


Traitement de l'insuffisance mitrale par  
un dispositif percutané avec clip  
(TMVRc)

Une production de l'Institut national  
d'excellence en santé  
et en services sociaux (INESSS)

Direction des services de santé et de l'évaluation  
des technologies





# Traitement de l'insuffisance mitrale par un dispositif percutané avec clip (TMVRc)

*Rédigé par*

François Désy

Maria Vutcovici Nicolae

Laurie Lambert

*Avec la collaboration de*

Leila Azzi

Lucy Boothroyd

Alicia Framarin

Mireille Goetghebeur

Isabelle Ganache

Paula L. Bush

Karen Medina

*Coordination scientifique*

Laurie Lambert

*Sous la direction de*

Michèle de Guise



Cet avis a été présenté au Comité d'excellence clinique en services de santé de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 23 novembre 2018.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

## Membres de l'équipe projet

### Auteurs principaux

François Désy, Ph. D., M. Sc. ETS  
Maria Vutcovici Nicolae, M. Sc.  
Laurie Lambert, Ph. D.

### Collaboratrices internes

Leila Azzi, M. Sc.  
Lucy Boothroyd, Ph. D.  
Alicia Framarin, M. Sc.  
Mireille Goetghebeur, M. Eng., Ph. D.  
Isabelle Ganache, Ph. D.  
Paula L. Bush, Ph. D.  
Karen Medina, Ph. D.

### Adjointes à la direction

Mariève Simoncelli, B. Pharm, M. Sc.  
Catherine Truchon, Ph. D., M.Sc. Adm.

### Coordonnatrice scientifique

Laurie Lambert, Ph. D.

### Directrice

Michèle de Guise, M. D. FRCPC, M.M.

### Repérage d'information scientifique

Caroline Dion, M.B.S.I., *bibl. prof.*  
Mathieu Plamondon, M.S.I.  
Lysane St-Amour, M.B.S.I.  
Julien Chevrier, M.S.I.  
Flavie Jouandon, *tech. doc.*

### Soutien administratif

Jacinthe Clusiau  
Huguette Dussault

---

## Équipe de l'édition

Patricia Labelle  
Denis Santerre  
Hélène St-Hilaire

**Sous la coordination de**  
Renée Latulippe, M.A.

**Avec la collaboration de**  
Catherine Lavoie, révision linguistique  
Mark A. Wickens, traduction

---

## Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2019

Bibliothèque et Archives Canada, 2019

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF)

ISBN 978-2-550-83511-0 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2019

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Traitement de l'insuffisance mitrale par un dispositif percutané avec clip (TMVRC). Rapport rédigé par F. Désy, M. Vutcovici Nicolae, L. Lambert. Québec, Qc : INESSS; 2019. 54 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

## Comité d'experts

Pour ce rapport les membres du comité d'experts sont :

**D<sup>re</sup> Anita Asgar**, cardiologue interventionnelle, Institut de cardiologie de Montréal (ICM)

**D<sup>r</sup> Éric Charbonneau**, chirurgien cardiaque, Institut universitaire de cardiologie et pneumologie de Québec (IUCPQ)

**D<sup>re</sup> Jessica Forcillo**, chirurgienne cardiaque, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

**D<sup>re</sup> Christine Henri**, échocardiographe, ICM

**D<sup>r</sup> Giuseppe Martucci**, cardiologue interventionnel, Hôpital Royal Victoria du Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

**D<sup>r</sup> Jean-Michel Paradis**, cardiologue interventionnel, IUCPQ

**D<sup>r</sup> Nicolo Piazza**, cardiologue interventionnel, Hôpital Royal Victoria du CUSM

**D<sup>r</sup> Normand Racine**, cardiologue, ICM

**D<sup>r</sup> Richard Sheppard**, cardiologue, Hôpital général juif du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal

**D<sup>r</sup> François Tournoux**, cardiologue, Hôtel-Dieu du CHUM

## Comité consultatif

Pour ce rapport, voici les membres du Comité consultatif :

**D<sup>r</sup> Mathieu Bernier**, échocardiographe, IUCPQ

**D<sup>r</sup> Jean-François Boivin**, épidémiologiste, santé publique et médecine préventive, Direction de santé publique de Montréal

**D<sup>r</sup> Pierre Pagé**, chirurgien cardiaque, ICM

**D<sup>r</sup> Brian J Potter**, cardiologue et hémodynamicien, Hôtel-Dieu du CHUM

**D<sup>r</sup> Normand Racine**, cardiologue, ICM

**D<sup>re</sup> Stéphanie Raymond-Carrier**, néphrologue et interniste, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal (HSCM) du CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal

## Lecteurs externes

Pour ce rapport, voici les lecteurs externes :

**M<sup>me</sup> Sandra Lauck**, infirmière clinicienne, St. Paul's Hospital, Vancouver General Hospital

**M<sup>me</sup> Krystina B. Lewis**, professeure adjointe en sciences infirmières, Faculté des sciences de la santé, Université d'Ottawa

**D<sup>r</sup> David Messika-Zeitoun**, cardiologue, Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa

## Patients, usagers, proches aidants et citoyens

Pour ce rapport, voici les patients, usagers, proches aidants et citoyens :

**M. Normand Archambault**

**M. Sylvain Bédard**

## **Comité d'excellence clinique en services de santé**

### **Président**

**M. Daniel La Roche**, Directeur de la qualité, de l'évaluation, de l'éthique et des affaires institutionnelles, CHU de Québec – Université Laval

### **Vice-président**

**M. Serge Dumont**, Professeur associé, École de travail social et de criminologie, Faculté des sciences sociales, Université Laval. Chercheur régulier CERSSPL-UL, CIUSSS de la Capitale-Nationale, CRCHUQ – Université Laval

### **Membres**

**M<sup>me</sup> Danielle Boucher**, Infirmière praticienne spécialisée en soins adulte (IPSSA) - volet néphrologie, CHU de Québec – Université Laval

**Dr Vincent Fradet**, urologue oncologue, CHU de Québec – Université Laval, professeur agrégé, Département de chirurgie, Université Laval

**Dre Mariel Gonzalez**, médecin de famille, Clinique médicale La Rose des Vents, Médecine préventive, Centre Épic de l'ICM

**D<sup>r</sup> Philippe Juvet**, Intensiviste pédiatre, CHU Sainte-Justine. Professeur titulaire, Faculté de médecine, Université de Montréal

**D<sup>r</sup> Luigi Lepanto**, Radiologue et Directeur des services professionnels, Direction des affaires médicales et universitaires, Centre hospitalier de l'Université de Montréal. Professeur titulaire de clinique, Faculté de médecine, École de santé publique, Université de Montréal

**M<sup>me</sup> Aude Motulsky**, Pharmacienne et Professeure adjointe, Département de gestion, évaluation et politique de santé, École de santé publique de l'Université de Montréal. Chercheure, Carrefour de l'innovation et de l'Évaluation en santé, Centre de recherche du CHUM

**D<sup>re</sup> Charo Rodriguez**, Professeure titulaire, Département de médecine de famille, Université McGill. Directrice, Groupe de recherche éducative en médecine de famille de McGill

**D<sup>r</sup> Jean-Claude Tardif**, Interniste et cardiologue. Directeur, Centre de recherche de l'Institut de Cardiologie de Montréal. Professeur titulaire, Faculté de médecine, Université de Montréal

**M. Pierre-Yves Therriault**, Ergothérapeute et ergonomiste. Professeur et directeur, Département d'ergothérapie, Université du Québec à Trois-Rivières

**M<sup>me</sup> Nathalie Thiffault**, Conseillère-cadre en soins infirmiers aux continuums de soins généraux et soins critiques, cardiologie et neurologie, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec

**D<sup>re</sup> Chantal Vallée**, Interniste et Chef de département de médecine spécialisée, CISSS de la Montérégie-Centre. Professeure agrégée, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

**M. Thomas Poder**, Professeur associé, Département d'économique et Département de médecine de famille et de médecine d'urgence, Université de Sherbrooke

Chercheur d'établissement, Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé et services sociaux, Centre de Recherche du CHUS, CIUSSS de l'Estrie – CHUS

**M<sup>me</sup> Stéphanie Therrien**, Éthicienne, Direction de l'évaluation, de la qualité, de l'éthique et des affaires institutionnelles, CHU de Québec - Université Laval

### **Membres citoyens**

**M. Guy Poulin**

**M<sup>me</sup> Linda Xiang Wang**

### **Autres contributions**

L'Institut tient aussi à remercier :

**M. Jason Robert Guertin**, professeur adjoint, Département de médecine sociale et préventive, Faculté de médecine, Université Laval.

Les personnes membres des centres implanteurs, de même que les représentants du fabricant du dispositif rencontrés dans le cadre des séances de consultation.

### **Déclaration d'intérêts**

#### **Comité d'experts**

La **D<sup>re</sup> Anita Asgar** a recours au mode d'intervention visé par le présent travail dans le cadre de ses activités professionnelles. Elle a reçu une rémunération à titre de conférencière d'Abbott Vascular. Elle a reçu une rémunération à titre de consultante ou d'experte d'Edwards Lifesciences et de Medtronic. Elle a reçu une rémunération à titre de consultante et d'experte formatrice de Medtronic et de St. Jude Medical. Elle a agi à titre de chercheure dans l'étude COAPT (*Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients With Functional Mitral Regurgitation* NCT01626079). Elle a aussi contribué à titre d'auteure à au moins un document cité dans le présent travail.

Le **D<sup>r</sup> Éric Charbonneau** a recours à une solution de remplacement au mode d'intervention visé par le présent travail dans le cadre de ses activités professionnelles.

La **D<sup>re</sup> Jessica Forcillo** a recours à une solution de remplacement au mode d'intervention visé par le présent travail et pourrait réaliser ce mode d'intervention dans le cadre de ses activités professionnelles puisque l'établissement dans lequel elle œuvre principalement a un intérêt exprimé pour l'offrir éventuellement.

Le **D<sup>r</sup> Giuseppe Martucci** a recours au mode d'intervention visé par le présent travail dans le cadre de ses activités professionnelles.

Le **D<sup>r</sup> Jean-Michel Paradis** a recours au mode d'intervention visé par le présent travail dans le cadre de ses activités professionnelles.

Le **D<sup>r</sup> Nicolo Piazza** a recours au mode d'intervention visé par le présent travail dans le cadre de ses activités professionnelles. Il a reçu une rémunération à titre de consultant et d'expert formateur de Medtronic. Il est membre d'un comité consultatif de Medtronic. Il a reçu une rémunération à titre de consultant et d'expert formateur de MicroPort. Il a reçu une rémunération à titre de consultant ou d'expert et détient des actions de HighLife.

Le **D<sup>r</sup> Normand Racine** a agi à titre de chercheur dans l'étude COAPT (*Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients With Functional Mitral Regurgitation* NCT01626079).

Le **D<sup>r</sup> François Tournoux** pourrait réaliser le mode d'intervention visé par le présent travail dans le cadre de ses activités professionnelles puisque l'établissement dans lequel il œuvre principalement a un intérêt exprimé pour l'offrir éventuellement.

#### **Comité consultatif**

Le **D<sup>r</sup> Mathieu Bernier** participe à la sélection des patients et à la réalisation du mode d'intervention visé par le présent travail dans le cadre de ses activités professionnelles.

Le **D<sup>r</sup> Pierre Pagé** est directeur du département de chirurgie de l'Institut de cardiologie de Montréal dont les membres réalisent une solution de remplacement au mode d'intervention visé par le présent travail.

Le **D<sup>r</sup> Brian J. Potter** a reçu du financement à titre de subvention de recherche d'Edwards Lifesciences. Il pourrait réaliser le mode d'intervention visé par le présent travail dans le cadre de ses activités professionnelles puisque l'établissement dans lequel il œuvre principalement a un intérêt exprimé pour l'offrir éventuellement.

Le **D<sup>r</sup> Normand Racine** a agi à titre de chercheur dans l'étude COAPT (*Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients With Functional Mitral Regurgitation* NCT01626079).

#### **Lecteurs externes**

**M<sup>me</sup> Sandra Lauck** a reçu une rémunération à titre de consultante ou d'experte de Edwards Lifesciences et de Abbott. Mis à part les travaux de l'INESSS, elle a contribué à un document cité dans le présent travail.

Le **D<sup>r</sup> David Messika-Zeitoun** a reçu une rémunération à titre de consultant ou d'expert d'Edwards Lifesciences, de Mardill, de Valtech et de Cardiaware ainsi que du financement à titre de subvention de recherche d'Abbott et d'Edwards Lifesciences. Il a agi à titre de chercheur dans l'étude MITRA-FR (*Multicentre Study of Percutaneous Mitral Valve Repair MitraClip Device in Patients With Severe Secondary Mitral Regurgitation* NCT01920698). Il a contribué à titre d'auteur à au moins un document cité dans le présent travail.

### **Comité d'excellence clinique**

Le **D<sup>r</sup> Luigi Lepanto** déclare que l'établissement dont il est le directeur des services professionnels a un intérêt exprimé pour éventuellement offrir le mode d'intervention visé par le présent travail.

### **Responsabilité**

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions et recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.



# TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	IV
PRÉAMBULE.....	IX
INTRODUCTION.....	1
1. MÉTHODOLOGIE.....	3
1.1. Questions d'évaluation.....	3
1.2. Stratégies de recherche de la littérature.....	3
1.3. Sélection des études.....	3
1.4. Évaluation de la qualité des études et extraction des données.....	4
1.5. Consultation des parties prenantes et gestion des conflits d'intérêts.....	4
1.6. Formulation des recommandations.....	5
1.7. Validation par les pairs.....	5
2. RÉSULTATS.....	6
2.1. Description des études repérées.....	6
2.2. Recommandations relatives au TMVRc émises par différents organismes à travers le monde.....	6
2.2.1. Organismes régulateurs et agences d'évaluation des technologies.....	6
2.2.2. Guides de pratique clinique.....	8
2.3. Efficacité et innocuité du TMVRc.....	11
2.3.1. Description des données probantes précédant la publication des deux essais cliniques randomisés en septembre 2018.....	11
2.3.2. Efficacité de l'intervention.....	14
2.3.3. Innocuité du TMVRc.....	21
2.3.4. Littérature récente.....	24
2.3.5. Discussion brève des résultats des ECR MITRA-FR et COAPT.....	29
2.3.6. Appréciation de la qualité des données probantes.....	30
2.4. Consultations.....	31
2.4.1. Comité d'experts et centres implantateurs.....	31
2.4.2. Comité consultatif – 1 <sup>re</sup> rencontre.....	33
2.4.3. Comité consultatif – 2 <sup>e</sup> rencontre.....	34
2.4.4. Fabricant.....	35
2.5. Coûts associés au TMVRc.....	36
2.5.1. Coût de l'intervention pour le MSSS.....	36
2.5.2. Coût-efficacité.....	37
2.5.3. Impact budgétaire.....	38
2.6. Description des études cliniques en cours.....	39
2.7. Considérations éthiques.....	41

2.8. Discussion.....	42
CONSTATS, DÉLIBÉRATIONS ET RECOMMANDATIONS .....	46
RÉFÉRENCES .....	49

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Raisons évoquées motivant le refus du TMVRc à travers le monde .....	7
Tableau 2	Recommandations sur le recours au TMVRc pour le traitement de l'IM primaire .....	9
Tableau 3	Recommandations des lignes directrices sur le recours au TMVRc pour le traitement de l'IM secondaire .....	10
Tableau 4	Synthèse des résultats de l'essai EVERESTII .....	11
Tableau 5	Caractéristiques des revues systématiques et des registres retenus.....	13
Tableau 6	Données relatives à la réduction de <u>l'IM primaire</u> à un grade $\leq 2$ immédiatement après l'intervention et à un an, à partir d'une revue systématique et de registres.....	15
Tableau 7	Données relatives à la réduction de <u>l'IM secondaire</u> à un grade $\leq 2$ immédiatement après l'intervention et à un an à partir des revues systématiques et de registres .....	16
Tableau 8	Données relatives à la réduction de <u>l'IM primaire ou secondaire</u> à un grade $\leq 2$ immédiatement après l'intervention et à un an, à partir des revues systématiques et de registres.....	16
Tableau 9	Proportion de patients atteints d' <u>IM primaire</u> qui ont une classe III-IV de la NYHA avant et après le TMVRc, à partir d'une revue systématique et des registres .....	17
Tableau 10	Proportion de patients atteints d' <u>IM secondaire</u> qui ont une classe III-IV de la NYHA avant et après le TMVRc, à partir des revues systématiques et des registres.....	18
Tableau 11	Proportion de patients atteints d' <u>IM primaire ou secondaire</u> qui ont une classe III-IV de la NYHA avant et après le TMVRc, à partir des revues systématiques et des registres .	18
Tableau 12	Données relatives au test de marche de six minutes avant et après l'intervention, tirées de revues systématiques et d'un registre.....	19
Tableau 13	Données relatives à la mortalité à 30 jours, tirées des revues systématiques et des registres.....	22
Tableau 14	Données relatives à l'AVC suivant le TMVRc, tirées des revues systématiques et des registres.....	23
Tableau 15	Principales caractéristiques des patients recrutés dans les ECR MITRA-FR et COAPT .....	26
Tableau 16	Principaux résultats des ECR MITRA-FR et COAPT.....	28
Tableau 17	Nombre d'intervenants formés pour réaliser l'intervention TMVRc dans les centres québécois actuellement actifs .....	35
Tableau 18	Nombre annuel d'interventions réalisées dans les centres québécois actuellement actifs .....	36
Tableau 19	Coût du TMVRc et coût total de l'intervention.....	37



# RÉSUMÉ

## Introduction

L'insuffisance mitrale (IM) survient lorsque la valve mitrale laisse un volume cliniquement significatif de sang refluer du ventricule vers l'oreillette gauche durant la systole. L'IM primaire résulte d'une anomalie parmi les composantes de la valve, tandis que l'IM secondaire survient en présence d'une cardiopathie dilatée où la valve est de structure normale, mais se trouve déformée par la dilatation du ventricule gauche.

L'insuffisance mitrale peut compromettre le pronostic vital des patients. Pour l'IM primaire, une intervention chirurgicale de réparation sinon de remplacement peut constituer le traitement de choix. Si le risque opératoire s'avère excessif, un traitement de l'insuffisance mitrale par dispositif percutané avec clip (TMVRc), ou MitraClip®, peut être envisagé.

Pour l'IM secondaire, jusqu'à tout récemment, des données probantes ne permettaient pas de confirmer qu'une intervention visant la diminution de l'insuffisance mitrale puisse prolonger la survie. Toutefois, une étude clinique randomisée (ECR) récente vient remettre en question ce point de vue.

## Contexte

Au Québec, trois centres ont mis sur pied des programmes de TMVRc et les volumes d'interventions sont en augmentation. Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a sollicité l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) afin de déterminer la pertinence de recourir au dispositif percutané avec clip (TMVRc) pour le traitement de l'insuffisance mitrale.

## Méthodes

Une revue de la littérature a été effectuée et les données recueillies ont été contextualisées suite aux rencontres et aux échanges réalisés avec : un comité d'experts cliniques, les intervenants des centres implantateurs, un comité consultatif, représentants du fabricant du dispositif et le comité d'excellence clinique en services de santé de l'INESSS.

## Constats

- L'IM sévère est une condition potentiellement grave qui peut affecter profondément la capacité fonctionnelle et la qualité de vie des patients. Elle requiert des hospitalisations fréquentes et peut entraîner le décès.
- Une proportion importante de patients ayant une IM sévère symptomatique se retrouve en impasse thérapeutique.
- Le TMVRc apparaît sécuritaire dans la mesure où les taux de mortalité et d'événements indésirables à court terme sont généralement faibles.

- Le niveau de preuve concernant l'efficacité du dispositif est encore faible pour le traitement de l'IM primaire ainsi que pour l'IM secondaire. Les résultats des deux ECR publiés récemment sont équivoques. Toutefois, au cours des prochaines années, des analyses comprenant des durées de suivi plus longues ainsi que d'autres ECR centrées sur le traitement de l'IM seront publiées.
- Actuellement, la seule indication approuvée par Santé Canada vise l'IM primaire. Toutefois, la population traitée au Québec en ce moment est majoritairement constituée de patients atteints d'IM secondaire.
- Les sociétés savantes et les juridictions qui se sont prononcées sur des modalités d'introduction du TMVRc s'accordent pour recommander que les programmes s'implantent au sein de centres d'excellence, qui disposent de toute l'expertise médicale et chirurgicale nécessaire à la prise en charge de patients aux prises avec des conditions valvulaires complexes et une insuffisance cardiaque avancée.
- Plusieurs organismes qui ont évalué le TMVRc ont exigé une évaluation en contexte réel de soins comme condition à l'utilisation ou au remboursement.
- La courbe d'apprentissage et le maintien des compétences reposent sur un débit minimal d'interventions qui doit être assuré. Toutefois, deux programmes sur les trois qui existent au Québec peinent à satisfaire au volume-seuil minimal recommandé par le fabricant, soit deux interventions par mois, malgré que la pratique actuelle au Québec fasse en sorte que les deux indications sont retenues, soit les patients aux prises avec une IM primaire ou une IM secondaire.
- Puisqu'un nombre élevé de dispositifs destinés au traitement percutané de la valve mitrale sont en cours de développement, il est plausible que nombre d'entre eux soient mis en marché et contribuent à la diversification des solutions disponibles dans un proche avenir.

## Recommandations

Compte tenu d'une incertitude importante en ce qui concerne la valeur du TMVRc en contexte réel de soins, l'INESSS recommande que :

- L'utilisation du TMVRc soit limitée à un nombre restreint de centres désignés par le ministère :
  - qui disposent de toute l'expertise médicale et chirurgicale nécessaire à la prise en charge de l'insuffisance cardiaque avancée;
  - qui sont en mesure d'offrir toutes les options de traitement pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque avancée et qui disposent des plateaux techniques nécessaires;
  - qui ont un programme de traitement des maladies valvulaires cardiaques de haut volume;
  - qui sont les plus susceptibles d'atteindre un volume de TMVRc (deux par mois) nécessaire au développement et au maintien des compétences chez les patients bien sélectionnés.

