

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

22 septembre 2015

CONCLUSIONS

COREVALVE EVOLUT R avec cathéter de pose EnVeor, bioprothèse valvulaire aortique implantée par voie artérielle transcutanée

Demandeur : MEDTRONIC France SAS (France)

Fabricant : MEDTRONIC Inc (Etats-Unis)

Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 6)

Indications retenues :

- **Patient** avec sténose aortique sévère symptomatique (surface valvulaire aortique indexée $< 0,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), et/ou insuffisance aortique par dégénérescence de la valve aortique bioprothétique chirurgicale, **contre-indiqué à la chirurgie.**
La contre-indication est caractérisée par un Euroscore logistique $\geq 20\%$ ou un score STS $\geq 10\%$.
- **Patient** avec sténose aortique sévère symptomatique (surface valvulaire aortique indexée $< 0,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) **à haut risque chirurgical.**
Le haut risque chirurgical est caractérisé par un score STS compris entre 8 et 10% et un risque de mortalité ou morbidité irréversible opératoire (jusqu'à 30 jours post-opératoires) $> 15\%$.

Le refus de la chirurgie de remplacement valvulaire aortique ne constitue pas une indication à la technique de remplacement valvulaire aortique par voie artérielle transcutanée et 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).

Service Attendu (SA) :	<p>SA suffisant pour les patients contre-indiqués à la chirurgie et à haut risque chirurgical, 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 compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité des pathologies valvulaire aortiques.
Comparateurs retenus :	<ul style="list-style-type: none"> • pour les patients contre-indiqués à la chirurgie : le traitement médical • pour les patients à haut risque chirurgical : la chirurgie de remplacement valvulaire
Amélioration du SA :	<ul style="list-style-type: none"> • pour les patients contre-indiqués à la chirurgie : ASA de niveau I • pour les patients à haut risque chirurgical : ASA de niveau IV
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	<p>Aucune donnée spécifique au système COREVALVE EVOLUT R traité par AOA (avec cathéter de pose ENVEO-R) n'est disponible.</p> <p>L'argumentaire des demandes repose sur des données spécifiques de la gamme COREVALVE mais de génération antérieure au système COREVALVE EVOLUT R, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'étude US COREVALVE Extrême Risque (patients contre-indiqués à la chirurgie), prospective multicentrique portant sur 489 patients implantés par voie iliofémorale, ainsi que le volet « continued access protocol » sur 1657 patients, - l'étude US COREVALVE Haut Risque (patients à haut risque chirurgical), de non-infériorité, randomisée, multicentrique, ouverte, comparative portant sur 795 patients randomisés (394 dans le groupe COREVALVE et 401 dans le groupe chirurgie), ainsi que le volet « continued access protocol » sur 1042 patients. <p>Les produits étudiés dans ces études sont COREVALVE (23, 26, 29 et 31 mm) et COREVALVE AOA (23 Evolut, 26, 29 et 31 mm).</p> <p>La Commission ne remet toutefois pas en cause l'extrapolation des données ayant conduit au renouvellement et à la modification des conditions d'inscription de COREVALVE EVOLUT AOA en faveur de COREVALVE EVOLUT R.</p> <p>Sont également analysées les données :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du registre national français FRANCE 2 sur 4143 patients, dont 1413 patients implantés avec les systèmes COREVALVE ainsi que le sous-groupe prothèse artificielle valvulaire aortique pré-existante (n=38), - de l'étude observationnelle ADVANCE publiée par Linke <i>et al.</i> prospective, multicentrique portant sur 1015 patients avec sténose aortique sévère contre-indiqués à la chirurgie ou considérés à haut risque chirurgical.
---------------------	--

<p>Éléments conditionnant le SA :</p> <p>Spécifications techniques :</p>	<p>Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.</p>
<p>Modalités de prescription et d'utilisation :</p>	<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>Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) L'indication du remplacement valvulaire aortique doit être évaluée lors d'une réunion de concertation multidisciplinaire (RCP) en prenant en compte les comorbidités et les scores dédiés. Cette RCP doit être assortie de la rédaction d'un compte rendu qui sera annexé au dossier médical du patient. La réunion de concertation pluridisciplinaire doit impliquer 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>Composition des équipes : 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 Sous-clavière</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 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 cuspides 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 pré-opératoire 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 connaissance nécessaire à cette activité et la maintenir ;
- 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 artérielle transcutanée 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>
<p>Conditions du renouvellement :</p>	<p>Le renouvellement d'inscription sera conditionné notamment à :</p> <ul style="list-style-type: none"> • La transmission des données à long terme du registre FRANCE 2 • La transmission des résultats des différentes cohortes de l'étude US COREVALVE, y compris les volets « continued acces protocol » <p>La Commission prendra connaissance des données du registre France TAVI.</p>
<p>Population cible :</p>	<p>Environ 10 250 patients par an</p>

