

**COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ**

AVIS DE LA CNEDiMTS

22 avril 2014

CONCLUSIONS

EDWARDS SAPIEN 3 modèle 9600 TFX avec cathéter de pose COMMANDER, bioprothèse valvulaire aortique implantée par voie artérielle transcutanée

Demandeur : EDWARDS LIFESCIENCES SAS (France)

Fabricant : EDWARDS LIFESCIENCES LLC (Etats-Unis)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 5)

Indications retenues :	<p>Patients avec sténose aortique sévère symptomatique contre-indiqués à la chirurgie. L'indication du remplacement valvulaire aortique doit être posée et la contre-indication à la chirurgie évaluée lors d'une réunion multidisciplinaire en prenant en compte les scores de risque opératoire (Euroscore logistique $\geq 20\%$ ou STS $\geq 10\%$) et les comorbidités. Cette réunion doit être assortie de la rédaction d'un compte rendu qui sera annexé au dossier médical du patient.</p> <p>Il est rappelé la nécessité du respect de toutes les contre-indications figurant au marquage CE des dispositifs.</p> <p>Le refus de la chirurgie de remplacement valvulaire aortique ne constitue pas une indication à la technique de remplacement valvulaire aortique par voie transartérielle ou transapicale.</p> <p>Les patients ayant une espérance de vie inférieure à 1 an compte tenu de facteurs extracardiaques (comorbidités) ne sont pas éligibles à la technique (non indication).</p>
Service Attendu (SA) :	<p>Suffisant, en raison de :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ l'intérêt thérapeutique des bioprothèses aortiques à implantation transartérielle pour le traitement des pathologies valvulaires aortiques, ▶ l'intérêt de santé publique attendu compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité des pathologies valvulaires aortiques.
Comparateur retenu :	Valve EDWARDS SAPIEN XT modèle 9300 TFX
Amélioration du SA :	ASA de niveau V
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'au 15 août 2015

Données analysées :	<p>Une étude observationnelle, prospective, non comparative, multicentrique, réalisée en ouvert est disponible. Elle avait pour objectif de décrire les données d'efficacité et de sécurité liées à la pose de la valve EDWARDS SAPIEN 3 chez 150 patients jusqu'à 5 ans de suivi. Les résultats fournis sont issus d'une analyse intermédiaire (135 patients suivis à 1 mois).</p> <p>Les résultats d'une analyse interne non publiée sur la comparaison indirecte de la valve EDWARDS SAPIEN 3 et EDWARDS SAPIEN XT sont également fournis (utilisation des scores de propension).</p>
---------------------	--

Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	<p>Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.</p>
Modalités de prescription et d'utilisation :	<p>Environnement technique : Les plateaux techniques de cardiologie interventionnelle et de chirurgie cardiaque doivent être regroupés sur le même site et dans le même bâtiment, au cas où une conversion en urgence serait nécessaire.</p> <p>La salle hybride doit avoir les caractéristiques techniques qui permettraient de réaliser indifféremment des actes de chirurgie cardiaque ou de cardiologie interventionnelle (ECMO en salle, qualité d'imagerie optimale, caractéristiques d'un site d'anesthésie, traitement de l'air conforme à celui d'un bloc opératoire, condition de température).</p> <p>Quelle que soit la voie d'abord, en cas d'intervention en salle de cathétérisme cardiaque, la salle doit être conditionnée comme un bloc opératoire de chirurgie cardio-vasculaire en termes d'asepsie et un site d'anesthésie conforme à celui d'un bloc doit être disponible.</p> <p>En cas d'intervention en bloc opératoire, la qualité de l'imagerie doit être la plus proche possible de celle d'une salle de cathétérisme cardiaque.</p> <p>En fonction de l'existence ou non de complications, les patients sont orientés en unité de surveillance continue, en unité de soins intensifs cardiologiques ou en réanimation.</p> <p>Composition des équipes : La sélection des patients éligibles à la procédure doit être réalisée lors d'une réunion multidisciplinaire impliquant un chirurgien cardiaque, un cardiologue interventionnel, un cardiologue clinicien et un anesthésiste-réanimateur. L'obtention de l'avis d'un gériatre est très fortement recommandée. Cette position se fonde sur les données de la littérature et sur l'avis des experts consultés.</p> <p>La composition de l'équipe durant l'intervention est relative à la voie d'abord :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ <u>Voie Transfémorale</u> Doivent être présents en salle d'intervention un anesthésiste-réanimateur formé à la chirurgie cardiaque, un infirmier anesthésiste et deux opérateurs qualifiés dont au moins un cardiologue interventionnel et en plus doivent être disponibles un cardiologue échographiste et un chirurgien cardio-vasculaire et thoracique ou un chirurgien vasculaire. ▶ <u>Voie Transapicale</u>

Doivent être présents en salle d'intervention un anesthésiste-réanimateur formé à la chirurgie cardiaque, un infirmier anesthésiste et deux opérateurs qualifiés dont au moins un chirurgien cardio-vasculaire et thoracique et en plus doivent être disponibles un cardiologue échographiste et un cardiologue interventionnel.

