve mitrale préalable chez les patients présentant une insuffisance de la valve mitrale symptomatique modérée à sévère ou sévère (grade IM  $\geq 3+$ ), une espérance de vie inférieure à 5 ans, une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)  $\geq 30\%$ , une dimension télédiastolique du ventricule gauche (DTDVG)  $\leq 7,0$  cm, qui ne présentent pas de calcification annulaire mitrale sévère et qui sont jugés inaptes à une réparation chirurgicale ou à un remplacement par une équipe cardiaque pluridisciplinaire et présentant :

- une insuffisance mitrale primaire et présentant un risque chirurgical prohibitif, jugés inaptes à une réparation transcathéter par une équipe cardiaque pluridisciplinaire et présentant une dimension télé-systolique du ventricule gauche (DTSVG)  $> 3,0$  cm, ou
- une insuffisance mitrale secondaire et symptomatique en dépit d'une thérapie médicale orientée par la directive la plus tolérée (y compris la thérapie de resynchronisation cardiaque, si elle est indiquée).

En complément les patients doivent également répondre à des critères cliniques, anatomiques et échocardiographiques spécifiques.

**Service attendu (SA)****Insuffisant**

## Données analysées :

### Données non spécifiques

Une étude prospective, multicentrique, à simple bras visant à décrire les résultats d'efficacité et de sécurité de TENDYNE chez des patients avec insuffisance mitrale primaire ou secondaire à risque chirurgical élevé ou prohibitif a été retenue. Le critère de jugement principal de performance était le taux de réduction de la fuite mitrale  $\leq 2+$  à 1 mois de suivi. Le critère de jugement principal d'efficacité était un critère composite évalué à 1 mois de suivi associant le succès du dispositif et la survie sans décès cardiovasculaire, sans réintervention liée à une dysfonction de la valve, sans accident vasculaire cérébral invalidant, sans saignement engageant le pronostic vital, sans infarctus du myocarde, sans insuffisance rénale aiguë nécessitant la mise en place d'une dialyse ou d'autres événements indésirables liés au dispositif ou à la procédure. L'étude a porté sur 100 patients suivis 1 an.

### Données spécifiques


Aucune donnée spécifique au dispositif faisant l'objet de la demande n'a été fournie. L'argumentaire se base sur une équivalence technique entre la première génération de TENDYNE (pour laquelle une étude de faisabilité a été retenue) et la seconde.

Avis 2 définitif

# Sommaire

---

<b>1. Objet de la demande</b>	<b>4</b>
1.1 Qualification de la demande	4
1.2 Modèles et références	4
1.3 Conditionnement	5
1.4 Revendications du demandeur	5
<b>2. Historique du remboursement</b>	<b>6</b>
<b>3. Caractéristiques du produit</b>	<b>6</b>
3.1 Marquage CE	6
3.2 Description	6
3.3 Fonctions assurées	7
3.4 Actes associés	7
<b>4. Service attendu (SA)</b>	<b>8</b>
4.1 Intérêt du produit	8
4.2 Intérêt de sante publique	16
4.3 Conclusion sur le Service attendu (SA)	17

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://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 – juin 2021

# 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

Les références faisant l'objet de la demande sont reprises dans les tableaux suivants :

- Modèles de valve :

Modèle	Taille de la valve	Référence
SP	33S	TENDV-SP-33S
	33M	TENDV-SP-33M
	33L	TENDV-SP-33L
	35M	TENDV-SP-35M
	37S	TENDV-SP-37S
	37L	TENDV-SP-37L
	39M	TENDV-SP-39M
	41S	TENDV-SP-41S
LP	29S	TENDV-LP-29S
	29L	TENDV-LP-29L
	33S	TENDV-LP-33S
	35M	TENDV-LP-35M
	37M	TENDV-LP-37M

- Coussinet apical :

Taille	Référence
Petite taille	TENDV-SPAD
Grande taille	TENDV-LPAD

- Système de pose :

Intitulé	Référence
Système de chargement TENDYNE	TENDV-LS
Système de largage TENDYNE	TENDV-DS
Système de positionnement du coussinet	TENDV-PS
Système de récupération TENDYNE	TENDV-RS

- Accessoires :

Intitulé	Référence
Poids TENDYNE	TENDV-WT
Support de chargement TENDYNE	TENDV-ST
Composants de support TENDYNE	TENDV-SC

## 1.3 Conditionnement

Unitaire, stérile pour les éléments implantables et les composants de support TENDYNE.

Unitaire, non stérile et réutilisable pour le poids et le support de chargement TENDYNE.

## 1.4 Revendications du demandeur

### 1.4.1 Indications revendiquées

La demande d'inscription concerne les indications suivantes :

« Traitement de la valve mitrale native sans intervention de la valve mitrale préalable chez les patients présentant une insuffisance de la valve mitrale symptomatique modérée à sévère ou sévère (grade IM  $\geq 3+$ ), une espérance de vie inférieure à 5 ans, une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)  $\geq 30\%$ , une dimension télédiastolique du ventricule gauche (DTDVG)  $\leq 7,0$  cm, qui ne présentent pas de calcification annulaire mitrale sévère et qui sont jugés inaptes à une réparation chirurgicale ou à un remplacement par une équipe cardiaque pluridisciplinaire et présentant :

- une insuffisance mitrale primaire et présentant un risque chirurgical prohibitif, jugés inaptes à une réparation transcathéter par une équipe cardiaque pluridisciplinaire et présentant une dimension télésystolique du ventricule gauche (DTSVG)  $> 3,0$  cm, ou
- une insuffisance mitrale secondaire et symptomatique en dépit d'une thérapie médicale orientée par la directive la plus tolérée (y compris la thérapie de resynchronisation cardiaque, si elle est indiquée).