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODÈLES ET RÉFÉRENCES

Référence	Taille	Diamètre anneau aortique patient (mm)	Diamètre Inflow (mm)	Diamètre zone de constriction (mm)	Diamètre outflow (mm)	Longueur ensemble (mm)	Système de pose		Système de compression	
			A	B	C		D	NOM	Ref	NOM
COREVALVE Evolut R										
EVOLUTR-23	23	18-20	23,0	19,5	34,0	48,8	EnVeoR	EnVeoR-L	EnVeo R LS	LS-EnVeoR-23
EVOLUTR-26	26	20-23	26,7	22,2	31,8	49,0				LS-EnVeoR-26
EVOLUTR-29	29	23-26	30,1	22,4	33,5	49,0				LS-EnVeoR-29

01.2. CONDITIONNEMENT

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

01.3. INDICATIONS REVENDIQUÉES

- **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.
- **Patients avec sténose aortique sévère symptomatique à haut risque chirurgical** caractérisé par un score STS compris entre 8 % et 10 % et un risque de mortalité ou morbidité irréversible opératoire (jusqu'à 30 jours post-opératoires) $> 15\%$. L'indication de remplacement valvulaire aortique doit être évaluée lors d'une réunion multidisciplinaire en prenant en compte les comorbidités et les scores dédiés. Cette réunion doit être assortie de la rédaction d'un compte rendu qui sera annexé au dossier médical.
- **Patients avec sténose aortique sévère symptomatique et/ou insuffisance aortique par dégénérescence de la valve aortique bioprothétique chirurgicale et contre indiqués à la chirurgie.** L'indication de remplacement valvulaire aortique doit être posée et la contre-indication à la chirurgie évaluée lors d'une réunion multidisciplinaire en prenant en compte les comorbidités et les scores dédiés. Cette réunion doit être assortie de la rédaction d'un compte rendu qui sera annexé au dossier médical.

Le refus de la chirurgie de remplacement valvulaire aortique ne constitue pas une indication à la technique de remplacement valvulaire aortique par voie transcutanée. 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 REVENDIQUÉS

- Pour les **patients contre-indiqués à la chirurgie**, le traitement comparateur revendiqué est le traitement palliatif.
- Pour les **patients à haut-risque chirurgical**, le traitement comparateur revendiqué est la chirurgie de remplacement valvulaire aortique.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Le bioprothèse valvulaire aortique implantée par voie artérielle transcutanée COREVALVE EVOLUT R 23 mm associée à son cathéter d'insertion ENVEO-R a été évalué pour la première fois par la Commission en date du 13/01/2015¹.

La Commission avait émis un avis favorable quant à son inscription dans les indications : patients avec sténose aortique sévère symptomatique contre-indiqués à la chirurgie, patients avec sténose aortique sévère symptomatique à haut risque chirurgical caractérisé par un score STS compris entre 8% et 10% et un risque de mortalité ou morbidité irréversible opératoire (jusqu'à 30 jours post-opératoire) > 15% et patients avec sténose aortique sévère (surface valvulaire aortique indexée < 0,5 cm²/m²) symptomatique et/ou insuffisance aortique par dégénérescence de la valve aortique bioprothétique chirurgicale et contre-indiqués à la chirurgie.

Les références 26 et 29 mm ont été évaluées par la Commission en date du 10/03/2015². La Commission avait émis un avis favorable quant à l'inscription de ces nouvelles références dans les mêmes indications.

Les arrêtés relatifs à leur prise en charge par l'Assurance Maladie n'ont pas été publiés à ce jour.