- Le TMVRc puisse être offert aux patients atteints d'IM primaire :
  - qui ont des symptômes attribuables à une régurgitation mitrale chronique et sévère, malgré un traitement médical optimal selon les lignes directrices en vigueur et;
  - chez lesquels un remplacement ou une réparation de la valve mitrale par voie chirurgicale est contre-indiquée ou jugée à trop haut risque et;
  - qui présentent des conditions anatomiques favorables et;
  - qui sont susceptibles de voir leur qualité de vie s'améliorer et dont les comorbidités existantes n'entravent pas l'avantage que devrait procurer la correction de la régurgitation mitrale.
- Le TMVRc puisse être offert aux patients atteints d'IM secondaire :
  - ayant une persistance de symptômes malgré un traitement médical optimal (tel que défini dans le protocole de l'essai COAPT *Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients With Functional Mitral Regurgitation* [Stone et al., 2018]) et;
  - qui répondent aux critères de sélection de l'essai COAPT [Stone et al., 2018], notamment en ce qui a trait à l'aire de l'orifice régurgitant ( $> 30 \text{ mm}^2$ ) et de la dilatation du ventricule gauche (dimension télédiastolique  $\leq 70 \text{ mm}$ ).
- Les conditions suivantes devraient être remplies par les établissements qui offrent le TMVRc :
  - la sélection des patients devrait être effectuée par une équipe multidisciplinaire « *Heart Team* » qui comprend un expert en cardiologie interventionnelle, un chirurgien cardiaque, un échocardiographe et un cardiologue expert pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque avancée;
  - un processus de prise de décision éclairée devrait être implanté afin de soutenir les patients dans le choix thérapeutique tout en demeurant en accord avec leurs objectifs de soins et leur projet de vie.
- Les centres qui seront désignés pour un programme TMVRc devraient participer à une démarche évaluative avec l'obligation de colliger dans un registre provincial les données qui permettront d'apprécier la valeur de cette technologie en contexte réel de soins.
 

Les données colligées devraient minimalement inclure les mesures suivantes :

  - le niveau de gravité de la régurgitation (pré et post intervention);
  - la qualité de vie (pré et à 1 an post intervention);
  - la capacité fonctionnelle (pré et à 1 an post intervention procédure);
  - les réadmissions hospitalières à 1 et 2 ans;
  - le statut vital à 1 et 2 ans.
- Le ministère devrait prévoir une façon standardisée de repérer les patients qui ont bénéficié du TMVRc dans les banques de données médico-administratives afin de faciliter le suivi des résultats cliniques à plus long terme.

# SUMMARY

Treatment of mitral regurgitation by a percutaneous device with clip (TMVRc)

## Introduction

Mitral regurgitation (MR) occurs when the mitral valve allows a clinically significant volume of blood to flow back from the ventricle to the left atrium during systole. Primary MR results from an abnormality in one or more of the valve's components, while secondary MR occurs in patients with dilated cardiomyopathy whose valve is structurally normal but distorted as a result of left ventricular dilation.

Mitral regurgitation can compromise the patient's vital prognosis. For primary MR, repair or replacement surgery may be the treatment of choice. If the surgical risk is excessive, a transcatheter mitral valve repair with a clip (TMVRc), or MitraClip<sup>®</sup>, may be considered.

For secondary MR, until recently, there was insufficient evidence to confirm that an intervention to reduce mitral regurgitation could prolong survival. However, a recent randomized clinical trial (RCT) casts doubt on this point of view.

## Context

In Québec, three facilities have set up TMVRc programs, and procedural volumes are increasing. The Ministère de la Santé et des Services sociaux asked the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) to assess the relevance of using transcatheter mitral valve repair with a clip (TMVRc) for the treatment of MR.

## Methods

A literature review was carried out, and the data collected were put in context following meetings and discussion with a committee of clinical experts, health professionals from the implanting facilities, an advisory committee, representatives of the device's manufacturer, and INESSS's Clinical Excellence in Health Services Committee.

## Findings

- Severe MR is a potentially serious condition that can profoundly affect the patient's functional capacity and quality of life, requires frequent hospitalization and can lead to death.
- A significant proportion of patients with severe symptomatic MR are at a therapeutic impasse.
- TMVRc appears to be safe, as short-term mortality and adverse event rates are generally low.
- The level of evidence regarding the efficacy of the device is still low for the treatment of both primary and secondary MR. The results of the two recently published RCTs are equivocal. However, over the next few years, analyses with longer follow-up durations and other RCTs focused on MR treatment will be published.

- Currently, the only indication approved by Health Canada is for primary MR. However, the population presently treated in Québec consists mainly of patients with secondary MR.
- The learned societies and jurisdictions that have made decisions about how TMVRc should be introduced agree in recommending that programs be set up at centres of excellence, which have all the necessary medical and surgical expertise for managing patients with complex cardiac valve disorders and advanced heart failure.
- Several organizations that have evaluated TMVRc required an assessment in a real-world setting as a condition for use or coverage.
- The learning curve and maintenance of competence are based on a minimum number of procedures that need to be performed. However, two of the three programs in Québec are having difficulty meeting the manufacturer's recommended minimum threshold volume of two procedures per month, despite the fact that current practice in Québec addresses both indications, i.e., patients with primary or secondary MR.
- Since a large number of devices for percutaneous mitral valve treatment are currently being developed, it is plausible that many of them will come to market and add to the diversity of the available options in the near future.

## Recommendations

Given the significant uncertainty regarding the value of TMVRc in the real world setting, INESSS recommends that:

- The use of TMVRc be limited to a small number of facilities designated by the MSSS:
  - that have all the necessary medical and surgical expertise for managing advanced heart failure;
  - that are able to offer all the treatment options for managing advanced heart failure and that have the necessary technical resources;
  - that have a high-volume program for the treatment of cardiac valve diseases;
  - that are most likely to achieve the volume of TMVRc (two per month) required for developing and maintaining competence, in well-selected patients.
- TMVRc be available to patients with primary MR:
  - who have symptoms attributable to chronic, severe mitral regurgitation, despite optimal medical treatment according to the current guidelines and;
  - in whom surgical replacement or repair of the mitral valve is contraindicated or considered overly risky and;
  - who have favourable anatomical conditions and;
  - who are likely to see their quality of life improve and whose existing comorbidities would not interfere with the benefit that correcting the mitral regurgitation is expected to provide.

- TMVRc be available to patients with secondary MR:
  - who have persistent symptoms, despite optimal medical treatment (as defined in the protocol for the COAPT trial (*Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients With Functional Mitral Regurgitation*) [Stone *et al.*, 2018] and;
  - who meet the selection criteria for the COAPT trial, particularly with regard to the regurgitant orifice area ( $> 30 \text{ mm}^2$ ) and left ventricular dilation (end-diastolic dimension  $\leq 70 \text{ mm}$ ) [Stone *et al.*, 2018].
- The following conditions should be met by facilities offering TMVRc:
  - Patients should be selected by a multidisciplinary heart team that includes an expert in interventional cardiology, a cardiac surgeon, an echocardiologist and a cardiologist who is an expert in managing advanced heart failure;
  - An informed decision-making process should be implemented to support patients in their therapeutic choice, in line with their care goals and life plan;
- The facilities that will be designated for a TMVRc program should participate in an evaluative process by which they will be required to compile data in a provincial registry that will be used to assess the value of this technology in the real-world care setting.

The data to be compiled should include at least the following measures:

- The level of regurgitation severity (pre- and post-procedure);
  - Quality of life (pre- and at 1 year post-procedure);
  - Functional capacity (pre- and at 1 year post-procedure);
  - Hospital readmissions at 1 and 2 years;
  - Vital status at 1 and 2 years.
- The MSSS should ensure a standardized method to identify patients who have undergone TMVRc in medico-administrative databases in order to facilitate the monitoring of longer-term clinical outcomes.

## SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AATS	American Association for Thoracic Surgery
ACC	American College of Cardiology
ACCA	Acute Cardiovascular Care Association
ACEi	<i>Angiotensin converting enzyme inhibitors</i> ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
AHA	American Heart Association
ARB	<i>angiotensin receptor blocker</i> ou bloqueur des récepteurs de l'angiotensine
ARNI	<i>Angiotensin II Receptor Blocker Neprilysin Inhibitor</i> ou antagonistes de la néprilysine et des récepteurs de l'angiotensine II
ASE	American Society of Echocardiography
AVAQ	année de vie ajustée en fonction de la qualité
AVC	accident vasculaire cérébral
BNP	<i>Brain Natriuretic Peptide</i> ou peptide cérébral natriurétique
CHU	Centre hospitalier universitaire
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
CHUS	Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
CISSS	Centre intégré de santé et de services sociaux
CIUSSS	Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
COAPT	<i>Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients With Functional Mitral Regurgitation</i>
CREDIS	Cadre éthique d'intégration des savoirs en santé et services sociaux
CRT	<i>cardiac resynchronization therapy</i> ou thérapie de resynchronisation cardiaque
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
DAV	dispositif d'assistance ventriculaire
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
EACVI	European Association of Cardiovascular Imaging
EAPCI	European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions
ECR	étude clinique randomisée
ESC	European Society of Cardiology
EuroQol	Europe Quality of life group
EQ5D	<i>EuroQol 5 dimensions</i>
EuroSCORE II	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II
EVERESTII	<i>Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study II</i>

FDA	Food and Drug Administration
FEVG	fraction d'éjection du ventricule gauche
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
HFA	Heart Failure Association
HRR	<i>High Risk Registry</i>
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (Québec)
ICM	Institut de cardiologie de Montréal
IM	insuffisance mitrale
IUCPQ	Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec
KCCQ	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>
MITRA-FR	<i>Multicentre Study of Percutaneous Mitral Valve Repair MitraClip Device in Patients With Severe Secondary Mitral Regurgitation</i>
MLHFQ	<i>Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire</i>
MSSS	ministère de la Santé et des Services sociaux
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NT-proBNP	<i>N-terminal pro-B-type natriuretic peptide</i> ou fragment terminal du peptide natriurétique de type B,
NYHA	New York Heart Association
OHTAC	Ontario Health Technology Advisory Committee ou Comité consultatif ontarien des technologies de la santé
R-AMSTAR	<i>Revised A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i>
REALISM HR	<i>Continued Access Study High-Risk arm</i>
SCA	Society of Cardiovascular Anesthesiologists
SCAI	Society for Cardiovascular Angiography and Interventions
SF-12/36	<i>Short form 12</i> ou <i>short form 36</i>
STS	Society of Thoracic Surgeons
TMVRc	<i>Transcatheter mitral valve repair with a clip</i> ou traitement de l'insuffisance mitrale par dispositif percutané avec clip
TVT	<i>Transcatheter Valve Therapy Registry</i>
VG	ventricule gauche

## PRÉAMBULE

Une première version du présent rapport a été complétée en août 2018, mais l'anticipation de la publication imminente de deux études cliniques randomisées (ECR) d'importance, MITRA-FR (*Multicentre Study of Percutaneous Mitral Valve Repair MitraClip Device in Patients With Severe Secondary Mitral Regurgitation*) et COAPT (*Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients With Functional Mitral Regurgitation*), a justifié la décision de reporter la publication de l'avis de façon à permettre l'intégration des nouvelles données apportées par ces études, le recueil de l'avis des membres des différents comités et finalement, la formulation des recommandations sur la base de tous les éléments de connaissance actuels. La revue de littérature initialement effectuée n'a pas été retouchée dans la mesure où elle demeure pertinente à la présentation de l'ensemble des données probantes disponibles, particulièrement en ce qui concerne l'insuffisance mitrale (IM) primaire qui n'a pas fait l'objet d'ECR récentes.



# INTRODUCTION

Une régurgitation ou insuffisance mitrale (IM) survient lorsque la valve mitrale a perdu de son étanchéité et laisse un certain volume de sang refluer du ventricule vers l'oreillette gauche durant la systole. Il s'agit de l'atteinte valvulaire cardiaque la plus fréquente, touchant plus de 9 % des gens âgés de 75 ans ou plus [Nkomo *et al.*, 2006]. La régurgitation mitrale est très associée à l'insuffisance cardiaque. Les deux conditions coexistent fréquemment de sorte qu'environ 40 % des patients insuffisants cardiaques présentent une IM modérée ou plus importante [Nkomo *et al.*, 2006; Lung *et al.*, 2003].

- Dans le cas de l'IM primaire, il existe une anomalie d'au moins l'une des composantes de la valve (feuillet, cordage ou piliers) [Antiochos *et al.*, 2016]. La surcharge de volume qui en résulte conduit à une dilatation progressive du ventricule et de l'oreillette gauches et à une dysfonction du ventricule gauche (VG) qui peuvent, à leur tour, aggraver davantage la régurgitation mitrale par dilation de l'anneau valvulaire.
- L'IM secondaire survient en présence d'une cardiopathie dilatée – ischémique ou non ischémique – où la valve est de structure normale, mais se trouve déformée par la dilatation de l'anneau et la traction exercée sur les feuillets [Antiochos *et al.*, 2016; Migliore *et al.*, 2015b]. L'IM secondaire peut précipiter un cycle dysfonctionnel dans lequel la dilatation du VG entraîne une IM qui, en retour, a pour effet d'accentuer la dilatation du VG et d'aggraver l'IM [Hollenberg, 2017].

L'IM peut se manifester de façon aiguë ou chronique, et les patients peuvent en ressentir les symptômes ou non. Les symptômes de l'IM incluent, notamment, un essoufflement de degré variable qui peut se manifester à l'effort ou en position allongée, de la fatigue, des palpitations et l'enflure des membres inférieurs<sup>1</sup>.

L'IM compromet le pronostic vital des patients atteints. Dans les cas sévères et non traités, le taux de mortalité peut atteindre 20 % à 1 an et 50 % à 5 ans [Migliore *et al.*, 2015a; Maisano *et al.*, 2014].

La prise en charge de l'IM chronique comprend le traitement médical pour réduire les symptômes et les interventions de remplacement ou de réparation de la valve par une :

- chirurgie conventionnelle avec sternotomie;
- chirurgie minimalement effractive par thoracotomie droite;
- chirurgie assistée d'un robot;
- cardiologie interventionnelle par approche percutanée.

L'intervention chirurgicale est le traitement de choix chez les patients ayant une IM primaire sévère. Une intervention en temps opportun évite des dommages irréversibles qui compromettent la fonction myocardique et qui augmentent les risques liés à

---

<sup>1</sup> Institut de cardiologie de Montréal (ICM). Maladie valvulaire mitrale [site Web]. Disponible à : <https://www.icm-mhi.org/fr/soins-et-services/maladies-cardiovasculaires/maladie-valvulaire-mitrale>.

l'intervention, rendant son bénéfice incertain. Le moment où l'intervention est réalisée est donc critique. La réparation de la valve, plutôt que le remplacement, est privilégiée dans les cas d'IM primaire [Baumgartner *et al.*, 2017; Coutinho et Antunes, 2017; Holmes *et al.*, 2017; Nishimura *et al.*, 2017].

Certains patients atteints d'IM primaire sévère peuvent se voir refuser une intervention chirurgicale en raison de leur état de santé, de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) ou des comorbidités qui rendraient la chirurgie trop risquée [Mirabel *et al.*, 2007]. L'intervention percutanée a l'avantage d'être moins effractive. Actuellement, le domaine du traitement percutané de la valve mitrale est en pleine évolution, alors que de nombreux dispositifs qui visent principalement à remplacer ou réparer la valve sont en développement [Gossl *et al.*, 2017; Regueiro *et al.*, 2017; Testa *et al.*, 2016].

Contrairement à l'IM primaire, dans le cas d'IM secondaire, jusqu'à tout récemment, il n'y avait pas de données probantes qui confirmaient qu'en diminuant l'IM, l'intervention chirurgicale ou percutanée puisse prolonger la survie ou améliorer les symptômes de façon soutenue [Nishimura *et al.*, 2017]. Cette affirmation peut toutefois être remise en question, telle qu'élaborée à la [section 2.3.4](#). Littérature récente.

La présente évaluation porte précisément sur le traitement de l'IM chronique par cathétérisme au moyen du dispositif MitraClip® ou TMVRc, dont la description détaillée figure à l'annexe A. La première utilisation du TMVRc remonte à 2003 [Kar *et al.*, 2008], et en 2017, on comptait plus de 50 000 MitraClip® implantés à travers le monde [Katz *et al.*, 2017]. Le TMVRc ne remplace ni ne répare la valve elle-même. Il s'agit d'une intervention palliative qui vise à réduire la gravité de l'IM par l'insertion d'un « clip » qui procure un rapprochement « bord à bord » des feuillets antérieur et postérieur de la valve.

## Contexte de la demande

Au Québec, l'introduction des dispositifs médicaux homologués par Santé Canada ne suit pas de processus d'évaluation standardisé aux fins de remboursement par le régime public québécois comme c'est le cas pour les médicaments. Ainsi, la décision d'introduction et les mécanismes de financement relèvent de décisions décentralisées prises par chacun des établissements de santé.

Dans le cas particulier du TMVRc, l'implantation du traitement est déjà amorcée dans trois provinces : le Québec, l'Ontario et la Colombie-Britannique [Asgar *et al.*, 2017a]. Les centres planteurs québécois sont le Centre universitaire de santé McGill (CUSM), l'Institut de cardiologie de Montréal (ICM) et l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ). Selon les données transmises par le fabricant, 68 interventions d'implantation avec TMVRc ont été réalisées au Québec en 2017-2018.

C'est dans ce contexte que le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a sollicité l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) afin de déterminer la pertinence de recourir au TMVRc pour le traitement de l'IM au Québec et, le cas échéant, d'optimiser les modalités de diffusion de cette technologie afin de mitiger les incertitudes inhérentes à ce type d'innovations.

# 1. MÉTHODOLOGIE

Une revue de la littérature scientifique a été effectuée en respect d'un plan de réalisation préalablement élaboré et validé par le Comité d'excellence clinique en services de santé de l'INESSS.

## 1.1. Questions d'évaluation

Les questions d'évaluation dans le présent travail sont les suivantes :

- Quelles sont les recommandations relatives au TMVRc émises par différents organismes gouvernementaux et sociétés savantes à travers le monde ?
- Quels sont les résultats de l'intervention en matière d'efficacité et d'innocuité ?
- Quels sont les coûts associés à cette intervention ?

## 1.2. Stratégies de recherche de la littérature

Un spécialiste en information scientifique a élaboré les stratégies de recherche de la littérature qui sont présentées dans leur intégralité à l'annexe B.

Afin d'optimiser les stratégies de recherche documentaire, un repérage rapide de la littérature publiée sur le TMVRc a permis de repérer des revues systématiques sur le sujet.

Un rapport ontarien d'évaluation des technologies de la santé [Ansari *et al.*, 2015] qui s'appuie sur une revue systématique d'études publiées jusqu'en janvier 2014 a servi de point de départ à l'élaboration de la stratégie de recherche.

Les moteurs de recherche Google et Google Scholar ont été utilisés pour repérer les documents de synthèse (revues systématiques, méta-analyses, guides de pratique clinique) publiés entre 2014 et 2018 et les prises de position et recommandations d'utilisation ou de couverture du TMVRc les plus récentes et encore en vigueur (2009 à 2018). Les bibliographies des articles clés ont également été consultées.

Les essais cliniques en cours sur le TMVRc ont été trouvés grâce à une recherche sur le site <https://clinicaltrials.gov/> à l'aide du mot clé « MitraClip ».

## 1.3. Sélection des études

Deux professionnels ont sélectionné des études de façon indépendante, selon les critères d'inclusion et d'exclusion définis à l'annexe C.

Les revues systématiques et les registres ont été retenus dans la mesure où ils présentaient des résultats concernant l'efficacité ou l'innocuité du TMVRc. Les études primaires non populationnelles n'ont pas été prises en compte, notamment en raison de la taille de leur échantillon et de l'absence de comparateur. Les articles choisis pour la section éthique ont fait l'objet d'une revue narrative.

Toutes les évaluations économiques du TMVRc publiées depuis le rapport ontarien ont été retenues.

#### **1.4. Évaluation de la qualité des études et extraction des données**

Deux professionnels scientifiques ont évalué la qualité des études sélectionnées de façon indépendante, au moyen des outils reconnus :

- la grille du CASP (*Critical Appraisal Skills Programme*) pour les études cliniques randomisées (ECR);
- la liste de contrôle de l'INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment) pour les évaluations des technologies;
- l'outil R-AMSTAR (Revised A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews) pour les revues systématiques;
- l'outil AGREE II-GRS (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II Global Rating Scale*) pour les guides de pratique clinique;
- la grille modifiée de Downs et Black pour les évaluations économiques.

L'annexe D rapporte les résultats de ces évaluations et l'annexe E expose les caractéristiques des études retenues.

Les données ont été extraites par un professionnel associé au projet et validées par un second.

#### **1.5. Consultation des parties prenantes et gestion des conflits d'intérêts**

L'approche adoptée pour impliquer et consulter divers experts était en lien direct avec un Cadre éthique d'intégration des savoirs en santé et services sociaux (CREDIS). Ce processus, en cours de développement à l'INESSS, vise à soutenir une prise de décision juste et raisonnable en utilisant une approche multicritère réflexive.

Un comité multidisciplinaire formé d'experts impliqués dans le traitement des patients à l'aide du TMVRc a été consulté afin de contextualiser les données probantes sur la base de leur propre expérience. La composition de ce comité apparaît dans les pages liminaires du présent avis.

Les commentaires des équipes de trois centres implantateurs québécois ont également été recueillis dans le cadre de visites individuelles ou de rencontres téléphoniques.

Une rencontre a eu lieu avec deux représentants du fabricant du dispositif au cours de laquelle ceux-ci ont été invités à s'exprimer sur différents aspects du contexte de l'utilisation du TMVRc.

Un second comité d'experts, non impliqués directement avec cette technologie, et composé notamment d'épidémiologistes, de cliniciens, de gestionnaires et de patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère a été formé.

Afin de garantir l'intégrité du présent dossier, l'ensemble des membres des comités ont déclaré les intérêts personnels ainsi que les différentes fonctions ou activités professionnelles qui les placent dans des situations propices aux conflits d'intérêts ou de rôles. Les conflits d'intérêts ont été évalués et sont précisés dans les pages liminaires de l'avis et les modalités de gestion des conflits d'intérêts apparaissent à l'annexe F.

## **1.6. Formulation des recommandations**

Une revue de littérature ainsi qu'un processus itératif de consultations et de délibérations s'appuyant sur l'approche multicritère de la grille Cadre éthique d'intégration des savoirs en santé et services sociaux (CREDIS) avec les différents comités a permis de concevoir la grille délibérative finale qui a servi d'assise aux échanges avec le Comité d'excellence clinique en services de santé et à la formulation des recommandations (annexe G).

## **1.7. Validation par les pairs**

Des versions préliminaires de l'avis ont été bonifiées selon un processus itératif d'intégration des commentaires et suggestions des membres du comité d'experts, du comité consultatif, des lecteurs externes (deux infirmières, une cardiologue interventionniste et un chirurgien cardiaque) et du comité d'excellence clinique.

## 2. RÉSULTATS

### 2.1. Description des études repérées

La recherche de l'information scientifique a permis de répertorier 2 769 études auxquelles se sont ajoutés 18 autres documents repérés dans d'autres sources. L'annexe C présente le processus de sélection des études représenté par le diagramme de flux des documents repérés, sélectionnés, évalués, exclus et inclus dans la synthèse.

