

RESUME

TITRE	EVALUATION MULTICENTRIQUE RANDOMISEE DU SYSTEME DE REPARATION PERCUTANEE DE VALVE MITRALE MITRACLIP™ DANS LA PRISE EN CHARGE DES INSUFFISANCES MITRALES SECONDAIRES SEVERES
PROMOTEUR	Hospices Civils de Lyon BP 2251 3 quai des Célestins, 69229 LYON cedex 02
INVESTIGATEUR PRINCIPAL	Pr Jean-François OBADIA Hospices Civils de Lyon Hôpital Louis Pradel Service de chirurgie cardiaque 28 Avenue du Doyen Lépine 69677 Bron cedex Tél. : 04 72 35 72 47/ Fax : 04 72 35 73 83 E-mail : jean-francois.obadia@chu-lyon.fr
VERSION DU PROTOCOLE	2 du 15/05/2013
JUSTIFICATION / CONTEXTE	<p>L'insuffisance mitrale est la seconde pathologie valvulaire par la fréquence. Le traitement chirurgical est recommandé dans l'insuffisance mitrale organique sévère symptomatique. A l'inverse, les insuffisances mitrales d'origine secondaire (compiquant une cardiopathie ischémique ou une cardiomyopathie) posent un problème difficile car leur pronostic est mauvais avec le traitement médical et les résultats chirurgicaux sont décevants avec une morbi-mortalité majorée par les comorbidités souvent associées. En outre, l'évaluation du rapport bénéfice-risque de la chirurgie est limitée par les multiples facteurs de confusion. Ceci justifie l'évaluation de méthodes alternatives visant à corriger la fuite mitrale avec un risque moindre. Le système MITRACLIP™ a été principalement évalué dans l'étude randomisée EVEREST II contre la chirurgie classique. Cette étude a montré une meilleure sécurité de cette nouvelle approche. La morbidité à 30 jours) de la procédure a été faible 9,6% pour le bras Mitraclip (sans cas de décès rapporté) et de 57% dans le bras chirurgie conventionnelle. L'efficacité (taux d'IM résiduelle au maximum grade II) n'a pas été inférieure à la chirurgie.</p> <p>Dans l'insuffisance mitrale secondaire, plusieurs séries prospectives non comparatives de type registre ont montré la faisabilité du système MITRACLIP et rapporté à court et moyen terme une amélioration de la fuite mitrale chez la plupart des patients et une amélioration fonctionnelle et de la qualité de vie. Ces données, de faible niveau de preuve, sont insuffisantes à ce jour pour recommander en routine ce type d'intervention chez ces patients avec IM secondaire. Il est donc justifié de proposer une étude de haut niveau de preuve visant à évaluer l'apport de cette technique percutanée par rapport au traitement de référence actuel, à savoir le traitement médical conventionnel que ce soit sur un plan clinique, fonctionnel, sur les paramètres échocardiographiques, biologiques ou encore sur le plan de la qualité de vie.</p>
OBJECTIF PRINCIPAL	Il s'agit de mettre en évidence l'efficacité de la stratégie de réparation percutanée de la valve mitrale avec MITRACLIP™ par rapport à la stratégie conventionnelle chez des patients avec insuffisance mitrale secondaire en termes de réduction du pourcentage de décès toute cause ou d'hospitalisations non programmées pour insuffisance cardiaque à 12 mois après la randomisation.

OBJECTIFS SECONDAIRES	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluer et comparer les deux stratégies en termes de survie : <ul style="list-style-type: none"> - Globale à 30 jours, 6 mois, 12 mois et 24 mois - Spécifique d'origine cardio-vasculaire à 30 jours, 6 mois, 12 mois et 24 mois. • Evaluer et comparer les deux stratégies en termes de survie sans évènement cardio-vasculaire majeur à 30 jours, 6 mois, 12 mois et 24 mois. • Evaluer la tolérance de la procédure de réparation mitrale percutanée du système MITRACLIP™ par le recueil des évènements indésirables graves survenant à 30 jours, à 6 mois et 12 mois. • Evaluer et comparer le changement de qualité de vie entre les deux stratégies à 6 mois et 12 mois. • Evaluer et comparer les deux stratégies sur le plan de l'évaluation fonctionnelle à 12 mois. • Evaluer et comparer les deux stratégies sur un plan écho-cardiographique à 6 mois et à 12 mois. • Evaluer et comparer les deux stratégies en termes d'évolution des paramètres biologiques à 6 mois et 12 mois. • Réaliser une évaluation médico-économique comparant les deux stratégies sur la double dimension de l'efficacité et des coûts à 12 mois.
OBJECTIF ANCILLAIRE	Evaluer le devenir clinique à 6 mois et 12 mois des patients pré-inclus dans l'étude et finalement jugés inéligibles à la procédure MITRACLIP™ après avis du centre de relecture des échographies (CORELAB).
METHODOLOGIE / SCHEMA DE LA RECHERCHE	Etude multicentrique, comparative, randomisée, en ouvert.
POPULATION CIBLE	<p><u>Critères de pré inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance mitrale sévère de type secondaire (Carpentier Type III restrictif) • et caractérisée avant implantation par : <ul style="list-style-type: none"> ○ un volume de régurgitation supérieur à 30 mL/batt ○ une surface de l'orifice régurgitant supérieure à 20 mm² • Patients avec classe fonctionnelle NYHA de II à IV • Fraction d'éjection ventriculaire gauche comprise entre 15 et 40% • Patient ayant présenté au moins une hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans les 12 mois qui précèdent. • Patient bénéficiant d'un traitement médical optimisé • Patient jugé non éligible à un geste correcteur sur la valve par abord chirurgical à l'issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée dite « heart team » comprenant au moins un chirurgien cardio-thoracique, un cardiologue interventionnel, un cardiologue échocardiographe et un anesthésiste-réanimateur. <p><u>Critères de non inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient jugé éligible à un geste correcteur sur la valve par abord chirurgical à l'issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée dite « heart team » comprenant au moins un chirurgien cardio-thoracique, un cardiologue interventionnel, un cardiologue échocardiographe et un anesthésiste-réanimateur. • Insuffisance mitrale de type organique • Infarctus du myocarde ou pontage coronarien dans les 3 mois qui précèdent • Resynchronisation depuis moins de 3 mois • Autre chirurgie cardiaque programmée (incluant l'inscription en liste de