03 CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III (DMI), notification par la BSI, British Standards Institution (n°0086), Royaume-Uni

¹ Avis de la Commission du 13/01/2015 relatif à COREVALVE EVOLUT R, valve aortique traitée par acide alpha-amino oléique (AOA) implantée par voie transartérielle avec son cathéter d'insertion ENVEO-R. HAS ; 2015. <http://www.has-sante.fr>

² Avis de la Commission du 10/03/2015 complétant l'avis du 13 janvier 2015 relatif à COREVALVE EVOLUT R, valve aortique traitée par acide alpha-amino oléique (AOA) implantée par voie transartérielle avec son cathéter d'insertion ENVEO-R. HAS ; 2015. <http://www.has-sante.fr>

03.2. DESCRIPTION

La bioprothèse COREVALVE EVOLUT R (23 mm) est une valve biologique en péricarde porcine montée sur une armature radio-opaque auto-expansible en Nitinol. La bioprothèse est composée de 3 feuillets fixés sur une jupe avec des sutures de polytétrafluoroéthylène. La bioprothèse est implantée par voie rétrograde transfémorale, sous-clavière ou par voie transaortique directe (marquage CE). Elle est disponible en 1 taille : 23 mm pour un diamètre d'anneau natif compris entre 18 et 20 mm et un diamètre de l'aorte ascendante \leq 34 mm.

Le traitement du dispositif COREVALVE EVOLUT R par acide alpha-amino oléique est destiné à prévenir la calcification de la valve.

La bioprothèse COREVALVE EVOLUT R (23 mm) est une évolution de la bioprothèse COREVALVE EVOLUT (23 mm). Elle est le résultat de modifications apportées au niveau des sites d'attache de la trame au système de pose : en forme de boucles pour COREVALVE EVOLUT, en forme de palettes pour COREVALVE EVOLUT R.

Le cathéter de pose compatible avec la bioprothèse COREVALVE EVOLUT R est le système EnVeo-R (modèle EnVeo R-L). Les principales différences entre le système Accutrak et le système EnVeo-R sont :

- la composition de mandrin interne modifiée pour réduire le diamètre extérieur et maintenir un profil d'introduction à 18 Fr ;
- l'ajout de guides axiaux ;
- deux options de retrait de l'extrémité.

03.3. FONCTIONS ASSURÉES

Les bioprothèses aortiques implantées **par voie artérielle transcutanée** ne nécessitent pas de chirurgie avec sternotomie. Elles sont conçues pour être implantées sans geste chirurgical, par insertion par l'artère fémorale ou sous-clavière puis avancée par l'aorte et la crosse aortique (voie rétrograde) pour placement au niveau de la valve aortique native sténosée ou bioprothétique dégénérative.

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

03.4. ACTE ASSOCIÉ

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 40, 02/07/2015), l'acte associé à la pose d'une bioprothèse valvulaire par voie artérielle transcutanée est référencé sous le chapitre « Actes thérapeutiques sur les valves cardiaques ».

DBLF001	Pose d'une bioprothèse de la valve aortique, par voie artérielle transcutanée
---------	---

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTÉRÊT DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNÉES : ÉVALUATION DE L'EFFET THÉRAPEUTIQUE / EFFETS INDÉSIRABLES, RISQUES LIÉS À L'UTILISATION

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRÉCÉDEMMENT ÉMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 13/01/2015³, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau V par rapport au dispositif COREVALVE EVOLUT AOA 23 mm + cathéter d'insertion ACCUTRAK, sur la base des éléments suivants :

- L'étude de Wahab MA *et al.* comparative, multicentrique, randomisée, en ouvert réalisée chez 241 patients ayant une sténose aortique symptomatique sévère et à haut risque chirurgical (121 patients dans le groupe SAPIEN XT vs 120 patients dans le groupe COREVALVE).
- L'étude ADVANCE publiée par Linke *et al.*, observationnelle, prospective, multicentrique (44 centres dans 12 pays) réalisée chez 1015 patients avec sténose aortique sévère contre-indiqués à la chirurgie ou considérés à haut risque chirurgical.

Aucune donnée spécifique au système COREVALVE EVOLUT R traité par AOA (valve aortique associée à son cathéter de pose ENVEO-R) n'était disponible. La Commission n'avait pas remis en cause l'extrapolation des données ayant conduit à l'inscription et à la modification des conditions d'inscription de COREVALVE EVOLUT AOA en faveur de COREVALVE EVOLUT R.

Dans ses avis de 2015 sur la valve COREVALVE EVOLUT R (EnVeoR), la Commission a subordonné son renouvellement d'inscription à :

- La transmission des résultats intermédiaires du registre FRANCE 2 (avec suivi à 1, 2 et 3 ans) pour obtenir des résultats à moyen terme sur la sécurité et l'efficacité sur les bioprothèses de la gamme COREVALVE, en intégrant des données sur la qualité de vie.
- La transmission des résultats intermédiaires pour le sous-groupe « valve-in-valve » du registre FRANCE 2.
- La transmission des résultats des études COREVALVE US Pivotal Trial (cohorte High Risk et cohorte Extrême Risk) et ADVANCE.
- L'évaluation des données France TAVI le cas-échéant

04.1.1.2. NOUVELLES DONNÉES SPÉCIFIQUES DE LA GAMME

Aucune donnée spécifique au système COREVALVE EVOLUT R traité par AOA (valve aortique percutanée avec cathéter de pose ENVEOR) n'est disponible.