Au terme de la sélection, 44 documents ont été inclus :

- 17 rapports d'évaluation des technologies / sommaires de décision;
- 2 guides de pratique clinique;
- 8 revues systématiques;
- 9 publications rapportant les données de 8 registres;
- 8 études primaires, incluant les ECR publiées sur le TMVRc :
  - le suivi à 5 ans de l'étude EVERESTII (*Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study II*) [Feldman *et al.*, 2015];
  - l'étude MITRA-FR (*Multicentre Study of Percutaneous Mitral Valve Repair MitraClip Device in Patients With Severe Secondary Mitral Regurgitation*) [Obadia *et al.*, 2018];
  - l'étude COAPT (*Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients With Functional Mitral Regurgitation*) [Stone *et al.*, 2018].

### 2.2. Recommandations relatives au TMVRc émises par différents organismes à travers le monde

#### 2.2.1. Organismes régulateurs et agences d'évaluation des technologies

Les recommandations émises par treize organismes à travers le monde ont été repérées (annexe H). Sept des treize organismes ont émis une recommandation défavorable à l'endroit du TMVRc. Le refus de l'implantation ou du remboursement du TMVRc était lié au niveau insuffisant de données probantes sur l'innocuité, l'efficacité, les bénéfices de l'intervention ou encore au manque d'études comparatives (tableau 1).

**Tableau 1 Raisons évoquées motivant le refus du TMVRc à travers le monde**

Organisme	Endroit	Date	Raison du refus			
			Niveau de preuve insuffisant			Manque d'études comparatives
			Innocuité	Efficacité	Coût- efficacité	
<b>MSAC</b>	Australie	2016		X		X
<b>EUnetHTA</b>	Europe	2015	X	X		
<b>AGENAS</b>	Italie	2015		X		X
<b>SAPACT</b>	Australie du Sud	2015	X	X		X
<b>NHC</b>	Nouvelle-Zélande	2013		X		X
<b>NHS</b>	Angleterre	2013			X	
<b>LBI-HTA</b>	Autriche	2012	X	X		X

Abréviations : AGENAS : Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali; EUnetHTA : European Network for Health Technology Assessment; LBI-HTA : Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment; MSAC : Medical Services Advisory Committee; NHC : National Health Committee; NHS : National Health Service; SAPACT : South Australian Policy Advisory Committee on Technology.

Les termes utilisés doivent être interprétés dans leur sens large puisque leur définition peut varier d'un organisme à l'autre. Ainsi, l'efficacité réfère principalement à la capacité du TMVRc de réduire l'IM tandis que les bénéfices ont surtout trait au soulagement des symptômes et à l'amélioration de la qualité de vie.

Six organismes sur treize, incluant la Food and Drug Administration (FDA), Santé Canada et l'Ontario Health Technology Advisory Committee (OHTAC), ont rendu une décision d'acceptation conditionnelle tout en soulignant la faible qualité des données probantes [HAS, 2017; Santé Canada, 2017; Healthcare Improvement Scotland, 2016; OHTAC, 2015; FDA, 2013; NICE, 2009]. L'annexe I expose les spécifications et les conditions requises. Les cinq avis émis depuis 2013 proposent : 1) de réserver le TMVRc aux patients qui présentent un risque chirurgical élevé, et 2) de consigner les données et résultats cliniques obtenus dans un registre.

Lors du processus d'approbation du dispositif par la FDA, le niveau et la qualité de la preuve avaient fait l'objet d'un débat et avaient suscité de nombreux échanges entre le fabricant et la FDA (une revue des étapes marquantes figure d'ailleurs à l'annexe J). La première demande d'autorisation de mise en marché (*pre market approval*, PMA) a été présentée en mars 2010 et l'indication revendiquée visait tous les patients atteints d'IM, sans égard à l'étiologie (primaire ou secondaire) ni au risque chirurgical. L'autorisation n'a été accordée que trois ans plus tard pour la réduction percutanée de l'IM primaire, symptomatique et sévère (grade  $\geq 3$ ) chez les patients qui présentent un risque opératoire trop élevé, et dont les comorbidités n'entravent pas l'avantage que devrait procurer la correction de la régurgitation mitrale. La sélection des patients devait être confiée à une équipe comprenant un chirurgien cardiaque expérimenté en chirurgie mitrale ainsi qu'un cardiologue expérimenté en maladies mitrales. L'indication actuellement reconnue par Santé Canada [2017] ainsi que par la Haute Autorité de Santé (HAS) de France [2017] concorde avec celle de la FDA [2013].

Un rapport d'évaluation ontarien publié en 2015 [Ansari *et al.*, 2015] a évalué la qualité des données comparatives du TMVRc comme étant très faible (⊕○○○ selon GRADE). Malgré la conclusion de la FDA, l'ensemble des données probantes disponibles était jugé inadéquat pour conclure sur la sécurité et l'efficacité du TMVRc dans le traitement de l'IM primaire ou secondaire [Ansari *et al.*, 2015].

En dépit de ces constats, l'organisme aviseur ontarien CorHealth a émis en 2017 une série de recommandations destinées au ministère de la Santé et des Soins de longue durée de l'Ontario, qui incluent des spécifications relatives aux patients ainsi qu'aux caractéristiques que devraient afficher les établissements où les implantations du dispositif sont réalisées, dont les détails figurent dans l'annexe K. On y fait notamment mention que les patients doivent souffrir d'IM sévère (> 2+) sans toutefois en préciser l'étiologie (primaire ou secondaire) et que les centres planteurs doivent recueillir les données relatives aux résultats cliniques obtenus afin de les mettre en commun dans une perspective d'amélioration continue de la qualité [CorHealth Ontario, 2017].

### 2.2.2. Guides de pratique clinique

L'utilisation du TMVRc a été considérée par les sociétés savantes américaines [Nishimura *et al.*, 2017]<sup>2</sup> et européennes [Baumgartner *et al.*, 2017]<sup>3</sup> lors de la mise à jour de leurs lignes directrices respectives ciblant la prise en charge des maladies valvulaires cardiaques.

#### IM primaire

Les lignes directrices américaines ont maintenu une recommandation faible (IIb) avec un niveau de preuve faible (B) (tableau 2), voulant que le TMVRc puisse être considéré pour traiter l'IM primaire sévère, chronique et réfractaire au traitement médical optimal. La seule référence citée en support à la recommandation était l'essai clinique randomisé d'EVERESTII [Feldman *et al.*, 2011].

---

<sup>2</sup> Guide de pratique clinique élaboré par l'American College of Cardiology (ACC) et l'American Heart Association (AHA), en collaboration avec l'American Association for Thoracic Surgery (AATS), l'American Society of Echocardiography (ASE), la Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), la Society of Cardiovascular Anesthesiologists (SCA) et la Society of Thoracic Surgeons (STS).

<sup>3</sup> Guide de pratique clinique conçu par l'European Society of Cardiology (ESC) et l'European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), en collaboration avec l'Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), l'European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), l'European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) et le Heart Failure Association (HFA).

**Tableau 2 Recommandations sur le recours au TMVRc pour le traitement de l'IM primaire**

**AHA/ACC [Nishimura *et al.*, 2017]**

Transcatheter mitral valve repair may be considered for severely symptomatic patients (NYHA class III to IV) with chronic severe primary MR (stage D) who have favorable anatomy for the repair procedure and a reasonable life expectancy but who have a prohibitive surgical risk because of severe comorbidities and remain severely symptomatic despite optimal GDMT for HF  
**Class IIb:** Procedure/treatment may be considered; **Level of evidence B:** a single randomized trial or nonrandomized studies

**ESC/EACTS [Baumgartner *et al.*, 2017]**

Percutaneous edge-to-edge procedure may be considered in patients with symptomatic severe primary mitral regurgitation who fulfil the echocardiographic criteria of eligibility and are judged inoperable or at high surgical risk by the Heart Team, avoiding futility.

**Class IIb:** Procedure/treatment may be considered; **Level of evidence C:** Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

Abréviations : ACC : American College of Cardiology; AHA : American Heart Association; EACTS : European Association for Cardio-Thoracic Surgery; ESC : European Society of Cardiology; GDMT : *guideline-directed medical therapy*; HF : *heart failure*; MR : *mitral regurgitation*; NYHA : New York Heart Association.

Les définitions respectives des catégories de recommandations ainsi que des niveaux de preuve figurent à l'annexe E.

Les lignes directrices européennes ont également émis une recommandation faible (IIb) avec un niveau de preuve faible (C) qui semble moins précise, mais qui demeure néanmoins en accord avec celle des Américains.

**IM secondaire**

Les lignes directrices américaines ne font pas de recommandation pour l'IM secondaire puisque le traitement percutané n'est pas approuvé pour cette utilisation aux États-Unis [Nishimura *et al.*, 2017].

Dans les lignes directrices européennes, deux recommandations faibles avec des niveaux de preuve faibles (tableau 3) suggèrent que le TMVRc pourrait être considéré chez les patients ayant une IM secondaire sévère, malgré un traitement médical optimal et incluant l'implantation d'un dispositif de thérapie de resynchronisation cardiaque, si cela est indiqué. Le recours au TMVRc est évoqué comme option thérapeutique possible chez des patients en insuffisance cardiaque terminale lorsque toutes les options thérapeutiques ont été évaluées y compris le recours à un dispositif d'assistance ventriculaire ou à la transplantation cardiaque. Dans le cadre de ces recommandations, les auteurs mettent en garde les cliniciens sur le risque d'imposer une intervention qui pourrait s'avérer futile, mettant l'accent sur l'importance de bien sélectionner les patients [Baumgartner *et al.*, 2017].

**Tableau 3 Recommandations des lignes directrices sur le recours au TMVRc pour le traitement de l'IM secondaire**

**ESC/EACTS [Baumgartner *et al.*, 2017]**

In patients with severe secondary mitral regurgitation and LVEF <30% who remain symptomatic despite optimal medical management (including CRT if indicated) and who have no option for revascularization, the Heart Team may consider a percutaneous edge-to-edge procedure or valve surgery after careful evaluation for a ventricular assist device or heart transplant according to individual patient characteristics.

**Class IIb:** Procedure/treatment may be considered; **Level of evidence C:** Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

When revascularization is not indicated and surgical risk is not low, a percutaneous edge-to-edge procedure may be considered in patients with severe secondary mitral regurgitation and LVEF>30% who remain symptomatic despite optimal medical management (including CRT if indicated) and who have suitable valve morphology by echocardiography, avoiding futility.

**Class IIb:** Procedure/treatment may be considered; **Level of evidence C:** Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

Abréviations : CRT : *cardiac resynchronization therapy* ou traitement de resynchronisation cardiaque; EACTS : European Association for Cardio-Thoracic Surgery; ESC : European Society of Cardiology; LVEF : left ventricular ejection fraction.

En conclusion, concernant l'utilisation du TMVRc, on observe certaines discordances sur les recommandations émises par les organismes régulateurs, d'évaluation des technologies et les sociétés savantes. Ces discordances résultent d'une incertitude en présence de données peu probantes.

Cependant, les auteurs des lignes directrices américaines et européennes s'accordent sur le fait que la prise en charge des patients aux prises avec des atteintes valvulaires se caractérise par une complexité croissante, non seulement en raison de la condition des patients, mais également eu égard à la multiplication des modalités d'imagerie et d'interventions auxquelles s'ajoute la détermination du moment opportun pour procéder.

Dans cette perspective, il semble y avoir consensus sur le fait que les soins des maladies valvulaires très avancées ou sévères devraient être concentrés dans des centres dits « d'excellence » [Baumgartner *et al.*, 2017; Nishimura *et al.*, 2014].

Ces centres :

- disposent de toute l'expertise nécessaire;
- sont dotés d'une équipe multidisciplinaire dont le rôle consiste à déterminer la meilleure option à privilégier en tenant compte :
  - des préférences du patient;
  - de la condition clinique du patient;
  - de l'équilibre entre les risques et bénéfices;
  - du niveau des ressources locales disponible.
- offrent toutes les options disponibles pour le diagnostic et le traitement, ce qui inclut les différentes approches complexes de traitement de valves ainsi que les réinterventions;

- contribuent aux registres régionaux ou nationaux et rapportent publiquement leurs taux de succès et de mortalité;
- démontrent le respect des directives nationales;
- participent à l'évaluation continue de la qualité des processus pour améliorer les résultats cliniques.

## 2.3. Efficacité et innocuité du TMVRc

### 2.3.1. Description des données probantes précédant la publication des deux essais cliniques randomisés en septembre 2018

La majeure partie des données comparatives a été établie, jusqu'à tout récemment, chez des patients qui ne présentaient pas un risque chirurgical excessif et la seule ECR publiée (EVERESTII) [Feldman *et al.*, 2015; Feldman *et al.*, 2011] comparant le recours au TMVRc à l'intervention chirurgicale comportait des limitations importantes en ce qui a trait à la méthodologie, n'ayant pas une puissance statistique suffisante et faisant état de résultats difficilement généralisables. À cet effet, il apparaît pertinent de situer cet essai clinique dans la perspective du présent travail.

- Il s'agit d'une étude prospective multicentrique qui visait à comparer l'efficacité et l'innocuité du TMVRc à celles de la chirurgie conventionnelle de réparation ou de remplacement, menée dans 37 centres au Canada et aux États-Unis.
- Les 279 patients recrutés ont été randomisés 2 :1 pour recevoir un TMVRc (n = 184) ou une chirurgie mitrale conventionnelle (n = 95). L'âge moyen était de 67 et 66 ans dans les deux groupes. Les patients souffraient principalement d'IM primaire (73 % contre 27 % d'IM secondaire) et affichaient une FEVG moyenne d'environ 60 %. La moitié des patients étaient de classe III-IV de la *New York Heart Association* (NYHA). Presque tous les patients avaient une IM de gravité 3+ ou 4+, soit 96 % et 93 % dans les deux groupes, respectivement. L'analyse est réalisée en intention de traiter et le tableau 4 présente les principaux résultats de l'essai clinique randomisé.

**Tableau 4 Synthèse des résultats de l'essai EVERESTII**

Résultats	1 an		5 ans	
	TMVRc n (%)	CC n (%)	TMVRc n (%)	CC n (%)
Nombre de patients	181	89	154	56
Décès	11 (6)	5 (6)	32 (21)	15 (27)
Chirurgie subséquente	37 (20)	2 (2)	43 (28)	5 (9)
Persistance d'une IM (grade 3+ ou 4+)	38 (21)	18 (20)	19 (12)	1 (2)
Score composite : absence de ces trois résultats	100 (55)	65 (73)	68 (44)	36 (64)

Abréviations : CC : chirurgie mitrale conventionnelle; IM : insuffisance mitrale; n : nombre de patients.

Source : Feldman *et al.*, 2015; Feldman *et al.*, 2011.

- L'efficacité à 12 mois (score composite) était de 55 % dans le groupe qui a bénéficié du TMVRc et de 73 % dans le groupe qui a eu une chirurgie mitrale conventionnelle ( $p = 0,007$ ).
- La survenue d'événements indésirables majeurs à 30 jours s'est avérée moindre dans le groupe qui a eu un TMVRc (15 % vs 48 % [ $p < 0,001$ ]). Cette différence est notamment attribuable à un recours plus grand aux transfusions de deux unités de sang ou plus dans le groupe qui a eu une chirurgie mitrale conventionnelle (45 %) versus 13 % dans le groupe qui a reçu le TMVRc ( $p < 0,001$ ).
- À 12 mois, des améliorations significatives par rapport aux valeurs de départ ont été notées dans les deux groupes en ce qui concerne les dimensions (volume et diamètre) du VG, la FEVG et la qualité de vie.
- À 5 ans, le résultat du score composite d'efficacité (absence de décès, de chirurgie subséquente et de persistance de l'IM de grade 3+ ou 4+) a été de 44 % dans le groupe qui a eu recours au TMVRc et de 64 % pour le groupe qui a subi une chirurgie mitrale conventionnelle ( $p = 0,01$ ).

La randomisation des patients de même que le recours à une expertise échocardiographique centrale constituent des points forts de l'étude. Par contre, l'analyse des résultats de l'étude effectuée par les auteurs a été remise en question [Trippoli *et al.*, 2011], notamment en ce qui concerne la classification des résultats de 41 patients pour qui le TMVRc s'est avéré un échec.

La pertinence de cette étude est maintenant discutable du fait que les caractéristiques des patients étudiés ne correspondent plus à celles des patients visés par la pratique actuelle [Sorajja et Gossl, 2018; Inderbitzin *et al.*, 2016], ceux qui affichent notamment un risque opératoire plus élevé, qui sont plus âgés, d'un grade de classe fonctionnelle de la NYHA plus élevé et qui possèdent une FEVG moindre. En outre, le gain expérimental des opérateurs de même que la mise en marché de nouvelles versions du dispositif constituent autant de paramètres différents de la pratique actuelle.

Plus récemment, un groupe ontarien a réalisé un rapport dans lequel une revue systématique des données comparatives concernant l'efficacité, l'innocuité et le coût-efficacité du TMVRc [Ansari *et al.*, 2015] a été effectuée.

Ainsi, la recherche documentaire du présent travail a ciblé les sources documentaires publiées depuis ce rapport et a permis de répertorier huit revues systématiques et huit registres publiés qui ont rapporté au moins un des résultats d'intérêt concernant l'efficacité ou l'innocuité du TMVRc (tableau 5).

Toutefois, il faut noter que l'objectif précis de ces revues n'était pas toujours le même et conséquemment, les auteurs n'ont pas inclus les mêmes études primaires ou registres. Il en résulte que les résultats rapportés dans les revues ont été observés à partir des ensembles d'études différents. L'annexe E présente une description de chacune des revues systématiques incluant les critères de sélection des études.

**Tableau 5 Caractéristiques des revues systématiques et des registres retenus**

Revues systématiques	Période d'observation	Nombre d'études primaires	Nombre de patients	Étiologie de l'IM	
				IMP	IMS
Chiarito <i>et al.</i> , 2017	2014 - 2016	9	2615	58 %	39 %
Iliadis <i>et al.</i> , 2017	2009 - 2016	37	4802	39 %	nd
Mendirichaga <i>et al.</i> , 2017	2011 - 2016	12	1695	0 %	100 %
Bail, 2015	2007 - 2013	25	3821	43 %	54 %
D'Ascenzo <i>et al.</i> , 2015	2011 - 2014	9	875	0 %	100 %
Munkholm-Larsen <i>et al.</i> , 2014	2000 - 2013	12	878	30 %	70 %
Philip <i>et al.</i> , 2014	2010 - 2014	18	3195	40 %	60 %
Vakil <i>et al.</i> , 2014	2000 - 2013	16	2980	28 %	65 %

Registres	Période d'observation	Nombre de centres	Nombre de patients	Étiologie de l'IM	
				IMP	IMS
Doshi <i>et al.</i> , 2018	2012 - 2014	nd	521	nd	nd
Grover <i>et al.</i> , 2017*	2013 - 2015	176	3697	86 % <sup>†</sup>	9 % <sup>†</sup>
Gafoor <i>et al.</i> , 2016	2008 - 2011	14	567	25 %	75 %
Tay <i>et al.</i> , 2016	2011 - 2014	8	163	46 %	54 %
Eggebrecht <i>et al.</i> , 2015	2010 - 2013	21	828	nd	70 %
Estevez-Loureiro <i>et al.</i> , 2015a	2009 - 2012	3	173	nd	54 %
Glower <i>et al.</i> , 2014	2007 - 2015	40	351	nd	70 %
Nickenig <i>et al.</i> , 2014	2011 - 2012	nd	628	24 %	76 %

Abréviations : IM : insuffisance mitrale; IMP : insuffisance mitrale primaire; IMS : insuffisance mitrale secondaire; nd : non disponible.

\* Concernant le registre américain – Society of Thoracic Surgeons / American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy registry, STS/ACC, *Transcatheter Valve Therapy Registry (TVT)* –, deux publications (Grover *et al.*, 2017 et Sorajja *et al.*, 2017) sont citées selon la nature des paramètres considérés.

† Données provenant de Sorajja et ses collaborateurs [2017]. Les auteurs rapportent que la cohorte inclut également 9 % de patients atteints d'IM primaire et d'IM secondaire.

Les huit revues systématiques sont de qualité très variable selon l'outil R-AMSTAR (annexe D) et elles regroupent des études primaires, qui sont elles-mêmes de qualité variable [Chiarito *et al.*, 2017; Iliadis *et al.*, 2017]. Bien que plusieurs de ces revues aient rapporté les valeurs sommaires, aucune n'a réalisé de méta-analyse portant sur le patient individuel. Le plus grand nombre d'études primaires (n=37) et de patients (près de 5000) ont été examinés par Iliadis et ses collaborateurs et ils ont conclu qu'aucune combinaison des données n'est appropriée à cause d'une hétérogénéité substantielle [Iliadis *et al.*, 2017]. L'objectif de cette revue systématique était de mesurer l'impact du TMVRc sur la capacité fonctionnelle et la qualité de vie sans égard à l'étiologie de l'IM. Les auteurs n'ont retrouvé aucun nouvel essai randomisé et seulement deux petites études observationnelles ([Nikendei *et al.*, 2016] n = 23 et [Giannini *et al.*, 2016] n = 60), qui ont inclus un groupe comparateur [Iliadis *et al.*, 2017].

La plupart des revues ont rapporté un amalgame de résultats chez des patients souffrant d'IM primaire et secondaire. Seulement deux revues n'ont inclus que des patients aux prises avec une IM secondaire [Mendirichaga *et al.*, 2017; D'Ascenzo *et al.*, 2015]. Par contre, Chiarito et ses collaborateurs [2017] ont examiné toutes les études prospectives qui ont comparé les résultats cliniques du TMVRc à 1 an selon l'étiologie de l'IM (primaire vs secondaire). Il est important de noter qu'en comparaison avec les patients ayant une IM primaire, les patients ayant une IM secondaire étaient plus jeunes ( $73 \pm 9,68^4$  ans vs  $78 \pm 10,55$  ans,  $p < 0,001$ ), mais avaient plus de comorbidités, une FEVG plus basse ( $38,5 \pm 13$  % vs  $58,3 \pm 10,4$  %,  $p < 0,001$ ) et un profil de risque plus élevé. En conséquence, les résultats pour les cohortes mixtes doivent être interprétés avec prudence.

Dans les huit registres multicentriques, la grande majorité des données ont été recueillies auprès de patients souffrant d'IM secondaire, à l'exception du registre américain [Grover *et al.*, 2017], pays où le remboursement de coûts est approuvé seulement pour l'IM primaire. L'annexe E offre une description des registres.