En complément les patients doivent également répondre à des critères cliniques, anatomiques et échocardiographiques spécifiques tels que décrits dans le tableau suivant :

Caractéristiques	Insuffisance mitrale (IM) primaire	Insuffisance mitrale secondaire
Cliniques	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IM modérée à sévère (<math>\geq 3+</math>)</li> <li>- symptomatique (NYHA <math>\geq II</math>)</li> <li>- à haut risque chirurgical</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IM modérée à sévère (<math>\geq 3+</math>)</li> <li>- symptomatique (NYHA <math>\geq II</math>)</li> </ul>
Anatomiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>- feuillets fins, courts, fragiles, calcifiés</li> <li>- dilatation auriculaire gauche sévère</li> <li>- post-endocardique (feuillelet endomagés, atteinte des commissures, perte de tissu)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- feuillets fins, courts fragiles calcifiés</li> <li>- dilation ventriculaire gauche sévère (non excessivement dilaté)</li> <li>- surface effective de l'orifice de régurgitation plus large</li> <li>- largeur du prolapsus</li> <li>- dilatation annulaire</li> <li>- feuillets attachés</li> <li>- feuillelet postérieur court restreint</li> <li>- dilatation auriculaire gauche sévère</li> </ul>
Pathologie combinée / native	<ul style="list-style-type: none"> <li>- calcification annulaire mitrale légère à modérée</li> <li>- plus haut risque de sténose mitrale post-réparation (IM rhumatismale, valve en forme de dôme, gradient</li> </ul>	

Caractéristiques	Insuffisance mitrale (IM) primaire	Insuffisance mitrale secondaire
	existant de 3 à 4, orifice de régurgitation < 3 cm <sup>2</sup> )	
IM résiduelle 2+ estimée avec une réparation transcathéter de la valve mitrale (si la heart team estime une IM résiduelle 2+ ou une potentielle récurrence, préférer une implantation transcathéter de valve mitrale TENDYNE)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– jet(s) complexe(s) : A1/P1, A3/P3, commissures</li> <li>– grande largeur du prolapsus / écart entre les feuillets</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– jet(s) complexe(s) : A1/P1, A3/P3, commissures</li> <li>– IM sur une grande longueur de coaptation</li> </ul>

Tous les critères cliniques, anatomiques et échocardiographiques doivent être validés par une équipe cardiaque multidisciplinaire ad hoc. »

### 1.4.2 Comparateur revendiqué

Le comparateur revendiqué est l'« absence d'alternative ».

### 1.4.3 ASA revendiquée

Il est revendiqué une **ASA de niveau II** (importante).

## 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 l'organisme BSI NL (n°2797), Pays-Bas.

### 3.2 Description

Le dispositif TENDYNE est une bioprothèse constituée de 2 parties :

- une valve composée de 3 feuillets péricardiques porcins cousus sur un cadre circulaire auto-expansible en nitinol. Le cadre intérieur est cousu dans un cadre extérieur auto-expansible en nitinol. Le cadre extérieur est doté de marqueurs radio-opaques. Une collerette en polyéthylène téréphtalate recouvre le cadre et a pour but d'étanchéifier l'intérieur de l'anneau natif. La valve est conçue pour une orientation radiale visant à aligner la collerette avec la partie antérieure de la valve mitrale native. La valve, disponible en plusieurs tailles, est entièrement repositionnable et recapturable.
- un coussinet apical est composé d'un bouton en polyéthylène téréphtalate recouvert d'un tissu double en velours de polyester. Le coussinet est relié à la valve par un filin tressé en polyéthylène à pour objectif de stabiliser la valve. Le coussinet apical est disponible en 2 tailles. Le guide en nitinol et le filin sont insérés dans le coussinet apical afin de le fixer à la surface de l'épicarde à proximité de l'apex. La partie à came du bouton est mobile afin de verrouiller et déverrouiller le coussinet apical sur le filin.

La bioprothèse est accompagnée de son système de chargement (permettant la compression de la bioprothèse), de son système de mise en place, d'un système de positionnement du coussinet (application de la charge de tension) et de composants réutilisables non stériles (support et poids). Il existe également un système de récupération permettant la recapture et la réduction de la bioprothèse pour

l'explanter au cours de l'intervention si la taille ou la position finale par rapport à l'anneau natif n'est pas optimale.

### 3.3 Fonctions assurées

L'objectif est le remplacement de la valve mitrale native. L'implantation d'une bioprothèse mitrale par voie transapicale ne nécessite pas de réalisation d'une intervention à « cœur ouvert ». Elle est implantée au niveau du myocarde ventriculaire gauche près de l'apex par mini-thoracotomie, dilatation de la valve native, le cas échéant, et placement de la bioprothèse, sans excision de la valve native. Cette voie d'abord ne nécessite pas de sternotomie et peut être pratiquée sans circulation extracorporelle.