▶ Voie Sous-clavière

Doivent être présents en salle d'intervention un anesthésiste-réanimateur formé à la chirurgie cardiaque, un infirmier anesthésiste et deux opérateurs qualifiés dont au moins un chirurgien cardio-vasculaire et thoracique ou un chirurgien vasculaire et en plus doivent être disponibles un cardiologue échographiste et un cardiologue interventionnel.

▶ Voie Aortique directe

L'acte concernant la pose d'une bioprothèse valvulaire par voie aortique directe nécessite une mini-sternotomie. Cet acte n'est pas référencé à la CCAM et en l'état actuel des connaissances, cette voie d'abord ne peut être recommandée.

Bilan préopératoire :

Il est nécessaire de documenter correctement les items suivants (les examens à réaliser pour évaluer tous ces critères étant à adapter au cas par cas et devant respecter les recommandations en vigueur) :

- ▶ Taille de l'anneau et sa géométrie ;
- ▶ Nombre de cuspidés aortiques et leur symétrie ;
- ▶ Géométrie sous-aortique ;
- ▶ Géométrie de la racine aortique (hauteur des ostia coronaires, profondeur des sinus de Valsalva) ;
- ▶ Aorte ascendante : diamètre, calcifications, athérosclérose, débris aortiques, axes (si possible) ;
- ▶ Anatomie vasculaire : diamètres, tortuosités, thrombus, calcifications, athérosclérose, repères ;
- ▶ Anatomie coronaire ;
- ▶ Fonction myocardique et valvulaire avec si besoin évaluation de la réserve contractile.

Ces évaluations s'accompagnent de la consultation spécialisée d'anesthésie au minimum 48 heures avant le geste (sauf urgence) et des examens classiques nécessaires au bilan préopératoire d'un remplacement valvulaire aortique chirurgical avec un bilan biologique et bactériologique.

Une attention particulière doit être portée sur la prévention de toute insuffisance rénale post-procédurale. Le patient doit bénéficier d'une préparation adaptée en séparant dans le temps la procédure des examens pré-opératoires nécessitant l'utilisation de produits de contraste iodés.

Formation requise :

Tout opérateur d'un centre actuellement habilité ou amené à l'être doit :

- ▶ Appartenir à un centre pratiquant plus de 200 remplacements valvulaires aortiques par an ;
- ▶ Avoir l'expérience de la valvuloplastie par ballonnet ou une expérience des techniques de mise en place des endoprothèses aortiques thoraciques couvertes ou des ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) percutanées ;
- ▶ Avoir l'expérience du franchissement du rétrécissement aortique serré ;
- ▶ Avoir acquis, dans le cadre d'une formation initiale spécifique aux dispositifs implantés dans le centre ou dans un centre habilité, la

	<p>connaissance nécessaire à cette activité et la maintenir ;</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Avoir une formation pratique par compagnonnage à la technique effectuée. <p>Volume d'activité : Au minimum, réalisation de 2 actes d'implantation de bioprothèses valvulaires aortiques par voie transartérielle ou par voie transapicale par mois.</p> <p>Modalités de suivi du patient : Les patients doivent être suivis à 1 mois, 6 mois, 1 an puis une fois par an avec la réalisation d'un bilan biologique et d'une échocardiographie. Les suivis à 1 mois et 1 an doivent être réalisés dans le centre implanteur avec une évaluation cardiaque et gériatrique.</p>
Conditions du renouvellement :	<p>Le renouvellement d'inscription sera conditionné à :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ la transmission des résultats intermédiaires du registre FRANCE 2 ; ▶ la transmission des résultats de la cohorte S3 de l'étude PARTNER II.
Population cible :	De l'ordre de 5 000 patients par an en France.

Avis 1 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

	Système de 23 mm S3FTF123	Système de 26 mm S3FTF126	Système de 29 mm S3FTF129
Valve EDWARDS SAPIEN 3	9600 TFX (23 mm)	9600 TFX (26 mm)	9600 TFX (29 mm)
Système de mise en place Commander	9610TF23	9610TF26	9610TF29
Gaine d'introduction eSheath	9610ES14 (14 Fr)		9610ES16 (16 Fr)
Cathéter à ballonnet transfémoral Edwards	9350BC20	9350BC23	9350BC25
Sertisseur	9600CR		
Dispositif de gonflage	96402 (2 unités)		96406 (2 unités)

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire

La valve est conditionnée dans un flacon en plastique scellé. Ce flacon est contenu dans un boîtier en polystyrène expansé ayant un indicateur de température.