Il n'existe pas d'outils spécifiques validés pour évaluer la qualité des registres [Gliklich *et al.*, 2014]. Toutefois, certains facteurs susceptibles d'influer sur la qualité des données et de limiter l'interprétation des résultats peuvent être considérés au sujet des registres retenus :

- Les patients sont inclus dans les différents registres sur l'unique motif qu'ils ont reçu un TMVRc et non sur des critères d'inclusion spécialement définis. Le traitement médical des patients n'est d'ailleurs pas nécessairement standardisé et peut influencer les résultats obtenus.
- La sélection et l'évaluation des patients s'effectuent selon des modalités propres aux centres implanteurs, ce qui a pour effet possible d'introduire des biais relatifs aux indications ou aux critères anatomiques observés;
- L'exactitude et l'intégralité des données ont été mentionnées comme facteurs limitants par cinq des huit registres et particulièrement pour les paramètres qui ont trait au suivi des patients;
- Le fait que la collecte de données de quatre registres sur huit s'effectue de façon décentralisée où les centres acheminent eux-mêmes leurs propres données ajoute à l'incertitude sur la qualité de l'information transmise.

### 2.3.2. Efficacité de l'intervention

L'OHTAC concluait en 2015 que :

- les données probantes étaient inadéquates pour permettre une analyse de l'efficacité par étiologie de l'IM;
- la plupart des données étaient issues de patients qui n'avaient pas de risque chirurgical prohibitif;

---

<sup>4</sup> moyenne  $\pm$  erreur type.

- sur la base de données de faible qualité, le TMVRc semblait associé à une amélioration cliniquement significative de la régurgitation mitrale, de la classe de la NYHA et de la qualité de vie [OHTAC, 2015].

Dans le cadre de la présente analyse, les critères retenus pour juger de l'efficacité du TMVRc incluent des comparaisons avant / après relatives aux paramètres suivants :

- la régurgitation mitrale;
- la capacité fonctionnelle telle que déterminée par la classe de la NYHA et la distance parcourue au cours du test de marche de six minutes;
- la qualité de vie;
- les hospitalisations en raison de l'insuffisance cardiaque.

### Régurgitation mitrale

En ce qui concerne la réduction de l'IM à un niveau de gravité inférieur ou égal à 2+, une revue systématique a rapporté les résultats pour l'IM primaire, deux pour l'IM secondaire et cinq pour une cohorte mixte. Trois registres ont fait état des résultats séparément pour l'IM primaire et secondaire [Tay *et al.*, 2016; Glower *et al.*, 2014; Nickenig *et al.*, 2014] et quatre pour une cohorte mixte [Grover *et al.*, 2017; Gafoor *et al.*, 2016; Eggebrecht *et al.*, 2015; Estevez-Loureiro *et al.*, 2015b].

**Tableau 6 Données relatives à la réduction de l'IM primaire à un grade  $\leq 2$  immédiatement après l'intervention et à un an, à partir d'une revue systématique et de registres**

Sources des données	Postintervention		À 1 an	
	Nombre de patients (nombre d'études)	Réduction à un grade $\leq 2$ %	Nombre de patients (nombre d'études)	Réduction à un grade $\leq 2$ %
<b>Revue systématique</b>				
Chiarito <i>et al.</i> , 2017	524 (6 / 9)*	94	504 (6 / 9)*	59
<b>Registres</b>				
Tay <i>et al.</i> , 2016	70	71	nd	nd
Glower <i>et al.</i> , 2014	99	81	68 <sup>†</sup>	85
Nickenig <i>et al.</i> , 2014	85 <sup>§</sup>	98	85 <sup>§</sup>	93

Abréviation : nd : non disponible.

\* Les six études retenues ne sont pas les mêmes pour ce qui est des résultats postintervention et à un an.

† Nombre de patients survivants qui ont eu un suivi à un an.

§ Seulement les patients qui avaient des données postintervention et à un an étaient inclus dans les calculs.

**Tableau 7 Données relatives à la réduction de l'IM secondaire à un grade ≤ 2 immédiatement après l'intervention et à un an à partir des revues systématiques et de registres**

Sources des données	Postintervention		À 1 an	
	Nombre de patients (nombre d'études)	Réduction à un grade ≤ 2 %	Nombre de patients (nombre d'études)	Réduction à un grade ≤ 2 %
<b>Revue systématique</b>				
Chiarito <i>et al.</i> , 2017	1192 (6 / 9)*	95	1304 (6 / 9)*	55
Mendirichaga <i>et al.</i> , 2017	1695 (11 / 12)	89	nd	nd
<b>Registres</b>				
Tay <i>et al.</i> , 2016	84	84	nd	nd
Glower <i>et al.</i> , 2014	226	88	157 <sup>†</sup>	83
Nickenig <i>et al.</i> , 2014	264	98	268 <sup>†</sup>	94

Abréviation : nd : non disponible.

\* Les six études retenues ne sont pas les mêmes pour ce qui est des résultats postintervention et à un an.

† Nombre de patients survivants qui ont eu un suivi à un an.

**Tableau 8 Données relatives à la réduction de l'IM primaire ou secondaire à un grade ≤ 2 immédiatement après l'intervention et à un an, à partir des revues systématiques et de registres**

Sources des données	Postintervention		À 1 an	
	Nombre de patients (nombre d'études)	Réduction à un grade ≤ 2 %	Nombre de patients (nombre d'études)	Réduction à un grade ≤ 2 %
<b>Revue systématique</b>				
Bail, 2015	2862 (21 / 25)	86	839 (8 / 25)	81
Munkholm-Larsen <i>et al.</i> , 2014	639 (8 / 12)	de 73 à 100	608 (6 / 12)	de 78 à 99
Philip <i>et al.</i> , 2014	nd	nd	1064*	55
Vakil <i>et al.</i> , 2014	2980 (15 / 15)	91	1306 (10 / 15)	87
<b>Registres</b>				
Grover <i>et al.</i> , 2017	3427	86	nd	nd
Gafoor <i>et al.</i> , 2016	nd	nd	362 hommes <sup>†</sup> 205 femmes <sup>†</sup>	80 76
Eggebrecht <i>et al.</i> , 2015	818 <sup>§</sup>	97	nd	nd
Estevez-Loureiro <i>et al.</i> , 2015a	173 <sup>§</sup>	98	nd	nd

Abréviation : nd : non disponible.

\* IM < 2+ ; nombre d'études non précisé.

† Nombre de patients survivants qui ont eu un suivi à un an.

§ IM non sévère.

Les tableaux 6,7 et 8 montrent une hétérogénéité dans les types de patients inclus (IM primaire, secondaire ou mixte) ainsi que pour le moment de la mesure de la régurgitation mitrale, qui n'est pas toujours rapportée à un an. Selon l'ensemble des revues et registres répertoriés, la proportion de patients ayant une réduction de leur IM à un grade  $\leq 2$  immédiatement après l'intervention a varié de 73 % à 100 %. Un an après l'intervention, les résultats montrent une variabilité plus importante de 55 % à 99 %. Des résultats à plus long terme ( $> 1$  an) n'ont pas été repérés.

Selon la méta-analyse de Chiarito et ses collaborateurs [2017], seulement 59 % des patients aux prises avec une IM primaire et 55 % atteints d'une IM secondaire avaient une IM de grade  $\leq 2$ , un an après l'intervention [Chiarito *et al.*, 2017]. Par contre, les données tirées des registres montrent que la proportion des patients pour lesquels l'IM est de grade  $\leq 2$  un an après l'intervention est de plus de 75 % autant chez les patients atteints d'IM primaire que secondaire.

En conclusion, qu'importe l'étiologie, on observe qu'un TMVRC est associé avec la réduction de l'IM à un grade  $\leq 2$  chez la majorité des patients. Toutefois, particulièrement à un an après l'intervention, on observe une variation importante dans les résultats.

### Capacité fonctionnelle

Les tableaux 9,10 et 11 rapportent les données relatives à l'amélioration de la capacité fonctionnelle telle que déterminée par la classe de la NYHA avant l'intervention, à 30 jours et à un an.

**Tableau 9 Proportion de patients atteints d'IM primaire qui ont une classe III-IV de la NYHA avant et après le TMVRC, à partir d'une revue systématique et des registres**

Sources des données	Préintervention		À 30 jours		À 6 mois-1 an	
	Nombre de patients (nombre d'études)	Classe III-IV de la NYHA %	Nombre de patients (nombre d'études)	Classe III-IV de la NYHA %	Nombre de patients (nombre d'études)	Classe III-IV de la NYHA %
<b>Revue systématique</b>						
Chiarito <i>et al.</i> , 2017	833 (9 / 9)	77	nd	nd	583 (5 / 9)	8
<b>Registres</b>						
Tay <i>et al.</i> , 2016	75	61	53	17	nd	nd
Glower <i>et al.</i> , 2014	105	79	nd	nd	71	13
Nickenig <i>et al.</i> , 2014	68	84	68	16	68	16

Abréviations : nd : non disponible; NYHA : New York Heart Association.

**Tableau 10 Proportion de patients atteints d'IM secondaire qui ont une classe III-IV de la NYHA avant et après le TMVRc, à partir des revues systématiques et des registres**

Sources des données	Préintervention		À 30 jours		À 6 mois-1 an	
	Nombre de patients (nombre d'études)	Classe III-IV de la NYHA %	Nombre de patients (nombre d'études)	Classe III-IV de la NYHA %	Nombre de patients (nombre d'études)	Classe III-IV de la NYHA %
<b>Revue systématique</b>						
Chiarito <i>et al.</i> , 2017	1782 (9 / 9)	87	nd	nd	1480 (5 / 9)	16
D'Ascenzo <i>et al.</i> , 2015	875 (9 / 9)	90	nd	nd	875	22
<b>Registres</b>						
Tay <i>et al.</i> , 2016	88	78	55	22	nd	nd
Glower <i>et al.</i> , 2014	246	83	nd	nd	63	19
Nickenig <i>et al.</i> , 2014	271	85	271	21	271	29

Abréviations : nd : non disponible; NYHA : New York Heart Association.

**Tableau 11 Proportion de patients atteints d'IM primaire ou secondaire qui ont une classe III-IV de la NYHA avant et après le TMVRc, à partir des revues systématiques et des registres**

Sources des données	Préintervention		À 30 jours		À 6 mois - 1 an	
	Nombre de patients (nombre d'études)	Classe III-IV de la NYHA %	Nombre de patients (nombre d'études)	Classe III-IV de la NYHA %	Nombre de patients (nombre d'études)	Classe III-IV de la NYHA %
<b>Revue systématique</b>						
Iliadis <i>et al.</i> , 2017	2617 (29 / 37)	nd	2617 (29 / 37)	-0,74 à -1,7*		
Bail, 2015	3732 (25 / 25)	87	350 (21 / 25)	34	915 (7 / 25)	34
Munkholm-Larsen <i>et al.</i> , 2014	878 (11 / 12)	80 à 100	nd	nd	491 (5 / 12)	11 à 35
Vakil <i>et al.</i> , 2014	2901 (16 / 16)	83	nd	nd	nd (8 / 16)	23
<b>Registres</b>						
Gafoor <i>et al.</i> , 2016	352 hommes 197 femmes	83 87	nd	nd	352 hommes 197 femmes	25 36
Estevez-Loureiro <i>et al.</i> , 2015a	173	95	109 hommes 64 femmes	22 23	67 hommes 31 femmes	27 26

Abréviations : nd : non disponible; NYHA : New York Heart Association.

\* Étendue de changement moyen parmi les études chez les patients qui ont des données pré- et postintervention.

Les tableaux 9, 10 et 11 montrent des différences dans les types de patients inclus et le moment de la mesure de la classe de la NYHA. De plus, on observe que la proportion de patients ayant une mesure de la classe de la NYHA à un an est souvent basée sur un nombre plus petit d'études et/ou des patients, en comparaison avec le nombre avant l'intervention ou à 30 jours.

Pour les résultats cliniques liés à la capacité fonctionnelle, la revue d'Iliadis et ses collaborateurs [2017] constitue la revue ayant le plus haut score d'évaluation (grille R-AMSTAR) et celle ayant regroupé les données du plus grand nombre de patients pour la période d'observation la plus récente. Les auteurs ont détecté une hétérogénéité importante ( $I^2 = 89\%$ ) parmi les études primaires qui ont examiné l'incidence du TMVRC sur la classe de la NYHA ainsi que des biais de publication significatifs ( $p < 0,001$ ).

En raison de l'hétérogénéité des études, aucune valeur sommaire par méta-analyse n'a été calculée, mais les auteurs ont noté que parmi les 29 études qui présentaient des mesures quantitatives, une amélioration de la classe de la NYHA a été observée. Le tableau ci-dessus montre que les autres revues ont également relevé une amélioration du niveau de classe de la NYHA chez les patients ayant une IM primaire et secondaire. Toutefois, à un an, la proportion des patients ayant une classe III-IV de la NYHA a varié de 8 % jusqu'à 34 % parmi les revues des études et un écart très similaire, de 16 % à 36 %, était noté parmi les registres.

**Tableau 12 Données relatives au test de marche de six minutes avant et après l'intervention, tirées de revues systématiques et d'un registre**

Étiologie de l'IM et sources des données	Nombre de patients (nombre d'études)	Distance de marche (m)	
		Préintervention	Variation de la distance de marche (m) Postintervention*
<b>Revues systématiques</b>			
<i>IM secondaire</i>			
D'Ascenzo <i>et al.</i> , 2015	875 (9)	230 (220-262)	+ 100 (83-111)
<i>IM primaire ou secondaire</i>			
Iliadis <i>et al.</i> , 2017	1491 (15)	0 à 340	+2 à + 107
Vakil <i>et al.</i> , 2014	636 (2)	261 ± 14	+99
<b>Registre</b>			
<i>IM primaire ou secondaire</i>			
Gafoor <i>et al.</i> , 2016	150 hommes	294	+ 62
	66 femmes	231	+ 54

Abréviations : IM : insuffisance mitrale; m : mètre.

\* Le moment de la mesure varie d'une étude à l'autre (entre six semaines et deux ans).

Pour le test de marche (tableau 12), les quinze études examinées par Iliadis et ses collaborateurs [Iliadis *et al.*, 2017] ont montré une hétérogénéité importante ( $I^2 = 95,3\%$ ). Une valeur sommaire n'a pas été calculée. Cependant, toutes les études analysées ont rapporté une augmentation de la distance parcourue en six minutes. Les changements moyens / médians observés parmi ces études ont varié de 2 à 107 mètres.

Les deux autres revues ont rapporté une augmentation de 99 et de 100 mètres. Le seul registre ayant des résultats sur la capacité fonctionnelle [Gafoor *et al.*, 2016] a fait état d'une augmentation d'environ 50 à 60 mètres, qui est considérée comme cliniquement significative [Rasekaba *et al.*, 2009].

En résumé, les revues systématiques et les registres rapportent dans l'ensemble une amélioration de la régurgitation mitrale et de la capacité fonctionnelle suite à l'intervention telle que définie selon les classes de la NYHA, ainsi qu'une amélioration de la distance parcourue au cours du test de marche de six minutes. Toutefois, les données proviennent des études primaires ou des registres qui comportent plusieurs faiblesses méthodologiques. Iliadis et ses collaborateurs [2017] ont notamment relevé le manque d'évaluation indépendante relativement aux paramètres représentatifs de la capacité fonctionnelle (dans 33 des 38 études retenues) de même que la perte importante (> 10 %) de patients au suivi (*loss to follow up*) sans justification, dans 23 études sur 38.

### **Qualité de vie**

En ce qui concerne la qualité de vie, les résultats de deux revues systématiques et deux registres ont été retenus (annexe L). Une revue a relevé des moyennes des résultats de trois études [Vakil *et al.*, 2014]. La revue la plus récente [Iliadis *et al.*, 2017] rapporte une hétérogénéité importante pour l'ensemble des études considérées tant pour les résultats de l'échelle SF-12 / 36 ( $I^2 > 75$  % dans sept études) que pour le *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLHFQ) ( $I^2 > 89$  % dans huit études). En conséquence, aucune méta-analyse n'a été réalisée, mais les résultats descriptifs montrent une amélioration cliniquement significative de la qualité de vie suite à l'intervention.

De plus, une amélioration de qualité de vie à douze mois suite au TMVRc a été observée dans des cohortes d'étiologies mixtes (patients atteints d'IM primaire et patients atteints d'IM secondaire) dans le registre d'EVERESTII selon la mesure du SF-12 / 36 ( $n = 191$ ), ainsi que dans le registre ACCESS-EU selon la mesure du MLHFQ, chez les femmes ( $n = 92$ ) et les hommes ( $n = 172$ ) [Gafoor *et al.*, 2016; Glower *et al.*, 2014]. Malgré les résultats concordants montrant une amélioration de la capacité fonctionnelle et de la qualité de vie, Iliadis et ses collaborateurs [2017] ont remarqué que les données sont issues de petites études de faible qualité. De plus, des biais de publication significatifs ont été détectés quant aux résultats concernant l'échelle physique de SF-12 / 36 ( $p = 0,02$ ) ainsi que le MLHFQ ( $p = 0,006$ ).

### **Hospitalisations**

Les consultations à l'urgence et les admissions hospitalières sont courantes chez les patients souffrant d'IM sévère et l'un des bénéfices souhaitables d'un traitement est une réduction de la fréquence de ces événements. Toutefois, à cet égard, les données de qualité concernant le TMVRc sont très peu nombreuses et le rapport ontarien n'avait d'ailleurs repéré aucune étude comparative [Ansari *et al.*, 2015].

Une étude a mesuré les hospitalisations pour cause d'insuffisance cardiaque dans les douze mois précédant et les douze mois suivant l'intervention pour l'ensemble des patients de deux registres : EVERESTII HRR (*high risk registry*) ( $n = 78$ ) et REALISM HR

(*Continued Access Study High-Risk arm*) (n = 273) [Glower *et al.*, 2014] (annexe M). Parmi les patients qui ont survécu  $\geq 1$  an, la comparaison montre une diminution de la proportion des patients hospitalisés de 43 % à 20 % ( $p < 0,0001$ ) ainsi qu'une diminution du taux d'hospitalisation ( $p < 0,0001$ ). Afin de bien interpréter ces résultats concernant les réadmissions hospitalières, il est important aussi de considérer les décès dans les douze mois suivant l'intervention. Dans cette étude, le taux de mortalité à un an était de 23,8 % (IM primaire) et de 22,4 % (IM secondaire). Dans un registre plus récent, ces valeurs étaient de 25 % (IM primaire) et de 32 % (IM secondaire) [Sorajja *et al.*, 2016].

En résumé, l'ensemble des données observationnelles publiées depuis le rapport ontarien [Ansari *et al.*, 2015] comportent des limitations importantes et montrent l'absence d'études comparatives de qualité. Qui plus est, il peut s'avérer délicat, voire impossible, en l'absence de groupe comparateur, d'attribuer avec certitude les améliorations remarquées au TMVRc et non pas à une optimisation du traitement médical chez les participants des études ou registres.

### **2.3.3. Innocuité du TMVRc**

Les critères retenus pour juger de l'innocuité de l'intervention dans le cadre de la présente analyse incluent :

- la mortalité à 30 jours;
- la survenue d'un accident vasculaire cérébral (AVC);
- la présence de saignements majeurs;
- la survenue d'un infarctus du myocarde;
- le besoin d'une réintervention à un an.

**Tableau 13 Données relatives à la mortalité à 30 jours, tirées des revues systématiques et des registres**

Étiologie de l'IM et sources des données	Nombre de patients (nombre d'études)	Mortalité à 30 jours %
<b>Registres</b>		
<i>IM primaire</i>		
Tay <i>et al.</i> , 2016	75	6,7
Glower <i>et al.</i> , 2014	105	6,7
<b>Revue</b>		
<i>IM secondaire</i>		
Mendirichaga <i>et al.</i> , 2017	1695 (12 / 12)	3*
<b>Registres</b>		
<i>IM secondaire</i>		
Tay <i>et al.</i> , 2016	84	4,5
Glower <i>et al.</i> , 2014	246	4,1
<b>Revues</b>		
<i>IM primaire et secondaire</i>		
Bail, 2015	3586 (21 / 25)	2,8
Munkholm-Larsen <i>et al.</i> , 2014	839 (11 / 12)	de 0 à 7,8 <sup>†</sup>
Philip <i>et al.</i> , 2014	3195 (18 / 18)	3,3
Vakil <i>et al.</i> , 2014	2980 (16 / 16)	4,2
<b>Registres</b>		
<i>IM primaire et secondaire</i>		
Grover <i>et al.</i> , 2017	3697	5,0
Gafoor <i>et al.</i> , 2016	362 hommes	2,2
	205 femmes	5,4

Abréviation : IM : insuffisance mitrale.

\* Valeur médiane des douze études.

† Étendue des douze études.

Le tableau 13 rapporte les données relatives à la mortalité dans les 30 jours après l'intervention. Pour les patients ayant une IM primaire, les données de deux registres montrent un taux de mortalité à 30 jours de 6,7 %, sur un faible nombre de patients. Pour l'IM secondaire, un taux de mortalité de 3 % a été calculé à partir des données médianes de douze études, tandis que deux registres ont observé des taux d'environ 4 %. Il y avait davantage de données probantes pour les cohortes mixtes : quatre revues et deux registres. La revue la plus récente qui a examiné le plus grand nombre de patients (n = 3586) et d'études primaires (n = 25) a fait état d'une valeur sommaire de 2,8 % [Bail, 2015]. Toutefois, le registre américain, qui a inclus plus de 3 000 patients implantés en 2014-2015, a noté un taux de mortalité à 30 jours de 5,0 % [Grover *et al.*, 2017].

Le taux d'AVC intrahospitalier ou à 30 jours a été consigné pour des milliers de patients inclus dans quatre revues et six registres, la plupart ayant étudié des cohortes mixtes (tableau 14). Parmi les registres, les taux d'AVC observés ont varié de 0 à 1,8 %. Les revues ont présenté des valeurs similaires, mais les auteurs ont mentionné que des taux de 4 % à 6 % ont été observés dans les études individuelles [Mendirichaga *et al.*, 2017; Munkholm-Larsen *et al.*, 2014].