### 3.4 Actes associés

Aucun acte relatif à l'implantation d'une bioprothèse valvulaire mitrale par voie transapicale n'est inscrit à la CCAM. Une évaluation conjointe des actes et du dispositif médical a été réalisée. Les actes inhérents à l'utilisation de la valve TENDYNE sont décrits dans le tableau suivant :

<b>Libellé de l'acte d'implantation proposé</b>	Pose d'une bioprothèse de la valve atrioventriculaire gauche, par abord de l'apex du cœur par thoracotomie sans CEC avec guidage par échographie-doppler par voie transoesophagienne.
<b>Description de l'acte</b>	<p>Aucun autre dispositif médical n'est susceptible d'être utilisé lors de cet acte. L'acte proposé est spécifique d'une implantation de la prothèse TENDYNE.</p> <p>Acte programmé avec un processus de sélection des patients en amont de la procédure. (sélection des patients avec les techniques d'imagerie standard comme la tomodensitométrie cardiaque et sélection de la valve avec l'échocardiographie transoesophagienne et trans-thoracique).</p> <p>Pose du dispositif effectuée par 3 médecins (chirurgien(s) cardiaque(s) et cardiologue(s) interventionnel(s) formés à la procédure). Le rôle du troisième praticien est de s'assurer du parfait positionnement du tenseur. Les étapes de la pose de TENDYNE sont les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— préparation du patient et anesthésie générale,</li> <li>— abord transapical via une mini-thoracotomie gauche sur un cœur battant,</li> <li>— positionnement de la valve TENDYNE :</li> <li>— guide avec ballonnet,</li> <li>— déploiement initial de la valve,</li> <li>— positionnement,</li> <li>— déploiement,</li> <li>— retrait du système de délivrance</li> <li>— attache du coussinet apical au tenseur et fixation à l'apex,</li> <li>— suture de la plaie,</li> <li>— extubation du patient en salle hybride.</li> </ul> <p>D'après l'étude du marquage CE sur les 100 premiers patients, la durée de pose du dispositif (temps écoulé entre la ponction apicale et la mise sous tension du tenseur) était de 53,5 minutes <math>\pm</math> 15,9. La durée totale de l'intervention (durée écoulée entre la première incision et la dernière suture de la plaie) était de 136,1 minutes <math>\pm</math> 36,3. En pratique clinique, le temps moyen passé en salle hybride est compris entre 2h30 et 5 h.</p> <p>Par rapport au TAVI, l'acte de pose de la valve TENDYNE par voie transapicale est considéré plus complexe.</p>
<b>Description du plateau technique</b>	<p>Autorisation de chirurgie cardiaque requise.</p> <p>Salle hybride dans des conditions d'asepsie habituelles et équipée a minima :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— d'une table fixe de fluoroscopie,</li> <li>— d'une échographie de surface et échocardiographie transoesophagienne 3D,</li> <li>— d'un équipement pour la surveillance hémodynamique,</li> <li>— matériel chirurgical et interventionnel en soutien de la procédure d'accès transapical,</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>— matériel pour augmenter les capacités cardiaques,</li> <li>— capacités à réaliser une anesthésie en cas de conversion en une chirurgie cardiaque générale et de chirurgie à cœur ouvert (équipement de pontage cardio-pulmonaire et pour une circulation extra-corporelle).</li> </ul> <p>Pour le post-opératoire immédiat, en fonction de l'état clinique et hémodynamique du patient, transfert vers : soit une unité de réanimation post-opératoire, soit une unité de soins intensifs de cardiologie, soit une unité de surveillance continue,</p>
<b>Autres actes associés</b>	<p>Prise en charge préopératoire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— évaluation clinique,</li> <li>— électrocardiogramme,</li> <li>— échocardiographie transoesophagienne,</li> <li>— échocardiographie transthoracique,</li> <li>— tomodensitométrie,</li> <li>— angiographie,</li> <li>— numération de la formule sanguine complète, ionogramme, bilan de coagulation, bilan hépatique, troponines et peptides natriurétiques.</li> </ul> <p>En per-opératoire, valvuloplastie annulaire mitrale, le cas échéant.</p>
<b>Type de prise en charge</b>	<p>Hospitalisation complète. Admission entre 24 et 48h avant l'intervention pour réaliser l'évaluation préopératoire.</p> <p>Durée moyenne d'hospitalisation (basée sur l'étude du marquage CE sur les 100 premiers patients) : 11,1 jours. En pratique clinique, durée moyenne du séjour hospitalier comprise entre 7 et 9 jours.</p>
<b>Suivi</b>	<p>Suivi clinique et échographique pour le contrôle du bon fonctionnement de la prothèse. Dans l'étude du marquage CE, suivi clinique des patients à 1, 3, 6 et 12 mois puis une fois par an. En pratique clinique, suivi clinique des patients à 1, 6 et 12 mois puis une fois par an.</p> <p>Suite au séjour hospitalier, en fonction de l'état clinique et hémodynamique, certains patients sont orientés en établissement de soins de suite et de réadaptation cardiaques spécialisés.</p>
<b>Formation initiale</b> <b>Seuil d'activité</b>	<p>Formation de l'équipe pluridisciplinaire composée a minima d'un chirurgien cardiaque, d'un cardiologue interventionnel, d'un troisième médecin formé à la procédure (chirurgien cardiaque ou cardiologue interventionnel), d'un échocardiographiste et d'un anesthésiste.</p>
<b>Description des actes similaires</b>	<p>Sans objet.</p>