Le système de mise en place et les accessoires sont fournis dans des pochettes et le dispositif de gonflage dans un plateau pelliculé thermoformé.

Stérile

La stérilisation de la valve prothétique est réalisée avec une solution de glutaraldéhyde. Les ancillaires sont stérilisés à l'oxyde d'éthylène.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

Les indications revendiquées sont conformes aux recommandations de la HAS dans son avis du 26 octobre 2011.

Patients avec sténose aortique sévère symptomatique contre-indiqués à la chirurgie. L'indication du remplacement valvulaire aortique doit être posée et la contre-indication à la chirurgie évaluée lors d'une réunion multidisciplinaire en prenant en compte les scores de risque opératoire (EuroScore logistique \geq 20% ou STS \geq 10%) et les comorbidités. Cette

réunion doit être assortie de la rédaction d'un compte rendu qui sera annexé au dossier médical du patient.

Il est rappelé la nécessité du respect de toutes les contre-indications figurant au marquage CE des dispositifs.

Le refus de la chirurgie de remplacement valvulaire aortique ne constitue pas une indication à la technique de remplacement valvulaire aortique par voie transartérielle ou transapicale.

Les patients ayant une espérance de vie inférieure à 1 an compte tenu de facteurs extracardiaques (comorbidités) ne sont pas éligibles à la technique (non indication).

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

Valve EDWARDS SAPIEN XT et tout autre dispositif disponible sur le marché.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR de la valve EDWARDS SAPIEN 3 associée au cathéter de pose COMMANDER.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

03.2. DESCRIPTION

La bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 se compose d'un stent radio-opaque en alliage chrome-cobalt, d'une valve à 3 feuillets en péricarde bovin et d'un manchon en tissu de polyéthylène téréphtalate. La valve est traitée pour empêcher la formation de calcification et est stérilisée dans une solution de glutaraldéhyde. Cette valve dispose d'une jupe externe sur la partie inférieure du stent destinée à réduire les fuites paravalvulaires. La bioprothèse est implantée par voie rétrograde transfémorale après dilatation au ballonnet sans retrait de la valve native. Cette bioprothèse est disponible en 3 diamètres : 23 mm, 26 mm et 29 mm.

Les modifications techniques apportées depuis la génération EDWARDS SAPIEN XT sont les suivantes :

- ▶ modification de la plate-forme en termes de forme de maille (ajout de rangées de mailles pour la fixation de la jupe externe) et d'épaisseur du stent ;
- ▶ modification du dessin des feuillets pour adapter leur fixation au nouveau dessin du stent ;
- ▶ réduction des diamètres des systèmes d'insertion (réduction de 16-19 Fr pour l'ancienne génération à 14-16 Fr pour la nouvelle génération) ;
- ▶ ajout de marqueurs radio-opaques ;
- ▶ ajout d'une jupe externe en polyéthylène téréphtalate sur la partie inférieure du stent.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Les bioprothèses aortiques implantées par voie transartérielle ne nécessitent pas de chirurgie avec sternotomie. Elles sont conçues pour être implantées sans geste chirurgical, par insertion par l'artère fémorale puis avancée par l'aorte et la crosse aortique (voie rétrograde) pour placement au niveau de la valve aortique sténosée.

L'objectif est le remplacement de la valve native avec rétrécissement serré, chez des patients pour lesquels la pose d'une valve aortique par voie chirurgicale conventionnelle est à très haut risque ou ne peut être envisagée.

03.4. ACTE ASSOCIE

L'acte concernant la pose d'une bioprothèse valvulaire par voie transartérielle est référencé à la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) sous le nom « Pose d'une bioprothèse de la valve aortique, par voie artérielle transcutanée » (code DBLF001).

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. DONNEES SPECIFIQUES

Une étude observationnelle, prospective et multicentrique portant sur la valve EDWARDS SAPIEN 3 est fournie. Cette étude, non publiée, a permis l'obtention du marquage CE. Cette étude prévoyait l'inclusion de 150 patients :

- ▶ les 50 premiers patients à haut risque chirurgical objectivé par un score STS ≥ 8 ou un EuroScore logistique ≥ 15 ;
- ▶ les 100 patients suivants à risque « intermédiaire » objectivé par un score STS ≥ 4 ou un EuroScore logistique ≥ 10 .