**Tableau 14 Données relatives à l'AVC suivant le TMVRc, tirées des revues systématiques et des registres**

Étiologie de l'IM et sources des données	Nombre de patients (nombre d'études)	AVC à 30 jours %
<b>Registre</b>		
<i>IM primaire</i>		
Nickenig <i>et al.</i> , 2014	143	0,7*
<b>Revue</b>		
<i>IM secondaire</i>		
Mendirichaga <i>et al.</i> , 2017	1268 (9 / 12)	0-4 <sup>†,‡</sup>
<b>Registre</b>		
<i>IM secondaire</i>		
Nickenig <i>et al.</i> , 2014	452	0,0*
<b>Revues</b>		
<i>IM primaire et secondaire</i>		
Munkholm-Larsen <i>et al.</i> , 2014	nd	0-6 <sup>†</sup>
Philip <i>et al.</i> , 2014	3195 (18 / 18)	1,1
Vakil <i>et al.</i> , 2014	2850 (15 / 16)	1,3 <sup>‡</sup>
<b>Registres</b>		
<i>IM primaire et secondaire</i>		
Grover <i>et al.</i> , 2017	2818	0,7
Munkholm-Larsen <i>et al.</i> , 2014	302 hommes	2 <sup>§</sup>
	219 femmes	1,8 <sup>§</sup>
Gafoor <i>et al.</i> , 2016	362 hommes	0,6
	205 femmes	1,0
Eggebrecht <i>et al.</i> , 2015	784	0,9*
Estevez-Loureiro <i>et al.</i> , 2015a	109 hommes	0 <sup>  </sup>
	64 femmes	2 <sup>  </sup>
Glower <i>et al.</i> , 2014	351	2,6

Abréviation : AVC : accident vasculaire cérébral; IM : insuffisance mitrale; nd non disponible.

\* AVC intrahospitalier.

† Étendue parmi les études retenues dans la revue.

‡ AVC ou accident intracérébral transitoire.

§ AVC intrahospitalier selon une analyse des données médico-administratives.

|| AVC périprocédural.

Cinq sources ont rapporté les résultats relatifs à l'infarctus du myocarde à partir de cohortes mixtes, à l'exception d'une revue [Mendirichaga *et al.*, 2017] qui a considéré seulement les patients atteints d'IM secondaire. La proportion de patients ayant eu un infarctus du myocarde était  $\leq 2\%$  dans tous ces rapports (annexe N-1).

Une telle cohérence de résultats n'a pas été observée en ce qui a trait au taux de saignement suivant le TMVRc. Le tableau de l'annexe N-2 montre une variabilité importante dans la proportion de patients ayant eu un saignement qui nécessitait une transfusion de 0 % à 10 % parmi les sept études primaires examinées par Mendirichaga et ses collaborateurs [Mendirichaga *et al.*, 2017]. Une méta-analyse de douze études [Vakil *et al.*, 2014] a calculé une valeur sommaire de 9,7 % et un taux d'environ 20 % a

été observé pour les hommes et les femmes selon une analyse des données médico-administratives [Doshi *et al.*, 2018]. Par contre, un taux de saignement majeur, selon la définition d'un consensus international, de 2,4 % a été rapporté pour des milliers de patients inclus dans le registre américain *Transcatheter Valve Therapy* [Grover *et al.*, 2017]. En ce qui concerne le besoin en matière de réintervention et tel qu'il a déjà été mentionné, 20 % des patients du premier essai randomisé publié qui ont eu un TMVRc ont subi une réintervention chirurgicale dans l'année suivant la procédure [Feldman *et al.*, 2011]. La seule revue qui a examiné le taux de réinterventions chirurgicales à un an, a fait état d'une valeur de 11,4 % [Bail, 2015]. Deux revues et deux registres ont analysé le taux de réinterventions chirurgicales ou percutanées à un an et ont observé des taux variant de 3,8 % à 10,7 % [Gafoor *et al.*, 2016; Nickenig *et al.*, 2014] (annexe N-3).

Pour ce qui est des résultats relatifs aux taux de mortalité et de saignement à court terme et du besoin d'une réintervention à un an, une variabilité importante demeure. De plus, en l'absence de comparateur, il est impossible d'interpréter ces résultats relativement à l'innocuité du TMVRc. Ceci étant dit, l'avis exprimé par les organismes régulateurs nord-américains que le recours au TMVRc est généralement sécuritaire est encore en vigueur [Santé Canada, 2017; FDA, 2013].

#### **2.3.4. Littérature récente**

Des travaux relatifs au TMVRc sont publiés régulièrement et le choix a été effectué de ne pas inclure d'études observationnelles ou de méta-analyses supplémentaires à celles captées par la stratégie de recherche originale exécutée en novembre 2017.

Toutefois, les résultats des études randomisées MITRA-FR [Obadia *et al.*, 2018] et COAPT [Stone *et al.*, 2018] ont été publiés en cours de révision du présent document.

Étant donné l'importance de ces essais, et de leurs répercussions sur le niveau de preuve des effets du TMVRc pour l'IM secondaire, les résultats des études sont brièvement exposés et font l'objet d'une discussion dans la prochaine section. Les délibérations et recommandations ont tenu compte de ces études.

#### **MITRA-FR**

L'étude multicentrique française MITRA-FR a consisté à la randomisation de 307 patients atteints d'IM secondaire sévère qui affichaient un risque opératoire excessif tel que déterminé par les équipes multidisciplinaires locales et qui devaient avoir été hospitalisés pour insuffisance cardiaque dans les douze mois précédant l'inclusion dans l'étude.

Le groupe expérimental (TMVRc), constitué de 152 patients recevant un traitement médical et ayant reçu un TMVRc, a été comparé au groupe témoin (MED), comportant aussi 152 patients mais ne recevant que le traitement médical. Le principal résultat d'intérêt repose dans une mesure composite du décès ou d'hospitalisations imprévues en raison d'une insuffisance cardiaque, à un an.

Le protocole précise qu'« afin d'assurer un suivi régulier et une évaluation homogène des sujets, les visites dans le cadre du protocole ont été calquées sur la prise en charge habituelle des malades » [Obadia *et al.*, 2018]. À cet effet, un bilan téléphonique à

30 jours et des visites à 6 et 12 mois étaient prévus pour tous les patients de l'étude. Au terme de la période de suivi, les auteurs rapportent un niveau considérable de données manquantes. Par exemple, pour les évaluations échographiques, des données étaient manquantes chez plus de 40 % des patients de chaque sous-groupe [Obadia *et al.*, 2018].

Malgré une implantation réussie du dispositif chez 96 % des patients du groupe TMVRc, aucune différence significative n'est apparue entre les groupes pour ce qui est des résultats cliniques d'intérêt (tableau 16). Des comparaisons possibles par sous-groupe selon plusieurs critères n'ont, par ailleurs, rien révélé de plus. Selon les auteurs, cette absence de différence pourrait s'expliquer par le fait que :

- l'IM secondaire est davantage un marqueur de la sévérité de la cardiomyopathie qu'un contributeur à celle-ci; et/ou
- l'intervention a été réalisée trop tardivement dans la perspective de l'évolution de la maladie.

Pour cette dernière hypothèse, les sous-analyses selon la classe de la NYHA, le niveau de la FEVG, le volume télédiastolique du VG ou l'aire de l'orifice régurgitant n'appuient pas un bénéfice possible chez les patients ayant une maladie moins grave.

En outre, les auteurs n'ont pas réalisé d'analyses statistiques quant aux résultats cliniques relatifs à la capacité fonctionnelle et à la qualité de vie en raison d'une portion trop importante de données manquantes pour ces paramètres.

## **COAPT**

Dans l'ECR multicentrique COAPT, 89 hôpitaux nord-américains ont évalué 1576 patients entre 2012 et 2017 afin de réunir 614 patients admissibles. Les patients étaient atteints d'IM secondaire sévère, devaient avoir été hospitalisés au moins une fois en raison d'une insuffisance cardiaque dans l'année précédente et avoir été jugés inopérables par un chirurgien cardiaque et spécialiste en insuffisance cardiaque de l'hôpital ainsi que par un comité d'admissibilité central. De nouveau, le groupe expérimental (TMVRc), constitué de patients qui ont reçu un traitement médical et le TMVRc, a été comparé au groupe témoin (MED) ne recevant pas le traitement standard non chirurgical.

Des visites de suivi étaient prévues pour tous les sujets à 30 jours, et à 6, 12, 18 et 24 mois.

Le nombre de réadmissions hospitalières pour insuffisance cardiaque jusqu'à 24 mois constitue le principal résultat d'intérêt en matière d'efficacité. À cet effet, l'analyse a démontré un taux d'hospitalisation annualisé inférieur chez les patients implantés comparativement à ceux qui avaient eu un traitement médical seulement (tableau 16), avec un rapport interventions / bénéfiques ou un nombre de patients à traiter de 3,1. Peu de complications reliées au dispositif ont été observées.

Bien que ce n'était pas le principal résultat d'intérêt, le taux de mortalité à 24 mois était également significativement inférieur dans le groupe de patients ayant reçu le dispositif, avec un rapport interventions / bénéfiques ou un nombre de patients à traiter de 5,9.

Au terme de 24 mois, les auteurs rapportent que 99 % des patients avaient une IM de gravité  $\leq 2+$ . Toutefois, il convient de mentionner que cette donnée était manquante dans 25 % des cas (38 patients sur 152) chez qui elle aurait pu être mesurée.

Au sujet des répercussions sur la capacité fonctionnelle à un an, la distance parcourue au test de marche de six minutes s'est maintenue chez les patients qui ont reçu un TMVRc, alors qu'elle a diminué significativement dans le groupe traité médicalement seulement. De plus, la qualité de vie mesurée à un an s'est améliorée chez les patients implantés, alors qu'elle s'est maintenue chez ceux qui n'ont reçu qu'un traitement médical (une variation de cinq points au score KCCQ représente un changement cliniquement significatif [Spertus *et al.*, 2005]).

Les tableaux 15 et 16 présentent les principales données qui ont trait aux caractéristiques des patients et les résultats de ces deux essais randomisés.

**Tableau 15 Principales caractéristiques des patients recrutés dans les ECR MITRA-FR et COAPT**

	MITRA-FR	COAPT
Soutien financier principal	Ministère des Solidarités et de la Santé (France) Abbott a offert les dispositifs et la formation des utilisateurs en plus de déboursier les coûts liés aux rencontres des chercheurs	La compagnie fabricante, Abbott
Centres	37 centres France	78 centres États-Unis, Canada*
Période de recrutement	décembre 2013 – mars 2017	décembre 2012 – juin 2017
Sélection des patients (liste partielle)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IM secondaire sévère</li> <li>• volume de régurgitation supérieur à 30 ml/batt.</li> <li>• surface de l'orifice régurgitant supérieure à 20 mm<sup>2</sup></li> <li>• classe fonctionnelle II à IV de la NYHA</li> <li>• au moins une hospitalisation pour aggravation de l'insuffisance cardiaque dans les 12 mois qui précèdent</li> <li>• FEVG entre 15 et 40 %</li> <li>• Patient bénéficiant d'un traitement médical optimisé</li> <li>• Patient jugé non admissible à un geste correcteur sur la valve par abord chirurgical tel que déterminé par l'équipe multidisciplinaire locale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IM secondaire sévère symptomatique</li> <li>• classe fonctionnelle de II à IV de la NYHA, ambulatoire</li> <li>• au moins une hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans les 12 mois qui précèdent, atteinte de seuils de correction du BNP ou de NT-ProBNP</li> <li>• FEVG entre 20 et 50 %</li> <li>• Patient traité adéquatement selon les standards applicables</li> <li>• Patient à qui ne sera pas offerte l'approche chirurgicale telle que déterminée par l'équipe multidisciplinaire locale</li> </ul>
Recrutés (n)	452	1576
Exclus n (%)	145 (32 %)	911 (58 %)

	MITRA-FR		COAPT	
Randomisés (n)	307 <sup>†</sup>		614 <sup>‡</sup>	
	TMVRc	MED	TMVRc	MED
Intention de traiter (n)	152	152	302	312
Per protocole (n)	109	137	270	289
Âge (ans)	70	71	72	73
Hommes (%)	79	70	66	62
Ischémique (%)	63	56	61	61
FEVG (%) moyenne ± erreur type	33 ± 7	33 ± 7	31 ± 9	31 ± 10
Capacité fonctionnelle – classe de la NYHA (%)				
I	0,0	0,0	0,3	0,0
II	37	29	43	35
III	54	63	51	54
IV	9	8	6	11
Aire de régurgitation (mm) moyenne ± erreur type	31 ± 10	31 ± 11	41 ± 15	40 ± 15
Volume télédiastolique du VG moyenne ± erreur type	136 ± 37 ml/m <sup>2</sup>	135 ± 33 ml/m <sup>2</sup>	194 ± 69 ml	191 ± 73 ml
NT-proBNP (ng/l) médiane (écart interquartile)	3407 (1948 - 6790)	3292 (1937 - 6343)	5174 ± 6567	5944 ± 8438
Filtration glomérulaire (ml/min) moyenne ± erreur type	49 ± 20	50 ± 20	51 ± 29	48 ± 25
Risque prédit de la mortalité opératoire dans le cas d'une chirurgie mitrale				
EuroSCORE II valeur médiane (écart interquartile)	6,6 (3,5 ; 11,9)	5,9 (3,4 ; 10,4)	--	--
Score STS moyenne ± erreur type	--	--	7,8 ± 5,5	8,5 ± 6,2
Médication				
Bêta-bloqueur (%)	88	91	91	90
ACEi, ARB (%)	73	74	72 <sup>§</sup>	63 <sup>§,  </sup>
Diurétique (%)	99	98	89	89
Thérapie de resynchronisation cardiaque (%)	31	23	38	35

Abréviations : ACEi : *angiotensin converting enzyme inhibitors* ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; ARB : *angiotensin receptor blockers* ou bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine; BNP : *brain natriuretic peptide* ou peptide cérébral natriurétique; EuroSCORE II : European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche; NT-proBNP : *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide* ou fragment terminal du peptide natriurétique de type B; STS : Society of Thoracic Surgeons; VG : ventricule gauche.

Moyenne ± erreur-type ou médiane (écart interquartile)

\* 26 patients provenant de 5 centres canadiens ont été randomisés.

† 3 patients exclus pour des raisons liées au consentement.

‡ 51 patients recrutés par des centres sans expérience adéquate avec le TMVRc n'ont pas été randomisés.

§ Inclut également la classe ARNI *Angiotensin II Receptor Blocker Nephilysin Inhibitor* ou antagoniste de la néprilysine et des récepteurs de l'angiotensine II

|| Différence significative avec le groupe ayant reçu un TMVRc; p = 0,02.

**Tableau 16 Principaux résultats des ECR MITRA-FR et COAPT**

Résultats	MITRA-FR		COAPT	
	TMVRc	MED	TMVRc	MED
Gravité de l'IM				
IM ≤ 2+ base	~0*	~0*	0	0
IM ≤ 2+ au congé (%)	92	N. R.	95	--
IM ≤ 2+ à 1 an (%)	83 <sup>†</sup>	N. R.	95	47
IM ≤ 2+ à 2 ans (%)	S. O.	S. O.	99	44
Variation du volume télédiastolique du VG à 1 an (ml) valeur médiane (écart interquartile) ou moyenne ± erreur type	-2 (-22 ; 15)	+7 (-15 ; 27,5)	-1,1 ± 67,4	+18,6 ± 74,6
Capacité fonctionnelle - classe de la NYHA à 1 an (%)	Aucune différence significative entre les deux groupes n'est rapportée à 1 an. Par contre, une amélioration dans chacun des deux groupes est constatée à 1 an.*			
I			17	8
II			55	42
III			18	28
IV	3	5		
Capacité fonctionnelle – variation de la distance au test de marche de 6 min à 1 an (m) valeur médiane (écart interquartile) ou moyenne ± erreur type	+25 (-40 ; 71)	+19 (-27 ; 75)	-5 ± 135	-58 ± 153
Qualité de vie (échelle)	<b>EQ5D<sup>‡</sup></b>		<b>KCCQ<sup>§</sup></b>	
Base				
Moyenne ± erreur type	52 ± 19	53 ± 17	54 ± 23	53 ± 23
1 an				
Moyenne ± erreur type	61 ± 20	59 ± 18	66 ± 29	50 ± 32
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque				
Proportion de patients (%)				
à 1 an	49	47	--	--
à 2 ans	--	--	36	57
Taux annualisé			36	68
Mortalité à 30 jours (%)	3,3	2,6	2,3	1,0
Mortalité à 1 an (%)	24,3	22,4	19,1	23,2
Mortalité à 2 ans (%)	--	--	29,1	46,1
AVC (%)	4,6	0,7	4,4	5,1
Saignement (%)	7,2	3,9	--	--
Transplantation ou DAV (%)	3,9	5,9	4,4	9,5

Abréviations : AVC : accident vasculaire cérébral; DAV : dispositif d'assistance ventriculaire; EQ5D : *EuroQol 5 dimensions*; IM : insuffisance mitrale; KCCQ : *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*; N.R. : valeur non rapportée; NYHA : New York Heart Association; S.O. : sans objet.

\* Les valeurs ne sont pas rapportées explicitement dans l'étude ni les annexes. Toutefois, le critère d'inclusion précisait que les patients devaient présenter une IM sévère de type secondaire (Carpentier, type III restrictif sans anatomie structurale de l'anatomie valvulaire) et caractérisée avant l'implantation par un volume de régurgitation supérieur à 30 ml/batt. et une surface de l'orifice régurgitant supérieure à 20 mm<sup>2</sup>.

† Rapporté par Praz et ses collaborateurs, Eur Heart J [en voie de publication].

‡ Le nombre de patients du groupe TMVRc pour lesquels des données ont été obtenues était de 143 à la base et de 93 à 1 an.

Le nombre de patients du groupe MED pour lesquels des données ont été obtenues était de 128 à la base et de 87 à 1 an.

§ Le nombre de patients du groupe TMVRc pour lesquels des données ont été obtenues était de 237 à la base et à 1 an. Le nombre de patients du groupe MED pour lesquels des données ont été obtenues était de 128 à la base et à 1 an.

### 2.3.5. Discussion brève des résultats des ECR MITRA-FR et COAPT

Auprès de patients relativement semblables, les auteurs de l'ECR MITRA-FR concluent en l'absence d'une valeur ajoutée par le TMVRc sur le traitement médical à partir des données recueillies à un an, alors que les auteurs de l'ECR COAPT démontrent un effet favorable du TMVRc à deux ans.

Ces constats différents ne sont pas sans alimenter à nouveau l'incertitude relative à l'effet du TMVRc et à la sélection judicieuse des patients. Certains facteurs explicatifs potentiels peuvent néanmoins être mis en lumière :

- Pour ce qui est des critères de sélection des centres participants, les centres du projet MITRA-FR devaient avoir réalisé avec succès un minimum de cinq interventions dans un laps de temps indéterminé, alors que les centres recruteurs de l'étude COAPT devaient avoir un volume potentiel d'au moins un sujet admissible à l'étude par mois.
- En ce qui concerne les critères de sélection des patients, les patients de l'ECR COAPT avaient une IM plus sévère, malgré un traitement médical optimal et une dilatation du VG moins importante, en comparaison avec les patients de l'ECR MITRA-FR.
- Les patients de l'ECR COAPT ont été hautement sélectionnés. Plus de 58 % des patients recrutés n'ont pas été retenus dans l'ECR COAPT comparativement à 32 % dans l'étude MITRA-FR. Les critères de sélection étaient à ce point restrictifs que la moyenne de recrutement était de moins de deux patients par centre par an. Même le centre recruteur le plus prolifique n'a fourni que 46 patients en 5 ans. En conséquence, les caractéristiques des patients de l'étude semblent ne représenter qu'une faible proportion des patients implantés dans le contexte réel de soins actuel.
- Les patients de l'ECR COAPT ont également fait l'objet d'un suivi rigoureux de telle sorte qu'un nombre minimal de patients (huit au total) ont été perdus au suivi après deux ans. Qui plus est, très peu de données sont manquantes quant aux paramètres relatifs à la capacité fonctionnelle : la classe fonctionnelle de la NYHA et le test de marche de 6 minutes, de même que l'évaluation de la qualité de vie selon le KCCQ.
- Les points précédents soulèvent un questionnement quant au niveau de validité externe de l'ECR COAPT ou de sa généralisabilité. La reproduction éventuelle de résultats semblables en contexte réel de soins s'avère donc un défi, tant sur le plan de la sélection que du suivi des patients. À cet égard, le portrait procuré par l'essai MITRA-FR semble se rapprocher davantage des conditions réelles rencontrées dans la pratique.
- Le niveau d'activité des centres participants pourrait avoir exercé une certaine influence. Dans l'ECR COAPT comparativement à l'essai MITRA-FR, le taux de complications procédurales était plus faible (8,5 % vs 14,6 %) et la proportion des patients implantés avec plus de « clips » était plus élevée (62 % vs 54 %).
- Dans l'étude COAPT, le recours à un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACEi) était significativement plus élevé chez le groupe TMVRc

comparativement au groupe témoin (72 % vs 63 %,  $p = 0,02$ ). Les lignes directrices recommandent le traitement de l'insuffisance cardiaque au moyen d'un ACEi [Ezekowitz *et al.*, 2017] puisque son utilisation est associée à une réduction importante des effets indésirables tels que la réadmission hospitalière [Okumura *et al.*, 2016]. De plus, ce traitement peut constituer un marqueur d'un patient en meilleur état et qui avait, d'emblée, un meilleur pronostic (certains patients sont trop malades pour pouvoir tolérer ce traitement en raison, par exemple, d'une hypotension, d'un faible débit sanguin et d'une insuffisance rénale sévère). Dans l'ECR MITRA-FR, les groupes expérimental (74 %) et témoin (73 %) avaient un taux d'utilisation plus élevé de l'ACEi.

- Il est également à considérer que la nature des traitements (TMVRc ou médical) reçus par les sujets de l'étude était connue par l'ensemble des intervenants et que la réadmission à l'hôpital résulte d'un choix des cliniciens des centres participants, qui pourrait avoir fait l'objet d'un biais<sup>5</sup>. Aux États-Unis, la réadmission à l'hôpital pour insuffisance cardiaque est une mesure rétribuée en fonction de la performance qui a fait l'objet de critiques dans la mesure où elle dépend du statut socioéconomique du patient et de la disponibilité des soins dans la communauté, par opposition à l'hôpital. Dans l'essai MITRA-FR, les proportions de patients hospitalisés à un an étaient de 49 % (TMVRc) et de 47 % (MED). Dans l'ECR COAPT, les données à deux ans indiquaient que 64 % des patients du groupe TMVRc avaient été réadmis à l'hôpital. La proportion était 14 % plus élevée dans le groupe témoin (MED), soit de 73 %. Cependant, le taux annualisé d'hospitalisation dans ce groupe de patients était 38 % plus élevé (146 % contre 106 %) que le taux dans le groupe TMVRc. Il est à noter que des valeurs extrêmes (comme un patient réadmis à de nombreuses reprises) peuvent influencer sur le taux d'hospitalisation.
- En ce qui a trait à la composition de l'équipe multidisciplinaire (« Heart Team »), dans les deux ECR, la présence d'un cardiologue interventionnel, d'un chirurgien cardiothoracique et d'un échocardiographe était requise. Cependant, le protocole de l'étude MITRA-FR précisait également l'apport d'un anesthésiste, tandis que le protocole de l'essai COAPT spécifiait l'implication la participation d'un spécialiste en insuffisance cardiaque.