Un acte autonome de retensionnement du tenseur, à distance de la procédure initiale doit être également envisagé en cas de fuite paravalvulaire post-opératoire. Cette intervention utilise l'accès initial par mini-thoracotomie, le coussinet apical est détaché, la longueur du tenseur réajustée puis le coussinet ré-épinglé au nouvel emplacement le long du tenseur. Le libellé de cet acte serait : « Réglage du tenseur d'une bioprothèse de la valve atrioventriculaire gauche, par abord de l'apex du cœur par thoracotomie sans CEC avec guidage par échographie-doppler par voie transoesophagienne. »

## 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



Les données cliniques fournies (à l'exception de l'étude de Guerrero *et al.*<sup>1</sup>, voir infra) portent sur la première génération du système TENDYNE.

Au total, sept publications ont été fournies :

- l'étude de faisabilité, prospective, multicentrique à simple bras ayant permis l'obtention du marquage CE (identifiant ClinicalTrials.gov : [NCT02321514](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02321514)) :
  - la publication de Sorajja *et al.*<sup>2</sup> porte sur 100 patients suivis à 1 an. Cette publication a été retenue et est décrite en suivant.
  - La publication de Badhwar *et al.*<sup>3</sup> porte sur 100 patients suivis à 1 an. Son objectif était de définir les facteurs prédictifs d'absence de décès et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Cette étude avec un objectif *post hoc* est redondante avec la publication précédemment citée et n'a par conséquent pas été retenue.
  - La publication de Muller *et al.*<sup>4</sup> porte sur 30 patients suivis 1 mois. Cette publication n'a pas été retenue disposant de cette même étude sur une cohorte plus importante avec un suivi plus long<sup>2</sup>.
- L'étude de Fukui *et al.*<sup>5</sup> prospective, multicentrique à simple bras portant sur 36 patients suivis à 1 mois. Cette publication n'a pas été retenue car de nombreux patients de cette étude étaient issus de l'étude de faisabilité retenue par ailleurs et ne permettait pas de décrire les résultats cliniques de la bioprothèse TENDYNE (l'objectif était de décrire les changements anatomiques et fonctionnels des chambres gauches des seuls patients ayant eu une angiographie multiphasique).
- L'étude de Duncan *et al.*<sup>6</sup> est une série de cas « first-in-man » prospective, multicentrique, à simple bras portant sur 5 patients dont 4 ont été suivis à 2 ans. Compte tenu du caractère monocentrique de l'étude et de son effectif très restreint, cette étude n'a pas été retenue disposant de résultats issus d'une plus grande cohorte multicentrique<sup>2</sup>.
- L'étude de Dahle *et al.*<sup>7</sup> monocentrique portant sur 25 patients dont 8 implantés avec des résultats procéduraux disponibles. Cette étude n'a pas été retenue au regard :
  - de son objectif qui visait à décrire la procédure de sélection des patients, les raisons des échecs de sélection et les traitements alternatifs administrés
  - et disposant d'une étude de plus grande ampleur<sup>2</sup>.
- L'étude de Guerrero *et al.*<sup>1</sup> est une revue rétrospective, multicentrique de clichés de tomodensitométrie cardiaques et de données cliniques de 117 patients. L'objectif de cette étude était de développer un score afin d'évaluer la sévérité de la calcification de l'anneau mitral et d'estimer le risque d'embolisation valvulaire au cours des procédures de remplacement de la valve mitrale par voie transcathéter utilisant des valves cardiaques transcathéter aortiques expansibles par ballonnet. Au regard de son objectif et des dispositifs utilisés non spécifiques (TAVI expansibles

<sup>1</sup> Guerrero M, Wang D, Pursnani A, Eleid M, Khalique O, Urena M, *et al.* A cardiac computed tomography-based score to categorize mitral annular calcification severity and predict valve embolization. JACC Cardiovasc Imaging. 2020 ;13(9) :1945-1957.

<sup>2</sup> Sorajja P, Moat N, Badhwar V, Walters D, Paone G, Bethea B, *et al.* Initial feasibility study of a new transcatheter mitral prosthesis: the first 100 patients. J Am Coll Cardiol. 2019;73(11):1250-1260.

<sup>3</sup> Badhwar V, Sorajja P, Duncan A, Thourani V, Schaefer U, Grayburn P, *et al.* Mitral regurgitation severity predicts one-year therapeutic benefit of TENDYNE transcatheter mitral valve implantation. EuroIntervention. 2019;15(12):e1065-e1071.

<sup>4</sup> Muller D, Farivar R, Jansz P, Bae R, Walters D, Clarke A, *et al.* Transcatheter mitral valve replacement for patients with symptomatic mitral regurgitation: a global feasibility trial. J Am Coll Cardiol. 2017;69(4):381-391.

<sup>5</sup> Fukui M, Sorajja P, Gössl M, Bae R, Lesser J, Sun B, *et al.* Left ventricular remodeling after transcatheter mitral valve replacement with TENDYNE: new insights from computed tomography. JACC Cardiovasc Interv. 2020;13(17):2038-2048.