En fonction des caractéristiques des patients, plusieurs voies d'abord pouvaient être envisagées : la voie transfémorale, la voie transapicale et la voie aortique directe. Le suivi prévisionnel des patients était une visite à la sortie de l'hospitalisation, à 30 jours suivant l'intervention, 1 an puis une fois par an jusqu'à 5 ans. Le critère de jugement principal était le taux de mortalité toutes causes confondues à 30 jours de suivi. Le rapport d'étude disponible est un rapport d'étude intermédiaire portant sur 135 patients. L'étude inclut des patients de risque chirurgical intermédiaire à élevé alors que le fabricant revendique l'inscription pour des patients contre-indiqués à la chirurgie (avec évaluation des comorbidités et des scores de risque : EuroScore logistique $\geq 20\%$ ou STS $\geq 10\%$). Les critères d'inclusion de l'étude n'étant pas superposables aux indications revendiquées, les résultats liés aux critères cliniques ne sont pas interprétables au regard des indications revendiquées. Seuls les résultats liés aux performances du dispositif et à la fonctionnalité de la valve à 1 mois de suivi sont décrits pour les patients ayant bénéficié de la pose d'une valve par voie transfémorale (n=81) :

	Fuites paravalvulaires	Régurgitation aortique totale
Aucune	20/64 (31,3%)	17/65 (26,2%)
Trace	29/64 (45,3%)	33/65 (50,8%)
Faible	11/64 (17,2%)	11/65 (16,9%)
Faible / modérée	2/64 (3,1%)	2/65 (3,1%)
Modérée	1/64 (1,6%)	1/65 (1,5%)
Modérée / sévère	1/64 (1,6%)	1/65 (1,5%)
Sévère	0/64 (0%)	0/65 (0%)

	Visite à l'inclusion	30 jours	p
Surface valvulaire aortique effective indexée (cm ² /m ²)	0,40 ± 0,10 n=60	0,8 ± 0,26 n=47	<0,0001
Gradient aortique moyen (mmHg)	46,4 ± 14,69 n=65	11,0 ± 4,23 n=67	<0,0001
Pic de gradient (mmHg)	80,5 ± 23,31 n=65	22,2 ± 7,79 n=67	<0,0001

Au total, il s'agit d'une analyse intermédiaire d'une étude observationnelle à court terme, non contrôlée, ne portant pas sur tous les patients implantés et visant à observer des patients à moindre risque que les indications revendiquées.

Enfin, le fabricant propose une comparaison des résultats cliniques de cette étude avec ceux obtenus avec la valve EDWARDS SAPIEN XT (issus d'une cohorte de patients implantés dans le cadre de l'étude PARTNER II, résultats non publiés) en utilisant la méthode des scores de propension. Au total, 15 variables (caractéristiques des patients à l'inclusion¹) ont été prises en compte pour pouvoir appairer 128 patients (64 paires). L'objectif était de comparer les taux de complications observés avec les deux types de valves et plus particulièrement le taux de fuites paravalvulaires modérées à sévères. Les complications ont été évaluées selon les mêmes définitions standardisées (VARC 2) dans les deux études. Seuls les patients ayant eu un abord transfémoral ont été inclus.

Les résultats obtenus sur chacune des cohortes sont issus d'études dont les critères d'inclusion ne sont pas superposables aux indications revendiquées. Les résultats concernant les fuites paravalvulaires qui sont l'objet du progrès technique revendiqué sont manquantes pour respectivement 12/64 données (19%) dans le groupe EDWARDS SAPIEN 3 et 15/64 données (23%) dans le groupe EDWARDS SAPIEN XT.

Au total, cette comparaison post hoc faisant appel aux scores de propension est de faible valeur méthodologique. Il s'agit de la prise en compte de deux études observationnelles indépendantes et non contemporaines, l'analyse porte sur un effectif restreint et la comparabilité des groupes n'est pas garantie pour les variables non prises en compte dans l'appariement (parmi lesquelles peuvent être cités l'âge, le score STS, un antécédent de valvuloplastie, un thorax hostile, une insuffisance cardiaque, les données échocardiographiques...). De plus, malgré l'utilisation de définitions standardisées pour l'observation des complications, il existe un biais de mesure. Elle permet de générer des hypothèses mais pas de conclure.

¹ sexe, statut NYHA, hypertension pulmonaire, classification fonctionnelle de l'angor d'effort de la société canadienne de cardiologie, dyslipidémie, stimulateur cardiaque pré-existant, présence de pontages coronaires, insuffisance rénale, antécédent d'infarctus du myocarde, Euroscore logistique, maladie vasculaire périphérique, surface corporelle, antécédent d'accident neurologique, fibrillation auriculaire, syncope

La Commission note l'existence de la cohorte S3 de l'étude PARTNER II portant sur 500 patients. Ce volet de l'étude vise à comparer la réduction du taux de fuites paravalvulaires à 1 mois de suivi avec la valve EDWARDS SAPIEN 3 par rapport à un comparateur historique (valve de première génération SAPIEN THV). Les résultats inhérents au critère de jugement principal devraient être disponibles pour le troisième trimestre 2014.