### 2.3.6. Appréciation de la qualité des données probantes

#### IM primaire

L'ensemble des données probantes publiées depuis le rapport ontarien n'est pas de nature à modifier le niveau de confiance à l'égard des résultats générés par l'usage du TMVRc chez les patients atteints d'IM primaire. L'essentiel de la preuve provient encore d'études observationnelles comportant d'importants biais. Les patients inclus dans ces études observationnelles le sont sur l'unique motif qu'ils ont reçu un TMVRc et non sur

---

<sup>5</sup> Mandrola JM. MitraClip for Secondary MR -- The Redux [site Web]. Medscape - Sep. 23, 2018. Disponible à : <https://www.medscape.com/viewarticle/902384>.

des critères d'inclusion spécialement définis. La notion de risque opératoire excessif demeure imprécise et l'évaluation de même que la sélection des patients s'effectuent selon des modalités propres aux centres implanteurs et ne font pas l'objet d'une standardisation.

### **IM secondaire**

Pour l'IM secondaire, en considérant l'ensemble des études observationnelles publiées ainsi que les essais cliniques randomisés parus récemment, le niveau de confiance quant à la valeur du TMVRc reste faible en raison des résultats équivoques de ces deux études. Une incertitude importante persiste notamment quant à la capacité de reproduire en contexte réel de soins les résultats obtenus dans l'ECR COAPT.

## **2.4. Consultations**

Une série de rencontres ont été effectuées avec diverses parties prenantes afin de recueillir des informations contextuelles et expérientielles en complément à la revue de littérature présentée précédemment. Les points saillants des consultations auprès des divers groupes suivants ont été synthétisés :

- comité d'experts et des centres implanteurs : groupes de cliniciens directement impliqués avec cette technologie;
- comité consultatif : experts qui ne sont pas nécessairement impliqués directement avec cette technologie, mais qui ont été recrutés pour leur expertise soit en épidémiologie, évaluation des technologies, gestion ou à titre de patients experts.

Finalement, des représentants de la compagnie fabricant le dispositif – Abbott Vascular – ont été rencontrés, les informations recueillies auprès d'eux sont également rapportées.

### **2.4.1. Comité d'experts et centres implanteurs**

Les rencontres ont été tenues après la recension des écrits, mais avant la publication des essais MITRA-FR et COAPT. Les membres du comité ont confirmé un important besoin non comblé chez les patients aux prises avec une IM sévère symptomatique et pour lesquels l'approche chirurgicale est contre-indiquée ou jugée à trop haut risque. Le nombre de ces patients leur apparaît important, mais également fort probablement sous-estimé dans la mesure où l'option du TMVRc pour ces patients est relativement méconnue et ne fait pas l'objet d'un réseau de références bien établi.

Les experts reconnaissent que la qualité des données probantes relatives à l'efficacité du TMVRc est faible et, en ce sens, certains d'entre eux souhaitent un certain « acte de foi » en raison du manque de données robustes.

Les experts sont également d'avis que la sélection des patients constitue la pierre angulaire des programmes en place tout en demeurant un défi puisque les paramètres à considérer et leur importance relative demeurent mal définis, de même que le moment au cours de l'évolution de la maladie où il s'avère particulièrement opportun de procéder à l'intervention. La décision d'implanter un TMVRc dans les centres implanteurs au

Québec résulte d'un travail de concertation d'une équipe multidisciplinaire (cardiologues interventionnels, chirurgiens cardiaques et échographistes), à l'image de ce qui est déjà en place pour les implantations valvulaires aortiques par cathéter (TAVI). Il apparaît de façon très marquée que l'apport de chacun des membres est valorisé de façon à ce que la décision finale de l'option retenue et ultimement proposée au patient repose sur la « sagesse du groupe » qui émane elle-même du jugement clinique global rendu. Par « jugement clinique global », on entend qu'il n'y a pas nécessairement de paramètre unique dont la valeur sera suffisante en elle-même pour orienter la décision.

Considérant une utilisation au-delà des indications actuelles reconnues par Santé Canada limitant le recours au TMVRc au traitement de l'IM primaire, les experts reconnaissent réaliser davantage l'intervention auprès de patients atteints d'IM secondaire, dans une proportion d'environ 60 vs 40 %. Ils soutiennent en outre que la réflexion autour du TMVRc pour l'IM primaire comparativement à l'IM secondaire est tout à fait distincte puisqu'il s'agit de pathologies foncièrement différentes. Selon eux, davantage de facteurs doivent être pris en considération pour un patient souffrant d'IM secondaire, notamment en ce qui a trait à l'optimisation du traitement médical qui semble ne pas être atteint pour une portion significative de patients pourtant orientés en vue de recevoir un TMVRc. L'incidence potentielle d'autres approches comme un traitement de resynchronisation doit être aussi évalué, d'où la valeur de la mise en commun des différentes expertises présentes au sein de l'équipe multidisciplinaire. La visée des programmes s'adresse principalement aux patients pour qui l'espérance de vie est de deux ans ou plus. En rétrospective, les centres constatent que le TMVRc n'est retenu que pour une minorité des patients évalués, soit environ un sur quatre seulement. Cependant, les experts soulignent l'hypothèse que ces patients ont peut-être également été orientés trop tard dans la progression de leur maladie.

Concernant la réalisation de l'intervention elle-même, les experts soulignent que l'utilisation du dispositif est complexe et que la courbe d'apprentissage est lente. Les intervenants décrivent, entre autres, percevoir des gains tangibles non seulement sur le plan des habiletés techniques, mais également quant au travail d'équipe et à la prise en charge du patient. La réalisation d'une cinquantaine d'interventions semble nécessaire au développement d'un capital expérientiel suffisant pour que les opérateurs « se sentent vraiment à l'aise » et « maîtrisent vraiment bien » tous les aspects et étapes de l'intervention. Ils soutiennent que l'intervention requiert des cliniciens expérimentés, échographistes et opérateurs œuvrant dans un contexte de haute coordination et que la complexité des cas entrepris va de pair avec le niveau d'expérience de l'équipe.

Chez leurs patients implantés, les experts notent généralement une réduction de l'IM imparfaite et parfois même modeste. Ils perçoivent toutefois une amélioration de la qualité de vie et une diminution des hospitalisations. Il semble possible de constater de façon très précoce si une intervention s'avérera infructueuse puisque les signes d'insuccès se manifestent tôt. De même, une réussite initiale a tendance à perdurer dans le temps : « les patients qui ne vont pas bien, ne vont pas bien dès le départ, mais si ça marche, on voit une belle durabilité ». En outre, ils rapportent que les complications majeures sont rares.

Au sujet de l'augmentation de l'espérance de vie, les experts conviennent qu'il n'y a pas d'effet positif démontré de façon robuste et suggèrent que l'évaluation de la valeur ajoutée du TMVRc doit d'avantage porter sur l'amélioration de la qualité de vie et la réduction des hospitalisations.

Les experts ont ciblé deux principaux enjeux en lien avec leur expérience de l'utilisation de la TMVRc, soit :

- 1) élaborer des critères de sélection de patients fondés et précis qui aideraient au jugement de l'équipe multidisciplinaire ainsi que;
- 2) limiter la pratique de l'intervention dans quelques centres détenant une expertise en cardiologie structurale de façon à assurer un volume minimum de deux à trois cas par mois et ainsi accélérer la progression dans la courbe d'apprentissage et le développement de l'expertise.

Quant aux facteurs limitants, ils relèvent des coûts, de l'accessibilité au traitement (c.-à-d. une liste d'attente qui varie de quatre à six mois) et de façon générale, des difficultés intrinsèques de la prise en charge de cette population fort hétérogène qui souffre d'insuffisance cardiaque.

À l'instar du reste de la communauté scientifique, les experts attendent avec beaucoup d'anticipation les résultats des ECR et prévoient une augmentation de la demande pour l'intervention advenant des résultats favorables. Ils prévoient une certaine complémentarité des dispositifs de traitement (réparation et remplacement) percutanés de la valve mitrale. Certains experts sont d'avis que le TMVRc conservera une place prédominante, du moins dans un avenir rapproché, en raison de sa sécurité, mais d'autres considèrent que cette technologie constitue probablement une technologie de transition ou palliative.

#### **2.4.2. Comité consultatif – 1<sup>re</sup> rencontre**

La première rencontre a été tenue après la recension des écrits, mais avant la publication des essais MITRA-FR et COAPT.

D'emblée, les membres du comité consultatif ont reconnu la faible qualité des données scientifiques disponibles sur le TMVRc. Des échanges ont eu lieu sur l'importante différence qui prévaut en matière d'exigences de données probantes pour les décisions guidant le remboursement des médicaments par rapport à ce type de dispositif. Un certain constat de déception est émis à cet égard considérant que la première implantation de TMVRc remonte à quinze ans.

Selon eux, certains facteurs favorisent le recours au TMVRc dont le seul fait que le dispositif est disponible sur le marché et que les cliniciens veulent offrir une solution de rechange à leurs patients aux prises avec une IM significative malgré un traitement médical optimal et qui n'ont pas d'autres options thérapeutiques.

Les membres soulignent leur incompréhension vis-à-vis du constat qu'en comparaison avec l'IM secondaire, les données propres à l'IM primaire soient si peu nombreuses au

sein des revues systématiques et des registres, alors que c'est précisément cette condition qui est visée par l'indication reconnue par la FDA et Santé Canada.

En ce qui touche à l'aspect de l'innocuité, le comité estime que le TMVRc apparaît sécuritaire dans la mesure où il ne semble pas augmenter la mortalité ou les événements indésirables qui surviennent normalement chez ce type de patients.

En ce qui a trait à l'efficacité, les membres du comité perçoivent que les données suggèrent une incidence favorable sur la réduction de l'IM, l'amélioration de la classe fonctionnelle et l'amélioration de la qualité de vie.

De façon intéressante, le sentiment général du comité consultatif rejoint essentiellement celui du comité de la FDA<sup>6</sup> émis cinq ans plus tôt à savoir que malgré leur niveau de qualité inadéquat, les données scientifiques semblent néanmoins indiquer suggérer que le TMVRc peut avoir des effets favorables.

Du point de vue des patients, il a été rapporté que certains peuvent entretenir une confiance totale envers le jugement de l'équipe médicale dans la prise de décision relative au fait de procéder à l'intervention, confiance qui pourrait même induire un certain effet placebo.

### **2.4.3. Comité consultatif – 2<sup>e</sup> rencontre**

En réaction aux essais randomisés, des membres du comité consultatif ont d'abord fait état que, malgré des critères de sélection semblables, les patients des deux ECR étaient différents dans la mesure où ceux de l'étude COAPT présentaient des IM plus sévères avec toutefois un VG moins dilaté. Ces patients étaient, en quelque sorte, à un stade moins avancé d'évolution de leur maladie. En outre, l'imprécision autour des attributs selon lesquels un patient est déterminé inopérable a été soulignée de même que des différences potentielles entre les deux ECR au niveau pour ce qui est de la rigueur du traitement médical.

En matière de traitement des données, le comité s'est montré satisfait des méthodes et analyses employées par les auteurs des ECR. Toutefois, les limites de l'évaluation échographique de la régurgitation mitrale et l'impossibilité d'en éliminer tous les biais ont été rappelées.

En somme, sur la base de l'ensemble des connaissances auquel ces deux ECR se sont ajoutées, les membres du comité se sont dits ébranlés par la divergence des résultats, ce qui renforce la notion de démonstration de résultats probants en contexte réel de soins. Des échanges ont eu lieu sur l'importance de limiter le nombre de centres offrant

---

<sup>6</sup> Food and Drug Administration (FDA). Medical Devices Advisory Committee, Circulatory System Devices Panel. March 20, 2013. Dr. Borer [Panel Chair]: "I think the sense of the committee was, as we went around the table, that there wasn't adequate information of safety and effectiveness for the intended use, but there were some people who believe that specifically the data that you are pointing out suggested something good is happening", p. 294-5. Disponible à : <https://wayback.archive-it.org/7993/20170111163126/http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/CirculatorySystemDevicesPanel/UCM348398.pdf>.

l'intervention de façon à concentrer le nombre de cas et ainsi promouvoir le développement de l'expertise. Ces centres déjà experts en traitement avancé de l'insuffisance cardiaque agiraient alors à titre de « centres incubateurs de la technologie ». Sans quoi, des résultats mitigés se caractérisant par une absence de valeur ajoutée pour les patients implantés sont anticipés, entraînant du même coup des interventions et dépenses futiles. Les membres du comité ont également commenté l'importance d'évaluer minutieusement les résultats en contexte réel de soins et d'en faire une rétroaction aux centres implanteurs dans une optique d'amélioration continue de la qualité.

De façon plus détaillée, les résultats divergents des ECR ont, de l'avis de certains, renforcé le sentiment d'incertitude qui prévaut. Aussi, il est d'autant plus pertinent selon eux d'établir un cadre serré pour l'utilisation du TMVRc et particulièrement la sélection des patients tout en suivant de près l'évolution du niveau de paramètres clés et en partageant ceux-ci. Dans l'éventualité où les données recueillies seraient favorables au TMVRc, son utilisation pourrait être élargie à d'autres centres qui bénéficieraient alors des connaissances acquises.

Une réflexion a également été émise concernant le gain en survie rapporté pour les patients implantés dans l'ECR COAPT et la pertinence, du point de vue de l'attribution des ressources, de considérer non seulement la proportion de patients en bénéficiant, mais également la durée pendant laquelle cet avantage était conféré.

#### 2.4.4. Fabricant

La rencontre avec le fabricant a permis d'établir certaines données factuelles qui caractérisent le recours au TMVRc au Québec, notamment en ce qui concerne le nombre d'intervenants formés par le fabricant ainsi que le volume d'intervention dans les trois programmes existants.

**Tableau 17 Nombre d'intervenants formés pour réaliser l'intervention TMVRc dans les centres québécois actuellement actifs**

Centres	Cardiologues interventionnels	Chirurgiens cardiaques	Écho-cardiographistes
Institut de cardiologie de Montréal	2	2	3
Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec	2	1	3
Centre universitaire de santé McGill	2	2	2

Le nombre de cliniciens rapporté au tableau 17 comprend seulement ceux qui œuvrent au sein des trois programmes actuellement en vigueur au Québec et n'inclut pas les cliniciens qui pourraient détenir une expertise pertinente tout en évoluant ailleurs dans le réseau.

Le tableau 18 montre une certaine progression dans le volume annuel d'interventions réalisées à l'échelle de la province. Afin de développer et maintenir une expertise suffisante, le fabricant suggère un volume d'environ deux interventions par mois par établissement.

**Tableau 18 Nombre annuel d'interventions réalisées dans les centres québécois actuellement actifs**

Centres	2015-2016	2016-2017	2017-2018
Institut de cardiologie de Montréal	31	32	34
Institut universitaire de cardiologie et pneumologie de Québec	14	16	22
Centre universitaire de santé McGill	--	3	12
<b>Total</b>	<b>45</b>	<b>51</b>	<b>68</b>

Les valeurs rapportées correspondent bien au nombre d'interventions réalisées et non au nombre de dispositifs vendus. La plupart des patients reçoivent deux clips dans la même intervention et certains n'en reçoivent qu'un seul, de sorte que la moyenne de clips par patient est d'environ 1,8. Exceptionnellement, certains patients peuvent nécessiter trois ou même quatre clips.

Pour l'exécution de l'intervention, la manipulation du dispositif comme telle prend en moyenne 70 minutes et peut être très variable selon le cas rencontré. Le fabricant relate une amélioration en rapidité au fil du gain d'expérience et estime qu'après un volume de 50 cas, l'équipe a acquis une aisance et une confiance lui permettant de réaliser des cas d'un niveau de difficulté plus élevée.

Pour les cas implantés jusqu'à maintenant, un représentant de la compagnie est présent lors de la grande majorité (~ 95 %) des interventions dans le but d'offrir son soutien aux opérateurs et, de façon générale, cet appui est assuré pour les 75 premiers cas effectués. De plus, à la demande d'une équipe multidisciplinaire, le représentant peut également être appelé à se prononcer sur le niveau de difficulté pressenti que représente un patient pour l'intervention, notamment si ce dernier a des facteurs anatomiques particuliers.

## 2.5. Coûts associés au TMVRc

### 2.5.1. Coût de l'intervention pour le MSSS

Le coût du dispositif est de 30 000 \$ (sans égard au nombre de clips implantés [Cameron *et al.*, 2014]) auquel il faut ajouter de 10 000 \$ à 20 000 \$ selon les sources considérées (tableau 19) pour obtenir le coût total de l'intervention qui n'inclut pas les honoraires des médecins.

**Tableau 19 Coût du TMVRc et coût total de l'intervention**

	Évaluation économique			
	Asgar <i>et al.</i> , 2017b	Cameron <i>et al.</i> , 2014	Guerin <i>et al.</i> , 2016	Armeni <i>et al.</i> , 2016
Coût du dispositif	30 000 \$	30 000 \$	30 932 \$ <sup>†</sup>	nd
Coût total de l'intervention*	50 362 \$	42 901 \$	39 380 \$ <sup>†</sup>	33 819 \$ <sup>†</sup>

Abréviations : \$ : dollar canadien; nd : non disponible.

\* Les éléments du coût total considérés sont variables d'une source à l'autre et ont trait à diverses étapes de l'épisode de soin. Ils peuvent inclure l'évaluation et les tests de laboratoire réalisés avant l'intervention, d'autres produits ou dispositifs utilisés pour l'intervention ainsi que le séjour aux soins intensifs après l'intervention.

† Conversion en \$ CAN de la valeur originale publiée en €, au taux de change moyen pour l'année 2016 (14 660). Disponible à : <https://www.banqueducanada.ca/>.

### 2.5.2. Coût-efficacité

Deux évaluations économiques ont été retenues dans le rapport ontarien, les auteurs soulignant au passage les limites méthodologiques substantielles de chacune [Ansari *et al.*, 2015]. D'autres évaluations ont également été publiées au cours des dernières années [Asgar *et al.*, 2017b; Armeni *et al.*, 2016; Guerin *et al.*, 2016; Cameron *et al.*, 2014] et sont présentées dans l'annexe O.

Parmi celles-ci, le travail d'Asgar et ses collaborateurs [2017b], réalisé en contexte québécois, est particulièrement pertinent, mais peut, lui aussi, être critiqué du point de vue de la méthodologie employée, notamment en ce qui concerne la démarche d'appariement de patients utilisée. Les auteurs reconnaissent que les groupes de départ affichaient une différence significative en ce qui a trait à leur classe fonctionnelle, les patients de la cohorte médicale (74 % des patients de classe II de la NYHA) étant moins symptomatiques que ceux du groupe qui a reçu le TMVRc (66 % des patients de classe IV de la NYHA). Ils précisent, en conséquence, avoir exclu le paramètre de la classe fonctionnelle de la NYHA du processus d'appariement. En outre, les scores d'utilité employés dans le modèle sont plus élevés que ce à quoi l'on serait en droit de s'attendre considérant les normes canadiennes récemment publiées [Guertin *et al.*, 2018]. Somme toute, l'incidence de ces facteurs sur les conclusions finales est incertaine.

Ceci étant dit, cette évaluation rapporte un rapport coût / efficacité différentiel de 32 300 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ ou QALY pour *quality adjusted life year*). Dans ce modèle incluant très majoritairement des patients atteints d'IM secondaire, un gain de 1,84 année en durée de vie est attribué aux patients ayant reçu le TMVRc en plus du traitement médical, comparativement au traitement médical seul. À cet effet, les auteurs mentionnent pertinemment que si cette longévité accrue est retirée (on considère alors un niveau de mortalité uniforme pour les deux groupes), le coût grimpe à 84 895 \$ par AVAQ puisque le gain en utilité est alors entièrement attribuable à l'augmentation de la qualité de vie.

L'interprétation de ces évaluations économiques doit se faire avec beaucoup de prudence compte tenu des limites des modèles utilisés, de la qualité des données

probantes concernant l'efficacité du TMVRc, de l'hétérogénéité des patients ayant reçu le TMVRc de même que ceux qui ont reçu un traitement médical et formant les groupes comparateurs.

### 2.5.3. Impact budgétaire

En 2017-2018, environ 3,4 M\$ ont été consentis à la réalisation de 68 interventions pour des IM primaires et secondaires, si l'on considère un coût procédural unitaire de 50 000 \$ [Asgar *et al.*, 2017b]. Toutefois, il n'existe actuellement pas de données épidémiologiques particulières permettant d'établir quelle est la population cible de patients pour qui le recours au TMVRc pourrait convenir [Migliore *et al.*, 2015b], de telle sorte qu'on ne peut estimer quelle proportion représentent ces 68 patients. En conséquence, l'impact budgétaire d'une utilisation élargie du TMVRc s'avère tout aussi incertain.

Néanmoins, un certain ordre de grandeur peut être estimé :

- Pour ce qui est de l'indication actuelle visant uniquement l'IM primaire et reconnue par Santé Canada [2017], la FDA [2013] ainsi que par la HAS de France [2017], cette dernière parvient à une estimation de 1 350 patients par année sur son territoire [HAS, 2017], ce qui équivaut proportionnellement à 169 patients par année au Québec<sup>7</sup>. En considérant un coût d'intervention unitaire d'environ 50 000 \$, il en coûterait 8,35 M\$ annuellement pour traiter ce nombre de patients.
- La récente ECR COAPT, dont la mise sur pied visait essentiellement à soutenir la demande du fabricant auprès de la FDA pour étendre l'indication aux patients atteints d'IM secondaire<sup>8</sup> est également à considérer. Dans l'éventualité où cette demande serait retenue et l'indication effectivement élargie, ce second segment de patients gagnerait en ampleur et aurait comme répercussion de faire augmenter le nombre de patients qui pourraient être pressentis pour l'intervention. À titre informatif, l'auteur principal de l'ECR COAPT estime qu'environ 10 % des patients atteints d'insuffisance cardiaque répondraient aux critères de sélection de l'ECR COAPT<sup>9</sup>. Appliquée au Québec<sup>10</sup>, cette proportion donne environ 13 700 patients potentiels dont un certain nombre devrait être traités annuellement. En outre, le coût

---

<sup>7</sup> PopulationData.net. France : 67,2 millions d'habitants [67 186 638 habitants au 1<sup>er</sup> janvier 2018]. Disponible à : <https://www.populationdata.net/2018/01/16/france-67-2-millions-habitants/>.

Institut de la statistique du Québec. Le Québec chiffres en main, édition 2018 [population du Québec : 8 394 034 habitants]. Disponible à : [http://www.stat.gouv.qc.ca/quebec-chiffre-main/pdf/qcm2018\\_fr.pdf](http://www.stat.gouv.qc.ca/quebec-chiffre-main/pdf/qcm2018_fr.pdf).