<sup>6</sup> Duncan A, Daqa A, Yeh J, Davies S, Uebing A, Quarto C, *et al.* Transcatheter mitral valve replacement: long-term outcomes of first-in-man experience with an apically tethered device – a case series from a single centre. EuroIntervention. 2017;13(9):e1047-e1057.

<sup>7</sup> Dahle G, Helle-Valle T, Beitnes J, Espinoza A, Halvorsen P, Rein K. Single-centre first experience with transapical transcatheter mitral valve replacement with an apical tether: factors influencing screening outcomes. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2019;28(5):695-703.

par ballonnet), cette étude n'a pas été retenue pour caractériser l'efficacité et la sécurité du dispositif TENDYNE.

## Étude de faisabilité ayant permis l'obtention du marquage CE – Sorajja *et al.*<sup>2</sup>

### Objectif :

Analyser les données cliniques à court et long terme de l'implantation de la valve TENDYNE chez les 100 premiers patients de l'étude ayant une insuffisance mitrale et un haut risque chirurgical ou un risque chirurgical prohibitif.

### Méthode :

Étude prospective, multicentrique, à simple bras.

Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir une insuffisance mitrale de grade 3+ ou 4+, être symptomatiques (classe NYHA  $\geq$  II) et être considérés comme étant de mauvais candidats à la chirurgie par la heart team. Les principaux critères d'exclusion étaient les suivants : dimension télé-diastolique du ventricule gauche (DTDVG)  $> 70$  mm, calcification sévère de l'anneau mitral ou des feuillets, hypertension pulmonaire sévère, régurgitation tricuspидienne sévère, dysfonction ventriculaire droite sévère et une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG)  $< 30\%$ . Les patients étaient sélectionnés sur des critères anatomiques (échocardiographie transthoracique, échocardiographie transoesophagienne, CT-scan).

Le critère de jugement principal de performance était le taux de réduction de la fuite mitrale  $\leq 2+$  à 1 mois de suivi. Le critère de jugement principal d'efficacité était un critère composite évalué à 1 mois de suivi associant le succès du dispositif et la survie sans décès cardiovasculaire, sans réintervention liée à une dysfonction de la valve, sans accident vasculaire cérébral invalidant, sans saignement engageant le pronostic vital, sans infarctus du myocarde, sans insuffisance rénale aiguë nécessitant la mise en place d'une dialyse ou d'autres événements indésirables liés au dispositif ou à la procédure. Les critères de jugement secondaires étaient l'évaluation de la mortalité toutes causes à J30, l'évolution de la distance de marche au test de 6 minutes entre l'état basal et 6 et 12 mois, l'évolution de la qualité de vie (questionnaire KCCQ) à 6 et 12 mois et l'évolution de la symptomatologie des patients (classification NYHA) à 12 mois.

Aucun calcul du nombre de sujets nécessaires n'a été réalisé sur les hypothèses principales.

### Résultats :

Les patients ont été inclus entre novembre 2014 et novembre 2017 dans 24 établissements (13 aux États-Unis, 3 en Australie, 8 en Europe). Au total, 332 patients ont été sélectionnés et 100 implantés (212 échecs de sélection, 13 patients en attente, 7 décisions en attente ou patients en attente de traitement). A la visite de sortie, le suivi était disponible pour 94 patients (3 décès et 3 données manquantes), à 1 mois, le suivi était disponible pour 89 patients (7 décès et 2 données manquantes) et à 12 mois, le suivi était disponible pour 65 patients (25 décès et 3 données manquantes). La durée moyenne de suivi était de 13,7 mois.

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion sont reprises en suivant :

Caractéristiques	n=100
Age	75,4 ans $\pm$ 8,1
Hommes	69%
NYHA	
II	34%

Caractéristiques	n=100
III	62%
IV	4%
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans les 6 mois précédant l'intervention	39%
FEVG	46,4% ± 9,6
Insuffisance mitrale de grade 3+ ou 4+	99%
Étiologie de l'insuffisance mitrale	
Primaire	11%
Secondaire	89%
Score STS	7,8% ± 5,7
Traitements médicamenteux	
Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine	59%
Bêta-bloquants	81%
Vasodilatateurs	19%
Diurétiques	81%
Digoxine	9%
Anticoagulant	47%
Aspirine ou antiplaquettaire	97%

Les données procédurales sont reprises en suivant :

Données procédurales	n=100
Durée moyenne d'implantation du dispositif	53,5 min ± 15,9
Durée moyenne de la procédure	136,1 min ± 36,3
Durée moyenne de la fluoroscopie	15,3 min ± 28,2
Volume moyen de produit de contraste	29,1 mL ± 34
Taux d'implantation	97%
CEC ou ECMO	0%
Ballon de contre-pulsion intra-aortique	4%

Les résultats procéduraux et post-procéduraux immédiats sont repris en suivant :

Résultats procéduraux et post-procéduraux	n=100
Événements indésirables spécifique au dispositif ou à la procédure	
Dysfonction de la bioprothèse	0%
Embolisation	0%
Mauvais positionnement	1%
Retrait du dispositif	3%
Succès technique	96%