04.1.1.2. ÉVÈNEMENTS INDESIRABLES

Les données de matériovigilance rapportées correspondent aux complications observées dans l'étude ayant permis l'obtention du marquage CE. Au total, 234 évènements indésirables graves ont été recensés pour un total de 151 patients implantés (toutes voies d'abord confondues) :

Saignements	40/234 (17,1%)
Troubles de la conduction	26/234 (11,1%)
Complications vasculaires	15/234 (6,4%)
Insuffisance rénale aiguë	12/234 (5,1%)
Fibrillation auriculaire	7/234 (3%)
Insuffisance cardiaque congestive	8/234 (3,4%)
Accident vasculaire cérébral	4/234 (1,7%)
Infarctus du myocarde	2/234 (0,9%)
Tamponnade	1/234 (0,4%)
Endocardite	1/234 (0,4%)
Évènement thromboembolique autre qu'un accident vasculaire cérébral	1/234 (0,4%)
Autres	117/234 (50%)

Concernant l'imputabilité, les résultats suivants sont rapportés :

	A la procédure	Au dispositif
Manquant	2/234 (0,9%)	2/234 (0,9%)
Non lié	76/234 (32,5%)	208/234 (88,9%)
Peu probable	18/234 (7,7%)	6/234 (2,6%)
Probable	89/234 (38%)	13/234 (5,6%)
Certain	49/234 (20,9%)	5/234 (2,1%)

Un total de 23 décès a été recensé dont 12 étant liés à un évènement indésirable grave.

04.1.1.3. DONNEES MANQUANTES

Aucune donnée de bonne qualité méthodologique ne permet de comparer les performances de la valve EDWARDS SAPIEN 3 aux valves de précédentes générations. Des données sont attendues pour évaluer la morbi-mortalité associée à l'implantation de la valve EDWARDS SAPIEN 3 à court, moyen et long terme dans les indications revendiquées.

La Commission considère que la valve EDWARDS SAPIEN 3 est une évolution technique de la valve de précédente génération EDWARDS SAPIEN XT. Les données fournies ne permettent pas de conclure sur l'intérêt spécifique de l'introduction de la jupe externe en polyéthylène téréphtalate sur la partie inférieure du stent en termes de réduction des fuites paravalvulaires. En effet, les critères d'inclusion de l'étude fournie prévoyait le recrutement de patients à moindre risque opératoire que les indications revendiquées avec en conséquence un moindre risque de fuite paravalvulaire.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Lorsque le remplacement de la valve aortique est jugé indispensable, celui-ci est effectué par implantation chirurgicale avec sternotomie, d'une prothèse valvulaire mécanique ou d'une bioprothèse.

Les prothèses mécaniques sont très résistantes mais nécessitent un traitement anticoagulant à vie. Les bioprothèses valvulaires sont bien tolérées et ne favorisent pas la formation de thrombus mais leur longévité est inférieure à celle des prothèses mécaniques^{2,3}.

Les bioprothèses sont implantées préférentiellement chez les sujets de plus de 65 ans et ceux chez qui un traitement anticoagulant est contre-indiqué².

Lorsqu'une intervention chirurgicale conventionnelle ne peut être envisagée à cause d'un risque opératoire trop élevé, il n'existe pas d'alternative ; seul le traitement médical est maintenu.

L'implantation d'une bioprothèse par voie transartérielle ou transapicale peut permettre un remplacement valvulaire chez des patients pour lesquels la chirurgie est récusée.

La Commission estime que la valve EDWARDS SAPIEN 3 partage avec les autres valves implantées par voie transartérielle la même place dans la prise en charge de la sténose aortique sévère symptomatique chez des patients ayant une contre-indication à la chirurgie.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données disponibles, la Commission a considéré que l'intérêt thérapeutique de la valve aortique EDWARDS SAPIEN 3 est établi.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Les patients atteints de sténose aortique peuvent rester asymptomatiques pendant une longue période. L'évolution de la pathologie est variable en fonction des individus : âge, lésions associées, fonction ventriculaire gauche, comorbidités... À l'apparition des symptômes fonctionnels, le pronostic devient sévère à court ou moyen terme. La survie moyenne est comprise entre 2 et 5 ans⁴ après apparition de l'angor et des signes d'insuffisance ventriculaire gauche et 31,8% des patients ayant une valvulopathie sévère symptomatique sont récusés à la chirurgie de remplacement valvulaire en raison notamment