L'argumentaire du demandeur est fondé sur les éléments spécifiques suivants :

- Cinq rapports d'études :
 1. Etude US COREVALVE « pivot », cohorte risque extrême (ER), résultats à 2 ans
 2. Etude US COREVALVE « continued access protocol », cohorte risque extrême (ER), résultats à 2 ans

³ Avis de la Commission du 13/01/2015 relatif à COREVALVE EVOLUT R, valve aortique traitée par acide alpha-amino oléique (AOA) implantée par voie transartérielle avec son cathéter d'insertion ENVEO-R. HAS ; 2015. <http://www.has-sante.fr>

3. Etude US COREVALVE « pivot », cohorte haut risque (HR), résultats à 1 an
4. Etude US COREVALVE « continued access protocol », cohorte haut risque (HR) résultats à 1 an
5. Registre « FRANCE 2 » ainsi que le sous-groupe prothèse artificielle valvulaire aortique pré-existante, résultats à 2 ans

• Quatre publications :

1. Popma *et al.* *J. Am Coll Cardiol* 2014⁴ portant sur l'étude US COREVALVE cohorte ER
2. Reardon *et al.* *J Thorac Cardiovasc Surg*⁵ 2014 portant sur l'étude US COREVALVE cohorte ER
3. Adams *et al.* *N Engl J Med* 2014⁶ portant sur l'étude US COREVALVE cohorte HR
4. Linke *et al.* *Eur Heart J* 2014⁷ portant sur l'étude ADVANCE

L'étude pivot US COREVALVE est scindée en 2 études :

- l'une portant sur les **patients contre-indiqués à la chirurgie** (US COREVALVE – Extreme Risk (ER)). Dans le protocole amendé de cette 2^{ème} étude, les patients ne sont plus randomisés pour cette indication.
- l'autre sur les **patients à haut risque chirurgical** (US COREVALVE – High Risk (HR))

Les produits étudiés dans ces études sont COREVALVE (23, 26, 29 et 31 mm) et COREVALVE AOA (23 Evolut, 26, 29 et 31 mm).

L'étude US COREVALVE ER (patients contre-indiqués à la chirurgie) est une étude prospective, multicentrique menée dans 41 centres aux Etats-Unis. De février 2011 à août 2012, 639 patients contre-indiqués à la chirurgie sont recrutés et suivis sur 5 ans. La durée totale de l'étude prévue est de 7 ans (2 ans de période de recrutement et 5 ans de suivi). Le plan d'investigation clinique, le plan d'analyse statistique, le dernier rapport intermédiaire transmis à la FDA ainsi que les articles publiés à ce jour dans la littérature sont fournis.

L'objectif est d'évaluer la sécurité et l'efficacité de la valve COREVALVE dans le traitement symptomatique de la sténose aortique sévère chez des patients considérés à risque chirurgical extrême (risque de décès opératoire connu et de morbidité irréversible grave \geq 50 % à 30 jours). Le critère de jugement principal est la mortalité toutes causes ou la survenue d'un accident vasculaire cérébral majeur à 12 mois.

Le protocole prévoit la comparaison du critère de jugement principal à un taux de référence fixé à 43 % discuté *a priori*. La comparaison n'intègre que les patients implantés par voie ilio-transfémorale

Les résultats portant sur le critère de jugement principal sont publiés par **Popma *et al.***⁴

Au total, 489 patients sont inclus dans la population en vue d'être implantée par voie iliofémorale (3 patient non implantés). Les patients sont âgés en moyenne de 83,2 \pm 8,7 ans et sont des femmes pour plus de la moitié (52,1 %) (*cf.* tableau).