Résultats procéduraux et post-procéduraux	n=100
Grade de l'insuffisance mitrale à la sortie de l'hôpital	
Aucune / trace	99% (n=87)
1+	0%
2+	0%
3+	1,1% (1)
4+	0%
Réintervention liée à l'insuffisance mitrale	1%
Saignements engageant le pronostic vital (BARC 2, 3 ou 5)	18%
Complications au site d'accès apical	
Majeures	1%
Mineures	2%
Complications vasculaires majeures	1%
AVC invalidant	2%
Accident ischémique transitoire	0%
Nouvelle fibrillation atriale	2%
Insuffisance rénale aiguë	8%
Infarctus du myocarde	2%
Durée moyenne du séjour hospitalier	11,1 jours ± 8,7

Les résultats liés à l'évaluation du critère de jugement principal d'efficacité sont repris en suivant :

Grade de la fuite mitrale	Etat basal (n NR)	1 mois (n NR)
Aucune / trace	0%	98.9%
1+	0%	1,2%
2+	1%	0%
3+	7%	0%
4+	92%	0%

Ces résultats sont maintenus dans le temps avec l'absence de fuite ou des traces dans 98,4% des cas et 1,6% de fuites de grade 1+ à 1 an de suivi (effectifs non renseignés).

Les résultats liés au critère de jugement principal de tolérance ne sont pas rapportés.

Les événements cliniques recensés durant le suivi sont rapportés en suivant :

Événements cliniques	1 mois (n=100)	12 mois (n=100)
Décès toutes causes	6%	26%
Décès d'origine cardiovasculaire	4%	22%
AVC invalidant	2%	3%
Accident ischémique transitoire	0%	3%
Infarctus du myocarde	2%	4%

Événements cliniques	1 mois (n=100)	12 mois (n=100)
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	12%	31%
Réintervention pour insuffisance mitrale	1%	4%
Saignements engageant le pronostic vital	20%	32%
Événements spécifiques liés au dispositif	4%	12%
Dysfonction de la prothèse valvulaire	0%	0%
Hémolyse	1%	3%
Embolisation	0%	0%
Thrombose	1%	6%
Érosion, migration, mauvais positionnement	2%	4%
Fracture	0%	0%
Endocardite	1%	2%
Nouvelle fibrillation auriculaire	4%	4%
Nouveau stimulateur cardiaque	4%	7%

Les données échocardiographies ne sont pas rapportées au regard du nombre important de données manquantes.

En ce qui concerne l'évolution des symptômes, de la qualité de vie ou de la distance de marche, les résultats sont repris en suivant :

	Etat basal	1 mois	12 mois
NYHA			
Effectif	97	94	86
Classe I	0%	16%	23,1%
Classe II	34%	56,4%	39,5%
Classe III	61,9%	17%	7%
Classe IV	4,1%	3,2%	1,2%
Décédé	0%	7,4%	29,1%
Distance de marche au test de 6 minutes	245,8 m ± NR (n=92)	229,8 m ± NR (n=79)	299,8 m ± NR (n=56)
Score de qualité de vie (KCCQ)	48,6 ± NR (n=97)	58,6 ± NR (n=84)	71,5 ± NR (n=64)

### Commentaires :

*Au total, il s'agit d'une étude de faisabilité à simple bras de faible niveau de preuve, sans calcul du nombre de sujets nécessaires sur les hypothèses principales. Les résultats fournis sont de nature descriptive et ne permettent pas de conclure sur un potentiel bénéfice du dispositif TENDYNE sur l'évolution naturelle de la maladie en l'absence de traitement. Le critère de jugement principal de tolérance n'est pas rapporté et les effectifs sont manquants sur les résultats du critère de jugement principal d'efficacité. Par ailleurs, les patients de l'étude ont été ultra-sélectionnés (100 patients implantés sur 332 présélectionnés) et il aurait été intéressant de pouvoir disposer de résultats cliniques de suivi des patients pourtant présélectionnés mais non inclus dans l'étude. Cette étude porte à la fois sur des*

*patients avec insuffisance mitrale primaire et secondaire sans distinction possible des résultats cliniques en fonction de l'étiologie de la pathologie. En fonction de l'étiologie, il pourrait en effet être attendu des résultats cliniques distincts avec la possibilité de retensionnements plus fréquents afin de palier l'apparition de fuites paravalvulaires en cas d'insuffisance mitrale secondaire et d'évolution de l'insuffisance cardiaque concomitante. Enfin, parmi les critères de sélection, il n'apparaît pas clairement que les patients sélectionnés sont à la fois inéligibles à un geste chirurgical ou percutané.*

#### 4.1.1.2 Données spécifiques

Aucune étude spécifique à la deuxième génération de TENDYNE faisant l'objet de la demande n'est fournie. Les principales différences entre la première et la seconde génération sont reprises en suivant :

- système de largage :
- changement du design (longueur d'aiguille, dimensions de la gaine, utilisation de gravure, modification des dimensions du dilateur),
- changement de matériaux en contact avec les tissus (matériau du moyeu, matériau du dilateur de largage),
- système de chargement :
- changement du design (pour le chargement de la valve, modification du mode d'application de la tension) ;
- valve :
- changement du design (augmentation de la longueur du tether, ajout d'un marqueur de suture)
- système de positionnement du coussinet (diminution de la masse du poids, utilisation d'un système de goupille plutôt qu'un système de serrage).