² Recommandations de la Société française de cardiologie concernant la prise en charge des valvuloplasties acquises et des dysfonctions de prothèse valvulaire. Arch Mal Coeur Vaisseaux 2005, 98 ; suppl : 5-61

³ Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task force on practice guidelines. JACC. 2006 ; 48 : 598-675

⁴ Société Française de Cardiologie. Recommandations de la Société française de cardiologie concernant la prise en charge des valvulopathies acquises et des dysfonctions de prothèse valvulaire. Arch Mal Coeur Vaiss 2005;98(2 suppl):5-61

des nombreuses comorbidités associées⁵. Le taux de décès à 1 an des patients contre-indiqués à la chirurgie conventionnelle pris en charge médicalement est de 49,7%⁶.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Le profil étiologique de la sténose valvulaire aortique s'est modifié au cours des dernières années. Les atteintes dégénératives sont actuellement les plus fréquentes alors que l'origine rhumatismale est en déclin. Le diagnostic de cette pathologie a souvent lieu au cours de la sixième décennie. Les études épidémiologiques estiment la prévalence du rétrécissement aortique chez le sujet âgé de plus de 75 ans à 5% et à 3% pour un rétrécissement aortique serré. La moitié de ces patients sont asymptomatiques⁴.

Une enquête épidémiologique plus récente réalisée sur la population américaine met en évidence une augmentation de la prévalence de la sténose aortique avec l'âge avec des taux compris entre 1,3 et 1,4% pour la classe d'âge 64-74 ans et des taux compris entre 2,8 et 4,6% pour les patients de plus de 75 ans⁷.

04.2.3. IMPACT

Les données cliniques actuellement disponibles concernent les patients ayant une sténose aortique dégénérative symptomatique contre-indiqués à la chirurgie conventionnelle ou à haut risque chirurgical (Euroscore logistique ≥ 20 et/ou score STS ≥ 10).

L'implantation d'une valve par voie transartérielle ou transapicale est effectuée sans circulation extracorporelle et peut être réalisée sous anesthésie locale pour la voie d'abord rétrograde transfémorale.

Une étude contrôlée randomisée⁶ montre que la prise en charge des patients contre-indiqués à la chirurgie est améliorée avec l'implantation d'une valve aortique par voie transartérielle par rapport au traitement médical standard avec un net gain de survie à 1 an. Cette même étude montre cependant un taux d'accident vasculaire cérébral et un taux de complications vasculaires significatif après l'implantation de ce type de valve.

Concernant les patients à haut risque chirurgical⁸, une seconde étude contrôlée randomisée ne met pas en évidence de gain de survie à 1 an suite à l'implantation de valve aortique par voie rétrograde transfémorale ou transapicale par rapport à la chirurgie conventionnelle. En outre, chaque alternative présente ses risques et ses complications avec des saignements pour le remplacement valvulaire aortique chirurgical et des accidents vasculaires cérébraux puis des complications vasculaires pour le remplacement valvulaire aortique transcutané.

⁵ Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf 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.

⁶ Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, *et al.* Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363(17):1597-607.

⁷ 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.

⁸ Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, *et al.* Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364(23):2187-98.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

En conséquence, en l'état actuel des connaissances les valves aortiques implantées par voie transartérielle ou transapicale ont un intérêt de santé publique pour les patients contre-indiqués à la chirurgie conventionnelle de remplacement valvulaire aortique compte tenu de l'absence d'alternative thérapeutique.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est suffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes :

Patients avec sténose aortique sévère symptomatique contre-indiqués à la chirurgie. L'indication du remplacement valvulaire aortique doit être posée et la contre-indication à la chirurgie évaluée lors d'une réunion multidisciplinaire en prenant en compte les scores de risque opératoire (Euroscore logistique $\geq 20\%$ ou STS $\geq 10\%$) et les comorbidités. Cette réunion doit être assortie de la rédaction d'un compte rendu qui sera annexé au dossier médical du patient.

Il est rappelé la nécessité du respect de toutes les contre-indications figurant au marquage CE des dispositifs.

Le refus de la chirurgie de remplacement valvulaire aortique ne constitue pas une indication à la technique de remplacement valvulaire aortique par voie transartérielle ou transapicale.

Les patients ayant une espérance de vie inférieure à 1 an compte tenu de facteurs extracardiaques (comorbidités) ne sont pas éligibles à la technique (non indication).

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Environnement technique :

Les plateaux techniques de cardiologie interventionnelle et de chirurgie cardiaque doivent être regroupés sur le même site et dans le même bâtiment, au cas où une conversion en urgence serait nécessaire.