	<p>transplantation cardiaque)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angioplastie coronaire dans le mois qui précède • Antécédent de réparation valvulaire mitrale • Infection en cours nécessitant la prescription d'antibiotiques • Insuffisance rénale terminale (patient dialysé) • Insuffisance hépatique sévère (perturbation du métabolisme du foie associée à des troubles de la coagulation (facteur V < 50%)) • Accident vasculaire cérébral dans les 3 mois qui précèdent • Espérance de vie inférieure à un 1 an en raison de comorbidités • Hypertension artérielle non contrôlée (sujet hypertendu traité non diabétique : > 140/90 mmHg ; sujet hypertendu traité diabétique ou insuffisant rénal : > 130/90 mmHg ; sujet hypertendu traité de plus de 80 ans : PAS > 150 mmHg) • Allergie au nitinol • Participation en cours à une autre étude • Femme enceinte • Absence de couverture par un régime de sécurité sociale • Mineur ou majeur protégé par la loi <p><u>Critères d'inclusion</u> : Confirmation des critères de pré inclusion notamment écho-cardiographiques par le centre de lecture des échographies (hôpital Xavier Bichat)</p> <p><u>Critères d'exclusion</u> : Un ou plusieurs critères écho-cardiographique non validé par le par le centre de lecture des échographies (hôpital Xavier Bichat)</p>
<p>CRITERES DE SORTIE D'ETUDE</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Patient inclus dans une autre étude pouvant interférer avec l'évaluation du critère de jugement principal. • Non compliance à la réalisation des examens permettant de recueillir le critère de jugement principal.
<p>RAPPORT BENEFICES/RISQUES</p>	<p><u>Les bénéfices attendus liés à l'utilisation du système MITRACLIP™ sont :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • diminution du nombre de ré-hospitalisations non programmées pour décompensation cardiaque • amélioration des symptômes (classe fonctionnelle NYHA, test de marche de 6 minutes) • amélioration des principaux paramètres écho-cardiographiques : degré de fuite mitrale et fonction ventriculaire gauche <p><u>Les risques potentiels principaux liés à l'utilisation du système MITRACLIP™ sont :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • complications liées au geste de cathétérisme avec voie atriale trans-septale • complications hémorragiques et thrombo-emboliques • embolisation ou détachement partiel du clip <p>La balance bénéfices / risques pour un patient de participer à l'étude est acceptable.</p>
<p>MISE EN PLACE D'UN COMITE DE SURVEILLANCE OU JUSTIFICATION DE SON ABSENCE :</p>	<p>Un comité de surveillance indépendant sera mis en place pour contrôler la sécurité et l'innocuité du traitement de l'étude. Pour ce faire deux analyses intermédiaires de tolérance seront faites après inclusion de 96 patients et 192 patients (respectivement 1/3 et 2/3 des patients inclus) et l'analyse de sécurité portera sur la mortalité toute cause et la proportion d'événements indésirables graves à 30 jours suivant la randomisation entre les deux groupes. Etant donné qu'il est attendu un nombre d'événements indésirables plus important à la phase initiale dans le groupe traité une différence absolue > 8% entre les deux groupes sera nécessaire pour juger de la sécurité du</p>

	traitement de l'étude.
NOMBRE DE PATIENTS	288 au total soit 144 par bras, estimé sur la base d'une hypothèse de 50% d'évènements dans le bras contrôle, 33 % d'évènements dans le bras interventionnel, avec un risque alpha de 5% et une puissance de 80% et 10% de patients perdus de vue.
FAISABILITE	La population cible annuelle de patients étant d'au moins 1000 patients, et compte tenu du nombre de centres prévisionnels, la faisabilité d'inclusion est garantie sur une période maximale de 24 mois.
DUREE DE L'ETUDE	<ul style="list-style-type: none"> • Durée de la période d'inclusion : 24 mois • Durée de participation pour chaque patient : 24 mois • Durée totale de l'étude : 48 mois • Début des inclusions : 4^{ème} trimestre 2013
LIEU DE LA RECHERCHE	15 centres français
RETOMBES ATTENDUES	<p>Les dernières recommandations de l'ESC positionnent la réparation mitrale par système MITRACLIP™ comme une option envisageable chez les patients inopérables ou à haut risque chirurgical. Cependant, en l'absence d'étude prospective avec bras parallèles dans cette population, ces recommandations reposent sur un faible niveau de preuve (niveau C).</p> <p>Si les hypothèses formulées s'avéraient vérifiées, cette étude apporterait un haut niveau de preuve sur l'apport de cette technique percutanée par rapport au traitement de référence actuel dans la prise en charge des IM secondaires qui ont un pronostic spontané très péjoratif et pour lesquelles il n'y a à ce jour pas de traitement de référence satisfaisant.</p>