Au regard de ces évolutions incrémentales, le demandeur revendique l'extrapolation des données cliniques spécifiques à la première génération du système TENDYNE au bénéfice de la seconde génération.

#### 4.1.1.3 Événements indésirables

### Événements indésirables des essais cliniques

cf. chapitre 4.1.1.1 Données non spécifiques.

### Matéiovigilance

Les données issues de la matéiovigilance transmises par le demandeur concernent la période du 01/01/2020 au 15/12/2020 pour :

- les bioprothèses de référence TENDV-SP :
  - en France : taux d'incidence de 0% ;
  - en Europe (hors France) : taux d'incidence de 2,4%. La nature des principaux événements rapportés sont les suivants : 1 arrêt cardiaque et 1 accident vasculaire cérébral ;
  - dans le monde (hors Europe) : taux d'incidence de 0% ;
- les bioprothèses de références TENDV-LP :
  - en France : la nature des principaux événements rapportés sont les suivants : 1 insuffisance valvulaire et 1 événement de nature « autre » ;
  - en Europe (hors France) : taux d'incidence de 2,6%. La nature des principaux événements rapportés sont les suivants : 1 hémolyse ;
  - dans le monde (hors Europe) : taux d'incidence de 0% ;
- le système de largage de référence TENDV-DS :

- en France : taux d'incidence de 0% ;
- en Europe (hors France) : taux d'incidence de 2,7%. La nature des principaux événements rapportés sont les suivants : 1 arythmie / fibrillation auriculaire et 1 hémorragie / perforation mitrale ;
- dans le monde (hors Europe) : taux d'incidence de 0%.

En ce qui concerne les autres références (coussinets apicaux TENDV-SPAD / TENDV-LPAD, le système de chargement TENDV-LS, le système de positionnement du coussinet TENDV-PS, le système de récupération TENDV-RS, le poids TENDV-WT, le support de chargement TENDV-ST et les composants du support TENDV-SC), aucun événement de matériovigilance n'a été recensé en France, en Europe ou dans le monde sur la période concernée.

#### 4.1.1.4 Bilan des données

Au total, la demande est soutenue principalement par l'étude de faisabilité spécifique à la génération antérieure du dispositif faisant l'objet de la demande. Cette étude a permis l'obtention du marquage CE aux deux générations de la valve TENDYNE. Cette étude, non spécifique aux indications faisant l'objet de la demande, est de nature descriptive, non comparative et ne permet pas de conclure sur le bénéfice clinique de TENDYNE par rapport à l'évolution naturelle de la maladie. Cette étude met par ailleurs en évidence à 1 an de suivi des taux significatifs de décès, de saignements et de réhospitalisation pour insuffisance cardiaque. Il serait également intéressant de pouvoir disposer de résultats cliniques spécifiques au mécanisme de l'insuffisance mitrale car il n'est pas exclu que le bénéfice clinique de la technique soit différent en fonction de l'étiologie.

### 4.1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

#### Insuffisance mitrale primaire :

Aucun traitement médicamenteux ne permet de traiter l'insuffisance mitrale primaire. Les traitements médicamenteux ont pour but de contrôler la charge volumétrique du ventricule gauche et de soulager les symptômes liés à l'insuffisance mitrale.

La chirurgie en urgence est indiquée chez les patients ayant une insuffisance mitrale primaire aiguë sévère.

Pour les patients ayant une insuffisance mitrale primaire sévère chronique, la décision d'une chirurgie de remplacement valvulaire ou de réparation valvulaire dépend de l'anatomie de la valve mitrale, de l'expertise chirurgicale disponible et de l'état clinique du patient. La chirurgie est indiquée pour des patients symptomatiques, dès lors qu'aucune contre-indication n'existe. La prise en charge chirurgicale de patients asymptomatiques dépend notamment de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, du volume téléstolique du ventricule gauche et de la présence d'une fibrillation auriculaire. Autant que possible, il est recommandé de privilégier la réparation valvulaire mitrale au remplacement compte tenu de l'obtention de meilleurs résultats postopératoires en termes d'amélioration de la survie, de la fonction ventriculaire gauche et de la diminution des événements secondaires. Pour les patients non éligibles à une chirurgie conventionnelle à cause d'un risque opératoire trop élevé ou de l'existence de multiples comorbidités, l'implantation d'un clip de réparation mitrale bord à bord par voie mini-invasive peut être proposée.

#### Insuffisance mitrale secondaire :

L'insuffisance mitrale secondaire est liée à une dysfonction ventriculaire gauche dont le traitement de première intention est le traitement médicamenteux de l'insuffisance cardiaque. Dans le cas d'une insuffisance cardiaque persistante malgré un traitement médical optimal bien conduit, la resynchronisation cardiaque peut être associée.