La salle hybride doit avoir les caractéristiques techniques qui permettraient de réaliser indifféremment des actes de chirurgie cardiaque ou de cardiologie interventionnelle (ECMO en salle, qualité d'imagerie optimale, caractéristiques d'un site d'anesthésie, traitement de l'air conforme à celui d'un bloc opératoire, condition de température).

Quelle que soit la voie d'abord, en cas d'intervention en salle de cathétérisme cardiaque, la salle doit être conditionnée comme un bloc opératoire de chirurgie cardio-vasculaire en termes d'asepsie et un site d'anesthésie conforme à celui d'un bloc doit être disponible.

En cas d'intervention en bloc opératoire, la qualité de l'imagerie doit être la plus proche possible de celle d'une salle de cathétérisme cardiaque.

En fonction de l'existence ou non de complications, les patients sont orientés en unité de surveillance continue, en unité de soins intensifs cardiologiques ou en réanimation.

Composition des équipes :

La sélection des patients éligibles à la procédure doit être réalisée lors d'une réunion multidisciplinaire impliquant un chirurgien cardiaque, un cardiologue interventionnel, un cardiologue clinicien et un anesthésiste-réanimateur. L'obtention de l'avis d'un gériatre est très fortement recommandée. Cette position se fonde sur les données de la littérature et sur l'avis des experts consultés.

La composition de l'équipe durant l'intervention est relative à la voie d'abord :

▶ Voie Transfémorale

Doivent être présents en salle d'intervention un anesthésiste-réanimateur formé à la chirurgie cardiaque, un infirmier anesthésiste et deux opérateurs qualifiés dont au moins un cardiologue interventionnel et en plus doivent être disponibles un cardiologue échographiste et un chirurgien cardio-vasculaire et thoracique ou un chirurgien vasculaire.

▶ Voie Transapicale

Doivent être présents en salle d'intervention un anesthésiste-réanimateur formé à la chirurgie cardiaque, un infirmier anesthésiste et deux opérateurs qualifiés dont au moins un chirurgien cardio-vasculaire et thoracique et en plus doivent être disponibles un cardiologue échographiste et un cardiologue interventionnel.

▶ Voie Sous-clavière

Doivent être présents en salle d'intervention un anesthésiste-réanimateur formé à la chirurgie cardiaque, un infirmier anesthésiste et deux opérateurs qualifiés dont au moins un chirurgien cardio-vasculaire et thoracique ou un chirurgien vasculaire et en plus doivent être disponibles un cardiologue échographiste et un cardiologue interventionnel.

Formation requise :

Tout opérateur d'un centre actuellement habilité ou amené à l'être doit :

- ▶ appartenir à un centre pratiquant plus de 200 remplacements valvulaires aortiques par an ;
- ▶ avoir l'expérience de la valvuloplastie par ballonnet ou une expérience des techniques de mise en place des endoprothèses aortiques thoraciques couvertes ou des ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) percutanées ;
- ▶ avoir l'expérience du franchissement du rétrécissement aortique serré ;
- ▶ avoir acquis, dans le cadre d'une formation initiale spécifique aux dispositifs implantés dans le centre ou dans un centre habilité, la connaissance nécessaire à cette activité et la maintenir ;
- ▶ avoir une formation pratique par compagnonnage à la technique effectuée.

Volume d'activité :

Au minimum, réalisation de 2 actes d'implantation de bioprothèses valvulaires aortiques par voie transartérielle ou par voie transapicale par mois.

Modalités de suivi du patient :

Les patients doivent être suivis à 1 mois, 6 mois, 1 an puis une fois par an avec la réalisation d'un bilan biologique et d'une échocardiographie. Les suivis à 1 mois et 1 an doivent être réalisés dans le centre planteur avec une évaluation cardiaque et gériatrique.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARETEUR RETENU

La valve aortique EDWARDS SAPIEN 3 est une évolution de la gamme EDWARDS SAPIEN XT, qui est par conséquent le comparateur choisi par la CNEDiMTS.

Compareteur : valve aortique de génération précédente EDWARDS SAPIEN XT modèle 9300 TFX.