⁴ Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ, Yakubov SJ, Kleiman NS, Heimansohn D et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement Using a Self-Expanding Bioprosthesis in Patients With Severe Aortic Stenosis at Extreme Risk for Surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1972-81

⁵ Reardon MJ, Adams DH, Coselli JS, Deeb GM, Kleiman NS, Chetcuti S et al. Self-expanding transcatheter aortic valve replacement using alternative access sites in symptomatic patients with severe aortic stenosis deemed extreme risk of surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148:2869-2876

⁶ Adams D et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014 ; 370:1790-8

⁷ Linke A, Wenaweser P, Gerckens U, Tamburino C, Bosmans J, Bleiziffer S et al. Treatment of aortic stenosis with a self-expanding transcatheter valve: the International Multi-centre ADVANCE Study. *Eur Heart J.* 2014;35:2672–84

	N (%)
n	489
Age – ans	83,2 ± 8,7
De genre féminin – n (%)	255 (52,1)
Aorte porcelaine	24/488 (4,9)
Déformation thoracique	27 (5,5)
Thorax hostile	58/488 (11,9)
Score STS-PROM	10,3 ± 5,5
Euroscore logistique	22,6 ± 17,1
Score de Charlson	5,3 ± 2,3
Classe NYHA	
Classe III	313 (64,0)
Classe IV	136 (27,8)
Antécédent d'infarctus du myocarde	151 (30,9)
Maladie coronaire connue	400 (81,8)
Antécédent de pontage coronaire	193 (39,5)
Stimulateur cardiaque préexistant	127 (26,0)
Antécédent accident vasculaire cérébral	67/488 (13,7)
Accident ischémique transitoire	47/488 (9,6)
Gradient moyen aortique, mm Hg	47,3 ± 14,6
Surface effective, cm ²	0,73 ± 0,23

Le critère de jugement principal (mortalité toutes causes ou accident vasculaire cérébral à 12 mois) est de 26 % IC₉₅% [22,1-29,9] dans la population *per protocole* (implantation par voie ilio-fémorale, p<0,0001) (cf. tableau).

n (%)	30 jours (n=489)	1 an (n=489)
Mortalité toutes causes ou accident vasculaire cérébral	78 (9,8)	127 (26)
Mortalité toutes causes	41 (8,4)	119 (24,3)
Mortalité cardiovasculaire	41 (8,4)	88 (18,3)
Accident vasculaire cérébral	19 (4,0)	31 (7,0)
	Majeur	11 (2,3)
	Mineur	9 (1,9)
Accident ischémique transitoire	3 (0,6)	5 (1,1)
Événement indésirable cardio- ou cérébro-vasculaire majeur	60 (12,3)	143 (29,2)
Hémorragie importante ou menaçant le pronostic vital	179 (36,7)	206 (42,8)
Complications vasculaires importantes	40 (8,2)	41 (8,4)
Insuffisance rénale aigüe	57 (11,8)	57 (11,8)
Choc cardiogénique	13 (2,7)	13 (2,7)
Perforation cardiaque	9 (1,8)	9 (1,8)
Migration du dispositif	0	1 (0,2)
Embolisation du dispositif	0	0
Implantation d'un stimulateur cardiaque	104 (21,6)	123 (26,2)

Les résultats échocardiographiques sont détaillés dans le tableau ci-après :

	Inclusion	1 mois	6 mois	1 an
N	481	418	364	330
Gradient moyen aortique, mm Hg	47,3 ± 14,6	8,7 ± 4,2	9,1 ± 3,9	8,9 ± 4,1
Surface effective, cm ²	0,73 ± 0,23	1,86 ± 0,56	1,88 ± 0,55	1,88 ± 0,54
Régurgitation aortique totale, n	477	419	367	329
Régurgitation paravalvulaire, n	-	412	364	327
Régurgitation transvalvulaire, n	-	411	362	325

Le rapport clinique fourni apporte des données sur l'évolution de la mortalité toutes causes jusqu'à 2 ans de suivi dans la population iliofémorale (cf. tableau).

% [IC ₉₅ %]	0	30 jours	6 mois	1 an	2 ans
Mortalité toutes causes (Kaplan-Meier)					

Les résultats de critères secondaires (toute population confondue voie iliofémorale + voie non iliofémorale) sont également rapportés (cf. tableau).

Evénements indésirables	Tous patients (n=639)					
	30 jours		1 an		2 ans	
	n	Taux de survenue % (Kaplan-Meier)	n	Taux de survenue % (Kaplan-Meier)	n	Taux de survenue % (Kaplan-Meier)
Mortalité toutes causes						
Mortalité cardiovasculaire						
Accident vasculaire cérébral						
Majeur						
Mineur						
Infarctus du myocarde						
Réintervention						
Evénement cardiaque ou cérébrovasculaire majeur						
Hémorragie						
Menaçant le pronostic vital						
Majeure						
Complications vasculaires importantes						
Implantation d'un stimulateur cardiaque						

Cette étude apporte des informations descriptives à moyen terme (2 ans) sur une population de patients contre-indiqués à la chirurgie implantés avec une bioprothèse COREVALVE par voie iliofémorale. Concernant le critère de jugement principal, [REDACTED]

La publication de Reardon *et al.*⁵ s'attache à décrire la population des patients inclus dans l'étude US COREVALVE ER mais implantés par une voie non-ilio-fémorale. Cette approche concerne 150 patients. Il s'agit d'une analyse descriptive prévue *a priori*. Ces patients sont âgés en moyenne de 81,3±7,4 ans et 54,7 % (82) sont des femmes. L'approche par voie sous-clavière concerne 70 patients. L'approche par voie transaortique directe concerne 80 patients.