Le bénéfice de la chirurgie valvulaire mitrale (remplacement ou plastie) est moins évident dans la prise en charge de l'insuffisance mitrale secondaire que dans la prise en charge de l'insuffisance mitrale primaire avec une surmortalité opératoire et un pronostic à long terme moins favorable compte tenu de l'existence de comorbidités sévères, de l'âge avancé des patients ou du facteur pronostic de la dysfonction ventriculaire gauche. À ce titre, les recommandations européennes envisagent la chirurgie de la valve mitrale dans le cadre d'une insuffisance mitrale secondaire d'origine ischémique en tant que procédure combinée à la revascularisation myocardique par pontage coronarien. Selon ces mêmes recommandations, la chirurgie isolée de la valve mitrale ne peut être envisagée que pour des patients ayant une insuffisance mitrale sévère, symptomatique réfractaire au traitement médical bien mené, ayant peu de comorbidités associées et pour lesquels la revascularisation ne constitue pas une indication<sup>8</sup>. Pour les patients non-éligibles à une chirurgie conventionnelle à cause d'un risque opératoire trop élevé ou de l'existence de multiples comorbidités, l'implantation d'un clip de réparation mitrale bord à bord par voie mini-invasive peut être proposée dans des indications restreintes<sup>9</sup>.

Au total, dans l'insuffisance mitrale primaire ou secondaire, les patients non éligibles à la chirurgie ou à l'implantation d'un clip de réparation mitrale bord à bord sont en impasse thérapeutique.

### Conclusion sur l'intérêt du produit

Les données cliniques soumises sont de faible niveau de preuve et sont insuffisantes pour se prononcer sur l'intérêt thérapeutique de TENDYNE dans la prise en charge des insuffisances mitrales primaires ou secondaires pour les patients contre-indiqués à la chirurgie ou à un geste de réparation de la valve mitrale par voie transcutanée.

## 4.2 Intérêt de sante publique

### 4.2.1 Gravité de la pathologie

Dans le cas des patients ayant une insuffisance mitrale chronique primaire asymptomatique, il est estimé à 5 ans de suivi un taux de décès toutes causes confondues de  $22\% \pm 3$ , un taux de décès d'origine cardiaque de  $14\% \pm 3$  et un taux d'évènements cardiaque (associant les décès d'origine cardiaque, l'insuffisance cardiaque ou l'apparition d'une fibrillation auriculaire) de  $33\% \pm 3$ . En plus de l'apparition des symptômes, l'âge, la fibrillation auriculaire, la sévérité de la régurgitation mitrale, l'hypertension pulmonaire, la dilatation de l'oreillette gauche, la fonction systolique ventriculaire gauche et la fonction d'éjection ventriculaire gauche altérée sont des facteurs de mauvais pronostic<sup>10</sup>.

La sévérité de la dysfonction ventriculaire gauche et la présence d'une coronaropathie sévère sont des déterminants majeurs du pronostic vital.

L'association d'une insuffisance mitrale secondaire aggrave le pronostic vital de la cardiopathie<sup>10</sup>. Chez des patients ayant une insuffisance mitrale ischémique, les taux de décès toutes causes confondues et de mortalité cardiaque étaient respectivement de  $62\% \pm 5$  et  $50\% \pm 6$  à 5 ans de suivi.

**L'insuffisance mitrale est à l'origine d'une dégradation marquée de la qualité de vie et est une affection grave engageant le pronostic vital des patients.**

<sup>8</sup> Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, *et al.* 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: the task force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2017;38,2739-2791.

<sup>9</sup> Haute Autorité de santé. [Avis de la CNEDIMTS du 19 janvier 2021](#) sur MITRACLIP G4-XTW. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. [consulté le 27/04/2021]

<sup>10</sup> European Society of Cardiology, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, *et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Eur Heart J 2012;33(19):2451-96.



## 4.2.2 Épidémiologie de la pathologie

Après ajustement sur la population adulte américaine, les données épidémiologiques mettent en évidence une fréquence d'insuffisance mitrale de 1,7% (IC<sub>95%</sub> [1,5% - 1,9%]) avec une fréquence plus élevée chez les patients de plus de 65 ans<sup>11</sup> :

	18 – 44 ans	45 – 54 ans	55 – 64 ans	65 – 74 ans	≥ 75 ans
<b>Insuffisance mitrale (%)</b>	0,5%	0,1%	1%	6,4%	9,3%
<b>IC<sub>95%</sub></b>	[0,3% ; 0,8%]	[0% ; 0,8%]	[0,5% ; 1,8%]	[5,7% ; 7,3%]	[8,1% ; 10,9%]

L'enquête épidémiologique européenne Euro Heart Survey, rapporte que parmi les patients atteints de valvulopathies, 24,8% ont une insuffisance mitrale. Cette enquête confirme que le profil étiologique de l'insuffisance mitrale s'est modifié au cours des dernières décennies. Les atteintes dégénératives sont actuellement les plus fréquentes alors que l'origine rhumatismale est en déclin. La cause la plus fréquente d'insuffisance mitrale était dégénérative (61,3%), rhumatismale (14,2%), ischémique (7,3%), congénitale (4,8%), secondaire à une endocardite (3,5%), inflammatoire (0,8%), les autres causes représentant 8,1% des cas<sup>12</sup>.

## 4.2.3 Impact

Dans le contexte de l'inéligibilité d'un patient à un remplacement valvulaire chirurgical ou à une réparation de la valve mitrale par voie chirurgicale ou percutanée, le dispositif TENDYNE pourrait répondre à un besoin thérapeutique non couvert.

### Conclusion sur l'intérêt de santé publique

L'intérêt thérapeutique TENDYNE ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

## 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 insuffisant pour l'inscription de TENDYNE sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.