06.2. NIVEAU D'ASA

Les éléments de preuve fournis comportent des limites méthodologiques et ne permettent pas de conclure sur le bénéfice clinique de la valve EDWARDS SAPIEN 3 en termes de diminution des fuites paravalvulaires par rapport aux dispositifs existants. En effet, les critères d'inclusion de l'étude fournie prévoyaient le recrutement de patients à moindre risque opératoire que les indications revendiquées avec en conséquence un moindre risque de fuite paravalvulaire.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport à la valve aortique de génération précédente EDWARDS SAPIEN XT modèle 9300 TFX.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Le renouvellement d'inscription sera conditionné à la transmission des données demandées pour la valve EDWARDS SAPIEN XT modèle 9300 TFX ainsi que des éléments spécifiques à la valve EDWARDS SAPIEN 3 :

- ▶ la transmission des résultats intermédiaires du registre FRANCE 2 ;
- ▶ la transmission des résultats de la cohorte S3 de l'étude PARTNER II.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

Jusqu'à la date de fin de prise en charge de la valve EDWARDS SAPIEN XT modèle 9300 TFX (15 août 2015.)

08 POPULATION CIBLE

Selon le bilan démographique 2010 publié par l'INSEE en janvier 2011, la population âgée de plus de 75 ans en France est estimée à 5 671 900 personnes⁹.

⁹ Pla A, Beaumel C. Bilan démographique 2010. La population française atteint 65 millions d'habitants. Insee Première 2011;(1332).

D'après les recommandations de la SFC sur la prise en charge des valvulopathies, les données épidémiologiques évaluent la prévalence du rétrécissement aortique chez le sujet âgé de plus de 75 ans à 5% et à 3% pour un rétrécissement aortique serré, dont la moitié des patients est symptomatique. Ces données sont confirmées par l'ESC⁵, où 47,1% des patients ayant une sténose aortique sont symptomatiques (classe III ou IV selon la classification NYHA). Cette même étude montre que 31,8% des patients ayant une valvulopathie sévère symptomatique sont récusés à la chirurgie de remplacement valvulaire en raison notamment des nombreuses comorbidités associées. Rapporté à la population française, le nombre de patients âgés de plus de 75 ans ayant une sténose aortique sévère inopérable s'élèverait à 25 500 patients. Néanmoins, tous les patients ne pouvant pas bénéficier d'une chirurgie conventionnelle ne sont pas automatiquement éligibles à l'implantation d'une bioprothèse aortique par voie transartérielle ou transapicale. De plus, la proportion des patients à haut risque chirurgical ayant une sténose aortique symptomatique ne peut être estimée avec précision.

Les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) permettent d'apprécier la population rejointe :

Code	Libellé	Nombre d'actes		
		2010	2011	2012
DBLF001	Pose d'une bioprothèse de la valve aortique par voie artérielle transcutanée	1 222	2 006	2 493
DBLA004	Pose d'une bioprothèse de la valve aortique par abord de l'apex du cœur par thoracotomie sans CEC	254	467	518
TOTAL		1 476	2 473	3 011

Cependant, cette évaluation sous-estime le nombre de patients traités dans la mesure où de nouveaux centres ont obtenu l'habilitation à implanter à partir de la publication de l'arrêté du 3 juillet 2012¹⁰.

Concernant les interventions chirurgicales, selon les données du PMSI, il y aurait en moyenne 10 600 actes de remplacements valvulaires aortiques :

Code	Libellé	Nombre d'actes		
		2010	2011	2012
DBKA001	Remplacement de la valve aortique par homogreffe, par thoracotomie avec CEC	15	17	16
DBKA003	Remplacement de la valve aortique par bioprothèse sans armature, par thoracotomie avec CEC	255	242	263
DBKA006	Remplacement de la valve aortique par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC	10 290	9 900	9 055
DBKA011	Remplacement de la valve aortique par prothèse en position non anatomique, par thoracotomie avec CEC	169	339	1 173
TOTAL		10 729	10 498	10 507

A partir des données du PMSI et de l'étude de lung *et al.*⁵ (31,8% des patients symptomatiques sont récusés à la chirurgie); la population cible, sans prendre en considération les patients à haut risque chirurgical, peut être estimée à 5 000 patients par an en France. Il est difficile de réaliser une estimation plus précise de la population cible.

¹⁰ Arrêté du 3 juillet 2012 limitant la pratique de l'acte de pose de bioprothèses valvulaires aortiques par voie artérielle transcutanée ou par voie transapicale à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L.1151-1 du code de la santé publique.

Pour information, les données du registre national FRANCE 2 ¹¹ renseignent plus précisément les voies d'abord utilisées pour l'implantation de bioprothèses valvulaires transcutanées :

- ▶ 74,6% pour la voie transfémorale ;
- ▶ 17,8% pour la voie transapicale ;
- ▶ 5,8% pour la voie sous-clavière ;
- ▶ 1,8% autres.

¹¹ Gilard M, Eltchaninoff H, Iung B, Donzeau-Gouge P, Chevreur K, Fajadet J *et al.* Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. N Engl J Med. 2012;366(18):1705-15.