Le taux de décès toutes causes ou accident vasculaire cérébral majeur observé est de 15,3 % à 30 jours et 39,4 % à 12 mois. Les résultats montrent un taux de fuites paravalvulaires modérées à sévères de 2,4 % à 1 an.

Il s'agit d'une analyse en sous-groupe prévue au protocole. Elle permet d'avoir des informations descriptives sur les patients implantés par une voie non-ilio-fémorale.

L'étude US COREVALVE ER fait l'objet d'un protocole d'accès continu (continued access protocol). Il s'agit d'une étude prospective, non randomisée, non comparative, multicentrique ayant pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité du système COREVALVE dans le traitement de sténoses aortiques symptomatiques sévères chez les sujets contre-indiqués à la chirurgie.

Cette étude est menée dans 45 centres investigateurs aux Etats-Unis et porte sur l'inclusion de 1 657 patients contre-indiqués à la chirurgie.

Le critère de jugement principal est la mortalité toutes causes confondues ou accident vasculaire cérébrale majeurs à 12 mois.

Le rapport clinique intermédiaire (25/11/2014) fourni, rend compte des données des 1657 patients inclus entre février 2012 et avril 2014 :

Visite	Nombre de patients évalués	Décès	Perdus de vue	Autres
Screening				
Inclusion				
Procédure				
Sortie hôpital				
1 mois				
6 mois				
12 mois				
24 mois				

Certaines parties du document ne sont pas lisibles pour des raisons de confidentialité des données souhaitée par le demandeur.

Les caractéristiques des patients sont décrites dans le tableau ci-après :

	Voie Ilio-fémorale (IF) N=1256	Voie non-iliofémorale (NIF) N=367	Tous
Age			
Surface Corporelle (m ²)			
Classe NYHA			
I			
II			
III			
IV			
STS Score (%)			
<10			
10-15			
>15			
Euroscore Logistique (%)			

A l'inclusion [redacted] sont en niveau III et IV du classement NYHA.

Le taux de mortalité toutes causes ou accident vasculaire majeur à 12 mois est de [redacted]. Les autres résultats inhérents aux critères de jugement secondaires sont rapportés dans le tableau ci-après :

Evénement	Tous patients N=1623					
	0-30 jours		0-12 mois		0-24 mois	
	Patients (événements)	Taux K-M (%)	Patients (événements)	Taux K-M (%)	Patients (événements)	Taux K-M (%)
Mortalité toutes causes ou accident vasculaire cérébral majeur						
Mortalité toutes causes						
Evénement indésirable majeur						
Evénement cardiaque ou cérébrovasculaire majeur						
Réintervention						
Chirurgicale						
Percutanée						
Evénements Neurologiques						
Accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire						
Hémorragie						
Complication vasculaire majeure						
Choc cardiogénique						
Tamponnade cardiaque						
Endocardite						
Thrombose de valve						
Embolisation de la valve/ migration du dispositif						
Hospitalisation pour dysfonction valvulaire aortique						
Implantation d'un nouveau stimulateur cardiaque ^a						

L'évolution du score NYHA au cours du temps est reportée dans le tableau ci-dessous :

Cohorte totale	A l'inclusion	1 mois	6 mois	1 an	2 ans
NYHA I					
NYHA II					
NYHA III					
NYHA IV					
Décès					

Les données échographiques rendent compte d'un taux de fuites paravalvulaires modérées à sévères d'environ [redacted] à 1 mois, [redacted] à 1 an et [redacted] à 2 ans (cf. tableau ci-dessous)

^a Les patients ayant un stimulateur ou un défibrillateur cardiaque n'ont pas été inclus.

Cohorte totale	A l'inclusion	1 mois	6 mois	1 an	2 ans
N					
Gradient transvalvulaire moyen					
Surface effective, cm ²					

Fuites paravalvulaires					
	Post-procédure	1 mois	6 mois	1 an	2 ans
Aucune					
Légère					
Modérée					
Sévère					

L'analyse menée en fonction des voies d'abord utilisées rend compte des principaux résultats ci-après.