<sup>8</sup> ClinicalTrials.gov. Cardiovascular outcomes assessment of the MitraClip percutaneous therapy for heart failure patients with functional mitral regurgitation (The COAPT Trial) (COAPT) [site Web]. Disponible à : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01626079>.

<sup>9</sup> Wendling P. COAPT Stuns, Resurrects MitraClip in HF With Mitral Regurgitation [site Web]. Medscape - Sep. 23, 2018. Disponible à : <https://www.medscape.com/viewarticle/902385>.

<sup>10</sup> Considérant que 600 000 Canadiens sont atteints d'insuffisance cardiaque (Heart & Stroke. Heart Failure, <https://www.heartandstroke.ca/heart/conditions/heart-failure>) et que la population du Québec représente 22,87 % de la population canadienne (Statistique Canada. Coup d'œil sur le Canada 2018, <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/12-581-x/2018000/pop-fra.htm>).

des activités de mesures propres à la sélection des patients et non compris dans le traitement normal devrait être considéré. Dans l'ECR COAPT, davantage de patients n'ont pas été retenus (911 patients rejetés et 665 inclus).

- À titre d'exemple, sept hôpitaux ontariens reçoivent du financement pour la réalisation d'un minimum de quinze interventions par hôpital pour traiter les patients ayant une IM primaire ou secondaire<sup>11</sup>. Ainsi, 191 interventions ont été réalisées en 2017-2018, ce qui donne un taux de 1,35 par 100 000 habitants<sup>12</sup>. Appliqué à la population québécoise<sup>13</sup>, ce taux équivaut à 113 interventions annuelles.

Toutefois, il faut noter que le taux ontarien s'appuie sur la pratique avant l'ECR COAPT. En conséquence, le taux d'utilisation pourrait varier si les critères de cette ECR sont utilisés pour la sélection des patients.

## 2.6. Description des études cliniques en cours

La consultation du site [ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov) a permis de repérer plus d'une vingtaine d'études pertinentes au TMVRc.

### Essais cliniques randomisés

Une ECR comparant à nouveau le recours au TMVRc au traitement médical habituel chez les patients atteints d'IM secondaire sévère, symptomatique et qui présentent un risque opératoire excessif est en cours. L'essai clinique Reshape-HF (*A RandomizEd Study of tHe MitrAcliP dEvice in Heart Failure patients with clinically significant functional mitral regurgitation* NCT02444338) lancée en 2015 était à l'origine une étude commanditée par l'industrie, mais en raison du faible recrutement, elle a été convertie en une étude commanditée par le chercheur<sup>14</sup>, Reshape-HF 2. Le recrutement vise 420 patients et les résultats primaires sont une mesure composite des réadmissions hospitalières pour insuffisance cardiaque et des décès d'origine cardiovasculaire. La fin de l'étude est prévue pour septembre 2019.

Une autre ECR, MATTERHORN (*A Multicenter, Randomized, Controlled Study to Assess Mitral vAlve reconsTrucTion for advancEd Insufficiency of Functional or iscHemic ORigiN* NCT02371512), a commencé en février 2015 et vise la comparaison du TMVRc à une approche chirurgicale de réparation ou de remplacement chez 210 patients atteints d'IM d'origine principalement secondaire et qui présentent un risque opératoire élevé. Les principaux résultats d'intérêt sont la mesure composite du décès, les réadmissions hospitalières pour insuffisance cardiaque, les réinterventions nécessaires, l'implantation

---

<sup>11</sup> CorHealth Ontario, communication personnelle, octobre 2018.

<sup>12</sup> Statistique Canada. Coup d'œil sur le Canada 2018 [population de l'Ontario : 14 193 384 habitants]. Disponible à : <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/12-581-x/2018000/pop-fra.htm>.

<sup>13</sup> Institut de la statistique du Québec. Le Québec chiffres en main, édition 2018 [population du Québec : 8 394 034 habitants]. Disponible à : [http://www.stat.gouv.qc.ca/quebec-chiffre-main/pdf/qcm2018\\_fr.pdf](http://www.stat.gouv.qc.ca/quebec-chiffre-main/pdf/qcm2018_fr.pdf).

<sup>14</sup> An Interview With Ralph Stephan von Bardeleben, MD [site Web]. Cardiac Interventions Today, March/April 2017. Disponible à : <https://citoday.com/2017/04/an-interview-with-ralph-stephan-von-bardeleben-md/>.

d'un dispositif d'assistance ventriculaire et la survenue d'un AVC. L'étude devrait être complétée en décembre 2019.

Une troisième ECR, MITRA-HR (*Multicentre Study of MITRACLIP® Transcatheter Mitral Valve Repair in Patients With Severe Primary Mitral Regurgitation Eligible for High-risk Surgery*, NCT03271762), débutée en mars 2018, compare le TMVRc à un traitement chirurgical chez les patients ayant une IM primaire à haut risque de mortalité opératoire. Plus de 300 patients seront inclus dans cette étude. Le résultat clinique principal est la mortalité, toutes causes confondues, et le taux de réadmission hospitalière non planifiée pour insuffisance cardiaque à un an. L'étude prévoit se terminer en juin 2023.

## Registres

En plus de l'essai randomisé COAPT récemment publié, le même groupe de travail a mis sur pied un registre, COAPT CAS (*Continued Access registry Study*), dont le recrutement vise les mêmes patients que dans l'ECR. Ce registre comptera jusqu'à 800 patients et permettra le suivi jusqu'à cinq ans par l'entremise d'un jumelage médico-administratif avec la base de données de réclamation du Centers for Medicare and Medicaid Services. Les données recueillies appuieront la demande d'autorisation de mise en marché (*pre market approval*, PMA) du TMVRc pour l'indication du traitement de l'IM secondaire modéré à sévère chez les patients insuffisants cardiaques symptomatiques auprès de la FDA.

Le fabricant Abbott Vascular vient également de mettre en œuvre l'étude observationnelle MitraClip EXPAND (*A Contemporary, Prospective Study Evaluating Real-world Experience of Performance and Safety for the Next Generation of MitraClip Devices*, NCT03502811). L'objet est d'évaluer, d'une part, les résultats obtenus par l'utilisation des nouvelles versions du dispositif, soit le MitraClip NTR et le MitraClip XTR. Le protocole publié entrevoit le recrutement d'un maximum de 1 000 patients provenant de 60 sites américains et européens. Il est prévu que l'étude se termine en janvier 2020.

Au Canada, un registre rétrospectif a été inscrit comme essai clinique (*PREMISE Pan-Canadian, Retrospective Evaluation of MitraClip Safety and Efficacy*, NCT03592043) par le « Population Health Research Institute » de l'Université de McMaster qui devrait inclure tous les patients qui ont reçu un TMVRc d'octobre 2018 à octobre 2020, soit environ 850 patients, et rapporter les hospitalisations pour insuffisance cardiaque dans l'année précédant et suivant l'intervention.

Ces études contribueront sans doute à l'avancement des connaissances, mais elles mériteront un examen critique en gardant à l'esprit certains éléments particuliers :

- 1) L'IM primaire et l'IM secondaire sont des conditions distinctes et les données et résultats liés à chacune devront être analysés séparément.
- 2) Ce qui est entendu par « inopérabilité chirurgicale » devrait être précisé. S'agit-il d'un patient qui est considéré trop à risque à cause de ses comorbidités (autres que cardiaques) ou s'agit-il d'une maladie cardiaque et mitrale jugée trop avancée ou trop risquée pour que l'intervention chirurgicale puisse apporter un bénéfice ?

- 3) Lorsque le comparateur dans une ECR est l'absence de TMVRc (ou le traitement « médical » ou « standard »), il est important de s'assurer que ce traitement était optimal, sinon une comparaison valable avec l'intervention risque d'être faussée.
- 4) Dans de telles études, en supposant que le processus de randomisation était approprié, il faut voir comment les résultats pourraient avoir été influencés par le manque de suivi de protocoles et surtout, les croisements (*crossovers*), et comment les analyses ont été faites et pondérées en tenant compte de ces facteurs.
- 5) Le paramètre « réhospitalisation pour insuffisance cardiaque » a certaines limites. C'est un résultat relativement peu concluant par rapport à la survie. Aussi, dans des ECR comme celles-ci où le double et le simple insu sont impossibles, le résultat en matière de réadmission hospitalière est fragile. La connaissance par les cliniciens du traitement assigné au patient (ou l'absence de l'intervention à l'étude) de même que l'effet placebo pour le patient de l'intervention à l'étude (et l'effet placebo négatif dans le groupe qui n'a pas reçu l'intervention) peuvent avoir des répercussions importantes sur les visites à l'urgence et les décisions en matière de réadmission hospitalière ou de maintien du patient à l'urgence sans qu'il soit officiellement admis.

## 2.7. Considérations éthiques

La stratégie de recherche de littérature scientifique propre aux aspects éthiques de la présente problématique ainsi qu'à la perspective des patients n'a permis de repérer que très peu d'information.

Dans le compte rendu de sa décision, l'OHTAC expose le questionnement éthique selon le fait de devoir refuser ou non à une clientèle vulnérable, symptomatique et qui ne peut se prévaloir du traitement chirurgical conventionnel, l'accès au TMVRc et le bénéfice potentiel qu'il peut procurer tout en étant incertain des dangers, le tout s'appuyant sur des données probantes de très faible qualité [OHTAC, 2015]. L'incertitude à laquelle l'OHTAC se réfère concerne l'imprévisibilité des résultats à savoir s'il faut recourir ou non au TMVRc. Des auteurs ont récemment rapporté qu'outre l'imprévisibilité, la complexité, le manque d'information et l'ambiguïté constituent l'ensemble de l'incertitude éprouvée par les patients atteints de diverses maladies, dont l'insuffisance cardiaque [Etkind *et al.*, 2017]. Cette incertitude influence l'expérience globale du patient au cours de sa maladie en influant entre autres sur son besoin d'information et ses préférences. Ainsi, une importante variabilité semble se manifester d'un patient à l'autre. Alors que certains éprouvent le besoin d'exercer un important contrôle sur les décisions à prendre, d'autres préfèrent s'en remettre aux cliniciens ou aux membres de leur famille [Etkind *et al.*, 2017].

La prise de décision partagée va bien au-delà du consentement éclairé et requiert que les patients et cliniciens partagent de l'information entre eux dans le but d'en arriver à une décision centrée sur le patient. À cet égard, plusieurs aspects détaillés de la publication de Allen et ses collaborateurs [2012] sur la prise de décision en insuffisance cardiaque non seulement sur les options de traitement, mais également sur les soins

palliatifs ainsi que sur la planification de fin de vie sont tout à fait pertinents, mais dépassent le cadre du présent travail.

Ceci étant mentionné, tout en respectant le niveau d'information souhaité par le patient, il apparaît important d'informer adéquatement ce dernier quant aux incertitudes persistantes du TMVRc en matière d'efficacité, soit que les données scientifiques en faveur de cette intervention ne sont pas solides, que les risques ne sont pas nuls, mais semblent néanmoins acceptables et que, selon l'opinion de l'ensemble de spécialistes ayant spécialement considéré la situation actuelle du patient, que cette intervention pourrait être bénéfique.

Le discernement de l'équipe multidisciplinaire est particulièrement important en l'absence de critères de sélection bien établis pour recommander de procéder ou non à l'intervention tout en distinguant ce qui « peut être fait » de ce qui « devrait être fait » [Kirkpatrick *et al.*, 2010]. En outre, les objectifs du traitement retenu doivent correspondre à ceux du patient.

De plus, il revient également aux experts de l'équipe de déterminer si le risque opératoire du patient considéré est excessif et si le traitement médical actuel est effectivement optimal ou non. À cet effet, il est apparu lors des rencontres tenues avec les experts que le traitement médical de nombre de patients orientés en vue d'un TMVRc pouvait effectivement être amélioré au point que le patient ne requérait plus l'intervention.

Les coûts du dispositif et de l'intervention ont également un rôle à jouer dans la distinction entre ce qui « peut » et ce qui « devrait » être fait [Kirkpatrick *et al.*, 2010]. Dans un contexte de ressources limitées où le coût du dispositif est puisé à même l'enveloppe budgétaire des établissements, la considération d'efficacité soulève l'enjeu de trouver l'équilibre entre la proportion des ressources qui seraient investies dans une technologie émergente et onéreuse, destinée à une clientèle qui a une espérance de vie généralement limitée dans les meilleures circonstances, comparativement à d'autres priorités sur les plans cardiaque, médical et sociétal (les autres services destinés aux personnes âgées, comme les soins à domicile).

## 2.8. Discussion

Contrairement aux médicaments, l'introduction des dispositifs médicaux ne suit pas un processus d'évaluation officiel et standardisé aux fins de remboursement par le régime public. Souvent, leur implantation s'effectue sur la base de décisions décentralisées, prises au niveau des établissements eux-mêmes. Dans le cas particulier du TMVRc, son implantation est déjà amorcée dans trois centres à vocation de soins ultraspécialisés en cardiologie, au Québec. C'est dans ce contexte que le MSSS a sollicité l'INESSS afin de déterminer la pertinence de recourir au TMVRc pour le traitement de l'IM au Québec et le cas échéant, d'optimiser les modalités de diffusion de cette technologie afin de mitiger les incertitudes inhérentes à ce type d'innovation.

Afin de soutenir le MSSS dans la prise de décision, le présent document a recensé les recommandations relatives au TMVRc émises par différents organismes gouvernementaux et sociétés savantes à travers le monde et les études qui ont présenté

des résultats de l'intervention en matière d'efficacité, d'innocuité et de coûts associés à l'intervention. Des rencontres avec les cliniciens des centres implantateurs, des représentants du fabricant et l'apport du comité d'experts, du comité consultatif et du comité d'excellence clinique de l'INESSS ont contribué à l'interprétation et à la contextualisation des résultats ainsi qu'à la formulation des recommandations.

Cette revue a démontré que la source des conclusions et recommandations discordantes et de l'incertitude persistante quant à la pertinence du TMVRc sont attribuables à la faiblesse relative de la qualité des données probantes produites depuis sa première utilisation en 2003. En effet, depuis 2012, sur treize organismes à travers le monde, sept ont émis une recommandation défavorable à l'implantation ou au remboursement du TMVRc en raison d'un niveau insuffisant de données probantes sur l'innocuité, l'efficacité et les bénéfices de l'intervention. Cinq des six avis qui ont rendu une décision d'acceptation étaient conditionnels à une évaluation de l'utilisation du TMVRc en contexte réel.

À l'heure actuelle, les sociétés savantes américaines et européennes ont toutes deux émis une recommandation faible à l'effet que le TMVRc puisse être considéré pour traiter l'IM primaire, sévère et chronique chez les patients inopérables. Dans le cas de l'IM secondaire, selon les lignes directrices européennes, le TMVRc pourrait être considéré chez des patients en insuffisance cardiaque terminale [Baumgartner *et al.*, 2017], mais cette position n'est pas approuvée aux États-Unis [Nishimura *et al.*, 2017]. Au Canada, l'indication reconnue par Santé Canada vise uniquement l'IM primaire [Santé Canada, 2017]. Rappelons que ces prises de position précèdent la publication des deux essais cliniques randomisés publiés à l'automne 2018.

Force est de constater que la recension des écrits publiés de 2014 à 2018 (huit revues systématiques, huit registres et deux ECR) n'est pas de nature à dissiper l'incertitude et de modifier à la hausse le niveau de preuve déjà établi. Les revues systématiques retenues sont de qualité très variable [Chiarito *et al.*, 2017; Iliadis *et al.*, 2017]. De plus, elles s'appuient sur des études primaires de faible qualité et rapportent les résultats obtenus chez des patients atteints d'IM primaire et secondaire combinées. Dans les huit registres multicentriques, la majorité des données concernent les patients aux prises avec de l'IM secondaire et l'exactitude et l'intégralité des données étaient souvent mentionnées comme facteurs limitants. En somme, bien que les revues systématiques et les registres rapportent une amélioration des critères d'efficacité retenus dans le cadre de notre évaluation (la régurgitation mitrale, la capacité fonctionnelle, la qualité de vie et une diminution des hospitalisations suivant l'intervention), ces résultats doivent être interprétés avec prudence. De plus, les deux ECR récemment publiées (MITRA-FR et COAPT) apportent des résultats à première vue contradictoires pour le traitement de l'IM secondaire.

Cependant, il existe certains accords entre les ECR et les données observationnelles. Ainsi, une diminution du niveau de régurgitation a été notée chez les patients qui ont reçu le TMVRc pour l'IM secondaire dans les deux ECR. Qui plus est, cet effet s'est maintenu dans le temps chez les patients de l'essai COAPT. Cette ECR a également montré une diminution de la proportion des patients ayant une capacité fonctionnelle

limitée (classe III-IV de la NYHA) et une amélioration de la qualité de vie à un an. Ces bénéfices ont été aussi observés dans l'essai MITRA-FR, mais les auteurs n'ont pas réalisé d'analyses statistiques en raison d'une proportion trop importante de données manquantes pour ces paramètres.

Selon leurs expériences, les experts québécois ont souligné une diminution du taux d'hospitalisation comme un bénéfice important du TMVRc. La seule étude observationnelle repérée a inclus les patients ayant une IM primaire ou secondaire et a rapporté une diminution de la proportion des patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque de 43 % à 20 % ( $p < 0,0001$ ) ainsi qu'une diminution du taux d'hospitalisation annualisé de 79 % à 41 % ( $p < 0,0001$ ) [Glower *et al.*, 2014]. Le taux annualisé de 36 % dans le groupe TMVRc de l'essai COAPT était très similaire et, de plus, était significativement moindre que le taux observé dans le groupe témoin (68 %).

Dans l'essai MITRA-FR, 49 % des patients qui ont reçu un TMVRc ont été hospitalisés en raison d'une insuffisance cardiaque pendant l'année suivant l'intervention, en comparaison avec 47 % chez les patients traités uniquement à l'aide de médicaments.

Afin de bien interpréter ces résultats concernant les réadmissions hospitalières, il est important de considérer le taux élevé de mortalité. Dans deux études observationnelles, le taux de mortalité à un an suivant le TMVRc était d'environ 25 % chez les patients ayant une IM primaire et de 22 % et 32 %, respectivement chez ceux atteints d'IM secondaire [Sorajja *et al.*, 2016; Glower *et al.*, 2014]. Dans les deux ECR sur l'IM secondaire, les taux de mortalité à 1 an étaient similaires chez les patients témoins (22,4 % dans l'étude MITRA-FR et 23,2 % dans l'essai COAPT) ainsi que chez les patients qui ont reçu un TMVRc (24,3 % dans l'essai MITRA-FR et 19 % dans l'ECR COAPT). En effet, l'ensemble des résultats des deux études donne un rapport de risques pour la mortalité à un an de 0,91 (IC à 95 % : 0,69 -1,20), non significatif ( $p = 0,50$ ) [Freemantle *et al.*, 2019]. La divergence pour la mortalité dans l'ECR COAPT s'est accentuée au cours de la deuxième année de suivi, au terme de laquelle les proportions de patients décédés ont respectivement atteint 29,1 % et 46,1 % chez les patients ayant reçu le TMVRc et chez ceux uniquement traités à l'aide de médicaments.

Pour ce qui est de l'innocuité, des observations issues de milliers de patients qui ont subi un TMVRc ont été recensées et cette revue de la littérature est en accord avec l'avis en vigueur des organismes régulateurs nord-américains indiquant que le recours au TMVRc s'avère généralement sécuritaire [Santé Canada, 2017; FDA, 2013]. Toutefois, la variabilité des rapports d'événements indésirables dans les études observationnelles ainsi qu'une comparaison des taux de complications dans les deux ECR<sup>15</sup> soulèvent l'importance d'avoir des opérateurs expérimentés. La complexité de la réalisation de l'intervention est indiquée par le fait que les experts québécois ont mentionné que, pour un nouvel opérateur ou un nouveau programme, la courbe d'apprentissage s'échelonnait certainement au-delà d'une année et qu'un représentant expert de l'industrie est présent lors de toutes les interventions.

---

<sup>15</sup> Praz et ses collaborateurs, Eur Heart J [en voie de publication].

Selon les experts consultés depuis la publication des deux ECR, le message clé pour le traitement de l'IM secondaire par TMVRc concerne la sélection rigoureuse des patients ayant une IM sévère et symptomatique malgré un traitement médical optimal et chez qui le VG n'a pas encore de grave dilatation. Une telle sélection des patients nécessiterait un dépistage minutieux avant et après la mise en œuvre d'un traitement médical optimal. Une équipe multidisciplinaire et expérimentée en insuffisance cardiaque serait primordiale pour reproduire les résultats de l'étude COAPT.

D'autre part, la sélection minutieuse des patients met en relief la capacité des programmes existants de maintenir des volumes procéduraux recommandés. Par exemple, dans l'ECR COAPT, le centre recruteur le plus important n'a trouvé que 45 patients durant la période de recrutement de 5 ans. En moyenne, les centres participants ont recruté moins de deux patients par année<sup>16</sup>, ce qui demeure bien en deçà des deux patients par mois recommandés par le fabricant [HAS, 2015]. À cet effet, en dépit du fait que les programmes existants au Québec aient traité des patients souffrant d'IM primaire ou d'IM secondaire, un seul des trois centres a atteint ce seuil minimal annuel de 24 patients ([tableau 18](#)).

Le domaine du traitement des atteintes de la valve mitrale est en pleine évolution et des ressources importantes sont consacrées à l'élaboration de nouveaux dispositifs percutanés et d'approches chirurgicales moins effractives. Ces études et leurs éventuels résultats mériteront un examen critique afin de guider leur introduction dans le système de soins québécois. À cette fin, les membres du comité consultatif ont évoqué la stratégie de limiter initialement le nombre d'établissements offrant une éventuelle intervention pour en faire des « centres incubateurs » de la technologie en mesure de fournir des données en contexte réel de soins.

Le défi inhérent à la formulation de recommandations consiste à pouvoir dégager un positionnement permettant aux patients d'entretenir un niveau sain d'espérance dans ce que peut accomplir pour eux une technologie, en évitant à la fois :

- un accès trop précoce et une utilisation trop importante d'une technologie évaluée de façon encore insatisfaisante et qui comporte un niveau excessif d'incertitude en matière d'efficacité, d'innocuité et d'impact économique;
- un retard dans la capacité des centres à intégrer une technologie porteuse de progrès et d'en faire bénéficier les patients.

---

<sup>16</sup> Usdin J-P. MITRA-FR et COAPT : un objectif identique mais des résultats opposés, pourquoi ? [site Web]. Medscape – 3 oct. 2018. Disponible à : <https://français.medscape.com/voirarticle/3604460>.