	Tous patients inclus			ITT			PP		
	IF	NIF	Tous	IF	NIF	Tous	IF	NIF	Tous
Nombre patients	1282	375	1657	1256	367	1623	1250	364	1614
Mortalité toutes causes à 12 mois									
Nombre de patients									
Accident vasculaire cérébral majeur									
Nombre événements									
Nombre de patients									
Mortalité toutes causes ou accident vasculaire cérébral majeur à 12 mois									
Nombre événements									
Nombre de patients									
Taux d'événements (K-M)									
Borne supérieur IC _{95%}									

(IF) abord iliofémoral - (NIF) abord non iliofémoral

La courbe de Kaplan-Meier montre un taux de mortalité toutes causes ou d'accident vasculaire cérébral majeur [redacted] pour les patients à abord iliofémoral (IF). Pour les patients à abord non iliofémoral (NIF), les taux sont respectivement [redacted].

Il s'agit d'une étude descriptive apportant des informations sur le taux de mortalité ou d'accident vasculaire majeur à 1 an de patients implantés avec COREVALVE ainsi que des données de sécurité. Les analyses en sous-groupe sont prévues a priori.

L'étude US COREVALVE HR (patients à haut risque chirurgical) est une étude de non-infériorité randomisée, multicentrique, ouverte, comparative portant sur 795 patients randomisés (394 dans le groupe COREVALVE et 401 dans le groupe chirurgie) inclus entre février 2011 et septembre 2012 dans 45 centres américains. Cette étude est le bras de l'étude US COREVALVE élaborée avec la FDA pour les patients à haut-risque chirurgical.

L'objectif est de comparer la sécurité et l'efficacité de l'implantation d'une valve COREVALVE par voie artérielle transcutanée par rapport à la chirurgie de remplacement valvulaire conventionnelle chez des patients ayant une sténose aortique symptomatique sévère considérés à haut risque chirurgical. Le critère de jugement principal est le taux de décès à 1 an de suivi. Il s'agit d'une analyse en non-infériorité avec un seuil du risque d'erreur fixé à 5% en unilatéral, suivie d'une analyse en supériorité, le cas échéant.

Au total, 48 patients sont randomisés mais n'ont pas eu le traitement (4 dans le groupe COREVALVE et 44 dans le groupe chirurgie), les raisons sont principalement le retrait de consentement du patient (n=32), le décès (n=7).

Les résultats portant sur le critère de jugement principal sont publiés par **Adams et al.**⁶ La non-infériorité puis la supériorité sur le critère de jugement principal sont montrés avec un taux de décès à 1 an de 14,2 % dans le groupe COREVALVE *versus* 19,1 % dans le groupe chirurgie (p=0,04) en analyse per protocole et de 13,9 % *versus* 18,7 % (p=0,04) en analyse en intention de traiter.

Les données échocardiographiques indiquent un taux de fuites paravalvulaires modérées à sévères de 9 % dans le groupe COREVALVE *versus* 1 % dans le groupe chirurgie à 1 mois et 6 % dans le groupe COREVALVE *versus* 0,5 % dans le groupe chirurgie à 12 mois.

L'implantation d'un stimulateur cardiaque concerne 20 % des patients dans le groupe COREVALVE *versus* 7,1 % dans le groupe chirurgie à 1 mois et 22 % dans le groupe COREVALVE *versus* 11 % dans le groupe chirurgie à 12 mois.

Chaque technique a ses propres complications : plus de saignements, d'insuffisances rénales et de fibrillations auriculaires dans le groupe chirurgie et plus de complications vasculaires, de perforations cardiaques et d'implantations de stimulateur cardiaque dans le groupe COREVALVE.

Il s'agit d'une étude de bonne qualité méthodologique avec l'utilisation de définitions harmonisées pour tous les critères de jugement analysés. Toutefois, il est à noter un seuil du risque d'erreur de première espèce deux fois plus important avec un risque plus important de conclure à tort (5% au lieu de 2,5%, en unilatéral).

L'étude US COREVALVE HR fait l'objet d'un protocole d'accès continu (continued access protocol). Il s'agit d'une étude prospective, non randomisée, non comparative, multicentrique ayant pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité du système COREVALVE dans le traitement de sténoses aortiques symptomatiques sévères chez les sujets ayant un risque de mortalité opératoire très importante ou un risque de morbidités irréversibles compris entre 15% et 50% à 30 jours (haut risque chirurgical).