# CONSTATS, DÉLIBÉRATIONS ET RECOMMANDATIONS

## Constats

- L'IM sévère est une condition potentiellement grave qui peut affecter profondément la capacité fonctionnelle et la qualité de vie des patients. Elle requiert des hospitalisations fréquentes et peut entraîner le décès.
- Une proportion importante de patients ayant une IM sévère symptomatique se retrouve en impasse thérapeutique.
- Le TMVRc apparaît sécuritaire dans la mesure où les taux de mortalité et d'événements indésirables à court terme sont généralement faibles.
- Le niveau de preuve concernant l'efficacité du dispositif est encore faible pour le traitement de l'IM primaire ainsi que pour l'IM secondaire. Les résultats des deux ECR publiés récemment sont équivoques. Toutefois, au cours des prochaines années, des analyses comprenant des durées de suivi plus longues ainsi que d'autres ECR centrées sur le traitement de l'IM seront publiées.
- Actuellement, la seule indication approuvée par Santé Canada vise l'IM primaire. Toutefois, la population traitée au Québec en ce moment est majoritairement constituée de patients atteints d'IM secondaire.
- Les sociétés savantes et les juridictions qui se sont prononcées sur des modalités d'introduction du TMVRc s'accordent pour recommander que les programmes s'implantent au sein de centres d'excellence, qui disposent de toute l'expertise médicale et chirurgicale nécessaire à la prise en charge de patients aux prises avec des conditions valvulaires complexes et une insuffisance cardiaque avancée.
- Plusieurs organismes qui ont évalué le TMVRc ont exigé une évaluation en contexte réel de soins comme condition à l'utilisation ou au remboursement.
- La courbe d'apprentissage et le maintien des compétences reposent sur un débit minimal d'interventions qui doit être assuré. Toutefois, deux programmes sur les trois qui existent au Québec peinent à satisfaire au volume-seuil minimal recommandé par le fabricant, soit deux interventions par mois, malgré que la pratique actuelle au Québec fasse en sorte que les deux indications sont retenues, soit les patients aux prises avec une IM primaire ou une IM secondaire.
- Puisqu'un nombre élevé de dispositifs destinés au traitement percutané de la valve mitrale sont en cours de développement, il est plausible que nombre d'entre eux soient mis en marché et contribuent à la diversification des solutions disponibles dans un proche avenir.

## Résumé des délibérations avec le Comité d'excellence clinique

Les membres du comité d'excellence clinique reconnaissent unanimement un caractère prometteur au TMVRc chez une population de patients aux prises avec une IM sévère, primaire ou secondaire, symptomatiques malgré un traitement médical optimal et non candidats à une approche chirurgicale.

Certaines préoccupations ont été exprimées en ce qui concerne la divergence de résultats des deux essais randomisés, l'ECR MITRA-FR étant possiblement un aperçu d'un contexte réel de soins, mettant en lumière le risque qu'une sélection moins rigoureuse des patients puisse se traduire par des résultats sous optimaux, voire futiles. À l'inverse, la magnitude des résultats favorables obtenus dans l'essai COAPT illustre qu'au terme d'une approche minutieuse, il est possible de repérer le sous-groupe précis de patients susceptibles de bénéficier de la technologie. À cet effet, la reproduction de ces résultats positifs en milieu réel de soins s'impose comme condition préalable à la diffusion plus large de la technologie.

Les échanges ont porté notamment sur l'importance de concentrer ce type de technologies dans un minimum de centres qui disposent de toute l'expertise nécessaire, médicale et chirurgicale, afin d'assurer à la fois le volume de cas qui permettrait de développer et maintenir les compétences.

## Recommandations

Compte tenu d'une incertitude importante en ce qui concerne la valeur du TMVRc en contexte réel de soins, l'INESSS recommande que :

- L'utilisation du TMVRc soit limitée à un nombre restreint de centres désignés par le ministère :
  - qui disposent de toute l'expertise médicale et chirurgicale nécessaire à la prise en charge de l'insuffisance cardiaque avancée;
  - qui sont en mesure d'offrir toutes les options de traitement pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque avancée et qui disposent des plateaux techniques nécessaires;
  - qui ont un programme de traitement des maladies valvulaires cardiaques de haut volume;
  - qui sont les plus susceptibles d'atteindre un volume de TMVRc (deux par mois) nécessaire au développement et au maintien des compétences chez les patients bien sélectionnés.
- Le TMVRc puisse être offert aux patients atteints d'IM primaire :
  - qui ont des symptômes attribuables à une régurgitation mitrale chronique et sévère, malgré un traitement médical optimal selon les lignes directrices en vigueur et;
  - chez lesquels un remplacement ou une réparation de la valve mitrale par voie chirurgicale est contre-indiquée ou jugée à trop haut risque et;
  - qui présentent des conditions anatomiques favorables et;
  - qui sont susceptibles de voir leur qualité de vie s'améliorer et dont les comorbidités existantes n'entravent pas l'avantage que devrait procurer la correction de la régurgitation mitrale.
- Le TMVRc puisse être offert aux patients atteints d'IM secondaire :
  - ayant une persistance de symptômes malgré un traitement médical optimal (tel que défini dans le protocole de l'essai COAPT *Cardiovascular Outcomes*

*Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients With Functional Mitral Regurgitation* [Stone *et al.*, 2018]) et;

- qui répondent aux critères de sélection de l'essai COAPT [Stone *et al.*, 2018], notamment en ce qui a trait à l'aire de l'orifice régurgitant ( $> 30 \text{ mm}^2$ ) et de la dilatation du ventricule gauche (dimension télédiastolique  $\leq 70 \text{ mm}$ ).
- Les conditions suivantes devraient être remplies par les établissements qui offrent le TMVRc :
  - la sélection des patients devrait être effectuée par une équipe multidisciplinaire « *Heart Team* » qui comprend un expert en cardiologie interventionnelle, un chirurgien cardiaque, un échocardiographe et un cardiologue expert pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque avancée;
  - un processus de prise de décision éclairée devrait être implanté afin de soutenir les patients dans le choix thérapeutique tout en demeurant en accord avec leurs objectifs de soins et leur projet de vie.
- Les centres qui seront désignés pour un programme TMVRc devraient participer à une démarche évaluative avec l'obligation de colliger dans un registre provincial les données qui permettront d'apprécier la valeur de cette technologie en contexte réel de soins.

Les données colligées devraient minimalement inclure les mesures suivantes :

- le niveau de gravité de la régurgitation (pré et post intervention);
  - la qualité de vie (pré et à 1 an post intervention);
  - la capacité fonctionnelle (pré et à 1 an post intervention procédure);
  - les réadmissions hospitalières à 1 et 2 ans;
  - le statut vital à 1 et 2 ans.
- Le ministère devrait prévoir une façon standardisée de repérer les patients qui ont bénéficié du TMVRc dans les banques de données médico-administratives afin de faciliter le suivi des résultats cliniques à plus long terme.

## RÉFÉRENCES

- Allen LA, Stevenson LW, Grady KL, Goldstein NE, Matlock DD, Arnold RM, et al. Decision making in advanced heart failure: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125(15):1928-52.
- Ansari MT, Ahmadzai N, Coyle K, Coyle D, Moher D. Mitral valve clip for treatment of mitral regurgitation: An evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2015;15(12):1-104.
- Antiochos P, Muller O, Kirsch M, Agostini M, Qanadli S, Eeckhout E, et al. L'insuffisance mitrale : mise au point en 2016. *Rev Med Suisse* 2016;12(520):1042-8.
- Armeni P, Boscolo PR, Tarricone R, Capodanno D, Maggioni AP, Grasso C, et al. Real-world cost effectiveness of MitraClip combined with medical therapy versus medical therapy alone in patients with moderate or severe mitral regurgitation. *Int J Cardiol* 2016;209:153-60.
- Asgar AW, Horlick E, McKenzie K, Brass N, Cantor WJ, Chan A, et al. Structural heart disease intervention: The Canadian landscape. *Can J Cardiol* 2017a;33(9):1197-200.
- Asgar AW, Khairy P, Guertin MC, Cournoyer D, Ducharme A, Bonan R, et al. Clinical outcomes and economic impact of transcatheter mitral leaflet repair in heart failure patients. *J Med Econ* 2017b;20(1):82-90.
- Bail DH. (Meta)-analysis of safety and efficacy following edge-to-edge mitral valve repair using the MitraClip system. *J Interv Cardiol* 2015;28(1):69-75.
- 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(36):2739-91.
- Cameron HL, Bernard LM, Garmo VS, Hernandez JB, Asgar AW. A Canadian cost-effectiveness analysis of transcatheter mitral valve repair with the MitraClip system in high surgical risk patients with significant mitral regurgitation. *J Med Econ* 2014;17(8):599-615.
- Chiarito M, Pagnesi M, Martino EA, Pighi M, Scotti A, Biondi-Zoccai G, et al. Outcome after percutaneous edge-to-edge mitral repair for functional and degenerative mitral regurgitation: A systematic review and meta-analysis. *Heart* 2017;104(4):306-12.
- CorHealth Ontario. Ontario Mitral Valve Clip procedure: Patient eligibility criteria guidelines and facility quality criteria. Toronto, ON : CorHealth Ontario; 2017. Disponible à : <https://www.corhealthontario.ca/resources-for-healthcare-planners-&-providers/mish/Ontario-Mitral-Valve-Clip-Procedure-Patient-Eligibility-Criteria-Guideline.pdf>.
- Coutinho GF et Antunes MJ. Mitral valve repair for degenerative mitral valve disease: Surgical approach, patient selection and long-term outcomes. *Heart* 2017;103:1663-9.

- D'Ascenzo F, Moretti C, Marra WG, Montefusco A, Omede P, Taha S, et al. Meta-analysis of the usefulness of Mitraclip in patients with functional mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 2015;116(2):325-31.
- Doshi R, Shlofmitz E, Vadher A, Shah J, Meraj P. Impact of sex on short term in-hospital outcomes with transcatheter edge-to-edge mitral valve repair. *Cardiovasc Revasc Med* 2018;19(2):182-5.
- Eggebrecht H, Schelle S, Puls M, Plicht B, von Bardeleben RS, Butter C, et al. Risk and outcomes of complications during and after MitraClip implantation: Experience in 828 patients from the German TRANscatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015;86(4):728-35.
- Estevez-Loureiro R, Settergren M, Pighi M, Winter R, D'Allara G, Jacobsen P, et al. Effect of advanced chronic kidney disease in clinical and echocardiographic outcomes of patients treated with MitraClip system. *Int J Cardiol* 2015a;198:75-80.
- Estevez-Loureiro R, Settergren M, Winter R, Jacobsen P, Dall'Ara G, Sondergaard L, et al. Effect of gender on results of percutaneous edge-to-edge mitral valve repair with MitraClip system. *Am J Cardiol* 2015b;116(2):275-9.
- Etkind SN, Bristowe K, Bailey K, Selman LE, Murtagh FE. How does uncertainty shape patient experience in advanced illness? A secondary analysis of qualitative data. *Palliat Med* 2017;31(2):171-80.
- Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol* 2017;33(11):1342-433.
- Feldman T, Kar S, Elmariah S, Smart SC, Trento A, Siegel RJ, et al. Randomized comparison of percutaneous repair and surgery for mitral regurgitation 5-year results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(25):2844-54.
- Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2011;364(15):1395-406.
- Food and Drug Administration (FDA). PMA P100009: FDA Summary of Safety and Effectiveness Data. MitraClip® Clip Delivery System. Silver Spring, MD : FDA; 2013. Disponible à : [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf10/P100009B.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/P100009B.pdf).
- Freemantle N, Milojevic M, Lim S, Fremes S, Pagano D. 32nd EACTS Annual Meeting clinical trials update: ART, IMPAG, MITRA-FR and COAPT. *Eur J Cardiothorac Surg* 2019;55(2):186-90.
- Gafoor S, Sievert H, Maisano F, Baldus S, Schaefer U, Hausleiter J, et al. Gender in the ACCESS-EU registry: A prospective, multicentre, non-randomised post-market approval study of MitraClip® therapy in Europe. *EuroIntervention* 2016;12(2):e257-64.
- Giannini C, Fiorelli F, De Carlo M, Guarracino F, Faggioni M, Giordano P, et al. Comparison of percutaneous mitral valve repair versus conservative treatment in severe functional mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 2016;117(2):271-7.

- Gliklich RE, Dreyer NA, Leavy MB, réd. Registries for evaluating patient outcomes: A user's guide. 3rd edition. Rockville, MD : Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2014. Disponible à : <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/topics/registries-guide-3rd-edition/research>.
- Glower DD, Kar S, Trento A, Lim DS, Bajwa T, Quesada R, et al. Percutaneous mitral valve repair for mitral regurgitation in high-risk patients: Results of the EVEREST II study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(2):172-81.
- Gossl M, Farivar RS, Bae R, Sorajja P. Current status of catheter-based treatment of mitral valve regurgitation. *Current Cardiol Rep* 2017;19(5):38.
- Grover FL, Vemulapalli S, Carroll JD, Edwards FH, Mack MJ, Thourani VH, et al. 2016 Annual Report of The Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(10):1215-30.
- Guerin P, Bourguignon S, Jamet N, Marque S. MitraClip therapy in mitral regurgitation: A Markov model for the cost-effectiveness of a new therapeutic option. *J Med Econ* 2016;19(7):696-701.
- Guertin JR, Humphries B, Feeny D, Tarride J-É. Scores relatifs aux principaux problèmes de santé chroniques estimés à l'aide de l'instrument Health Utilities Index Mark 3 : normes pour la population canadienne selon l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes de 2013 et de 2014. *Rapports sur la santé* 2018;29(11):14-22.
- Haute Autorité de Santé (HAS). MITRACLIP NT, clip de réparation bord à bord. Avis de la CNEDiMTS. Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2017. Disponible à : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5220\\_MITRACLIP\\_NT\\_10\\_janvier\\_2017\\_5220\\_occulte.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5220_MITRACLIP_NT_10_janvier_2017_5220_occulte.pdf).
- Haute Autorité de Santé (HAS). Evaluation d'un clip de réparation mitrale bord à bord et de son acte d'implantation. Service d'évaluation des dispositifs. Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2015. Disponible à : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-04/rapport\\_devaluation\\_mitraclip.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-04/rapport_devaluation_mitraclip.pdf).
- Healthcare Improvement Scotland. What is the effectiveness, safety and cost-effectiveness of the MitraClip® transcatheter mitral valve repair system in patients with moderate to severe or severe mitral regurgitation who are at high surgical risk or are non-surgical candidates? Evidence note 58. Édimbourg, Écosse : Healthcare Improvement Scotland; 2016. Disponible à : [http://www.healthcareimprovementscotland.org/our\\_work/technologies\\_and\\_medicines/shtg - evidence notes/evidence\\_note\\_58.aspx](http://www.healthcareimprovementscotland.org/our_work/technologies_and_medicines/shtg - evidence notes/evidence_note_58.aspx).
- Hollenberg SM. Valvular heart disease in adults: Etiologies, classification, and diagnosis. *FP Essent* 2017;457:11-6.
- Holmes K, Gibbison B, Vohra HA. Mitral valve and mitral valve disease. *BJA Education* 2017;17(1):1-9.
- Iliadis C, Lee S, Kuhr K, Metze C, Matzik AS, Michels G, et al. Functional status and quality of life after transcatheter mitral valve repair: A prospective cohort study and systematic review. *Clin Res Cardiol* 2017;106(12):1005-17.

- Inderbitzin DT, Taramasso M, Nietlispach F, Maisano F. Percutaneous mitral valve repair with MitraClip: Patient and valve selection for optimal outcome. *Curr Cardiol Rep* 2016;18(12):129.
- Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003;24(13):1231-43.
- Kar S, Feldman TE, St. Goar F. Mitral valve repair using the MitraClip: From concept to reality. *Cardiac Interventions Today* 2008;(May/June):39-45.
- Katz WE, Conrad Smith AJ, Crock FW, Cavalcante JL. Echocardiographic evaluation and guidance for MitraClip procedure. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017;7(6):616-32.
- Kirkpatrick JN, Fields AV, Ferrari VA. Medical ethics and the art of cardiovascular medicine. *Lancet* 2010;376(9740):508-9.
- Maisano F, Alamanni F, Alfieri O, Bartorelli A, Bedogni F, Bovenzi FM, et al. Transcatheter treatment of chronic mitral regurgitation with the MitraClip system: An Italian consensus statement. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2014;15(3):173-88.
- Mendirichaga R, Singh V, Blumer V, Rivera M, Rodriguez AP, Cohen MG, et al. Transcatheter mitral valve repair with MitraClip for symptomatic functional mitral valve regurgitation. *Am J Cardiol* 2017;120(4):708-15.
- Migliore A, Corio M, Perrini MR, Rivoiro C, Jefferson T. Transcatheter implantable devices for mitral valve repair in adults with chronic mitral valve regurgitation: Rapid HTA report. Rome, Italie : Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (Agenas); 2015a. Disponible à : [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pagineAree\\_1202\\_listaFile\\_itemName\\_11\\_file.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_1202_listaFile_itemName_11_file.pdf).
- Migliore A, Corio M, Perrini MR, Rivoiro C, Jefferson T, Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (Agenas). Transcatheter implantable devices for mitral valve repair in adults with chronic mitral valve regurgitation. Pilot ID: SB-15. Rapid assessment of other technologies. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA); 2015b. Disponible à : [https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/Transcatheter-Implantable-Devices-for-mitral-valve-repair-in-adults-with-chronic-mitral-valve-regurgitation\\_Rapid-REA\\_Final\\_Sep-2015\\_0.pdf](https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/Transcatheter-Implantable-Devices-for-mitral-valve-repair-in-adults-with-chronic-mitral-valve-regurgitation_Rapid-REA_Final_Sep-2015_0.pdf).
- Mirabel M, Iung B, Baron G, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Vanoverschelde JL, et al. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J* 2007;28(11):1358-65.
- Munkholm-Larsen S, Wan B, Tian DH, Kearney K, Rahnavardi M, Dixen U, et al. A systematic review on the safety and efficacy of percutaneous edge-to-edge mitral valve repair with the MitraClip system for high surgical risk candidates. *Heart* 2014;100(6):473-8.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Percutaneous mitral valve leaflet repair for mitral regurgitation. Interventional procedures guidance [IPG309]. Manchester, Royaume-Uni : NICE; 2009. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg309>.

- Nickenig G, Estevez-Loureiro R, Franzen O, Tamburino C, Vanderheyden M, Luscher TF, et al. Percutaneous mitral valve edge-to-edge repair: In-hospital results and 1-year follow-up of 628 patients of the 2011-2012 Pilot European Sentinel Registry. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(9):875-84.
- Nikendei C, Schafer H, Weisbrod M, Huber J, Geis N, Katus HA, et al. The effects of mitral valve repair on memory performance, executive function, and psychological measures in patients with heart failure. *Psychosom Med* 2016;78(4):432-42.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017;135(25):e1159-95.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: Executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(22):2438-88.
- Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: A population-based study. *Lancet* 2006;368(9540):1005-11.
- Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Lung B, Bonnet G, Piriou N, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2018;379(24):2297-306.
- Okumura N, Jhund PS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, et al. Importance of clinical worsening of heart failure treated in the outpatient setting: Evidence from the Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial (PARADIGM-HF). *Circulation* 2016;133(23):2254-62.
- Ontario Health Technology Advisory Committee (OHTAC). Mitral valve clip for treatment of mitral regurgitation: OHTAC recommendation. Toronto, ON : OHTAC; 2015. Disponible à : <http://www.hqontario.ca/Portals/0/Documents/evidence/reports/recommendation-mitral-valve-clip-1505-en.pdf>.
- Philip F, Athappan G, Tuzcu EM, Svensson LG, Kapadia SR. MitraClip for severe symptomatic mitral regurgitation in patients at high surgical risk: A comprehensive systematic review. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;84(4):581-90.
- Rasekaba T, Lee AL, Naughton MT, Williams TJ, Holland AE. The six-minute walk test: A useful metric for the cardiopulmonary patient. *Intern Med J* 2009;39(8):495-501.
- Regueiro A, Granada JF, Dagenais F, Rodés-Cabau J. Transcatheter mitral valve replacement: Insights from early clinical experience and future challenges. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(17):2175-92.
- Santé Canada. Sommaire de décision réglementaire - MitraClip NT Clip Delivery System [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2017. Disponible à : <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/sommaire-decision-reglementaire-m%C3%A9dicaments-detail.php?lang=fr&linkID=RDS10132>.

- Sorajja P et Gossli M. Waiting to exhale: Transcatheter repair of mitral regurgitation and survival. *Circ Cardiovasc Interv* 2018;11(6):e006749.
- Sorajja P, Vemulapalli S, Feldman T, Mack M, Holmes DR Jr, Stebbins A, et al. Outcomes with transcatheter mitral valve repair in the United States: An STS/ACC TVT registry report. *J Am Coll Cardiol* 2017;70(19):2315-27.
- Sorajja P, Mack M, Vemulapalli S, Holmes DR Jr, Stebbins A, Kar S, et al. Initial experience with commercial transcatheter mitral valve repair in the United States. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(10):1129-40.
- Spertus J, Peterson E, Conard MW, Heidenreich PA, Krumholz HM, Jones P, et al. Monitoring clinical changes in patients with heart failure: A comparison of methods. *Am Heart J* 2005;150(4):707-15.
- Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2018;379(24):2307-18.
- Tay E, Muda N, Yap J, Muller DW, Santoso T, Walters DL, et al. The MitraClip Asia-Pacific registry: Differences in outcomes between functional and degenerative mitral regurgitation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016;87(7):E275-81.
- Testa L, Latib A, Montone RA, Bedogni F. Transcatheter mitral valve regurgitation treatment: State of the art and a glimpse to the future. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;152(2):319-27.
- Trippoli S, Messori A, Fadda V, Santarlaschi B, Banfi R. Pitfalls in appraising innovative medical devices when adequate information on effectiveness is not available: The case of MitraClip for mitral regurgitation (Response to "Surgery for degenerative mitral valve disease". *BMJ* 2010;341:c5339). *BMJ*; 2011. Disponible à : <https://www.bmj.com/rapid-response/2011/11/03/pitfalls-appraising-innovative-medical-devices-when-adequate-information-e>.
- Vakil K, Roukoz H, Sarraf M, Krishnan B, Reisman M, Levy WC, Adabag S. Safety and efficacy of the MitraClip system for severe mitral regurgitation: A systematic review. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;84(1):129-36.

*Institut national  
d'excellence en santé  
et en services sociaux*

Québec 

#### Siège social

2535, boulevard Laurier, 5<sup>e</sup> étage  
Québec (Québec) G1V 4M3  
418 643-1339

#### Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12<sup>e</sup> étage, bureau 1200  
Montréal (Québec) H3A 2S9  
514 873-2563

[inesss.qc.ca](http://inesss.qc.ca)