Cette étude est menée dans **45 centres** investigateurs aux Etats-Unis et porte sur l'inclusion de **1 042 patients** à haut risque chirurgical. Le critère de jugement principal est la mortalité toutes causes confondues à 12 mois.

Le rapport clinique intermédiaire (25/11/2014) fourni, rend compte de données des 1 042 patients inclus entre février 2012 et août 2014 :

Visite	Nombre de patients évalués	Décès	Perdus de vue	Autres
Screening				
Inclusion				
Procédure				
Sortie hôpital				
1 mois				
6 mois				
12 mois				

Les caractéristiques cliniques des patients (population totale et en fonction de la voie d'abord) sont reportés dans le tableau ci-après. A l'inclusion près de [] des patients sont en niveau III et IV du classement NYHA.

	IF N=895	NIF N=139	Tous N=1034
Age			
N			
Moyenne			
Médiane			
Min ; Max			
Surface Corporelle (m²)			
N			
Moyenne			
Médiane			
Min ; Max			
Classe NYHA			
I			
II			
III			
IV			
STS Score (%)			
N			
Moyenne			
Median			
Min, Max			
STS Score (%)			
<5			
5-10			
>10			
Euroscore Logistique (%)			
N			
Moyenne			
Median			
Min, Max			

(IF) abord iliofémoral - (NIF) abord non iliofémoral

Le taux de mortalité toutes causes à 1 mois est

	ITT		
	IF	NIF	Tout patient
Nombre patients	895	139	1034
<i>Mortalité toutes causes</i>			
Nombre de patients			
Taux d'événements (Kaplan-Meier)			
Borne supérieure IC _{95%}			

(IF) abord iliofémoral - (NIF) abord non iliofémoral

Les résultats sur les critères secondaires sont synthétisés ci-dessous :

Evénement	Tous patients N=1030			
	0-30 jours		0-12 mois	
	Patients (événements)	Taux K-M (%)	Patients (événements)	Taux K-M (%)
Mortalité toutes causes ou accident vasculaire majeur				
Mortalité toutes causes				
Evénement indésirable majeur				
Evénement cardiaque ou cérébrovasculaire majeur				
Réintervention				
Evénements Neurologiques				
Accident vasculaire cérébral et accident ischémique transitoire				
Hémorragie				
Complication vasculaire majeure				
Insuffisance rénale aiguë				
Choc cardiogénique				
Tamponnade cardiaque				
Endocardite				
Thrombose de valve				
Embolisation de la valve/ migration du dispositif				
Hospitalisation pour dysfonction valvulaire aortique				
Implantation d'un nouveau stimulateur cardiaque ⁹				

⁹ Les patients ayant un stimulateur ou un défibrillateur cardiaque n'ont pas été inclus.

L'évolution du score NYHA est reportée dans le tableau ci-dessous :

Cohorte totale	A l'inclusion	1 mois	6 mois	1 an
NYHA I				
NYHA II				
NYHA III				
NYHA IV				
Décès				

Les données échographiques rendent compte d'un taux de fuites paravalvulaires modérées à sévères de [REDACTED] (cf. tableau ci-dessous)

Cohorte totale	A l'inclusion	1 mois	6 mois	1 an
Nombre d'échographies				
Gradient transvalvulaire moyen				
Surface effective, cm ²				

Cohorte totale	Post-procédure	1 mois	6 mois	1 an
<i>Fuites paravalvulaires</i>				
Aucune				
Légère				
Modérée				
Sévère				

Il s'agit d'une étude descriptive apportant des informations sur le taux de mortalité toutes causes à 1 an de patients implantés avec COREVALVE ainsi que des données de sécurité. Les analyses en sous-groupe sont prévues a priori.

Le registre national FRANCE 2 est destiné à renseigner les données de sécurité et d'efficacité de tous les patients implantés avec une valve transcathédrique en France entre le 12 janvier 2010 (date du premier patient inclus) et le 31 janvier 2012 (date du dernier patient inclus).

Au total, 4143 patients sont implantés¹⁰ avec 1 des 4 types de valves disponibles (EDWARDS SAPIEN, EDWARDS SAPIEN XT, COREVALVE et COREVALVE ACCUTRAK).

Les patients sont âgés en moyenne de 82,8 ± 7,1 ans (min 24 ; max 101) et de sexe féminin dans 49 % (n=2 048) des cas. Les patients ont un Euroscore logistique moyen de 21,7±14,2 % et un score STS moyen de 13,8±11,6 %.

Un total de 1 439 patients (34,9 %) a un Euroscore logistique inférieur à 20 % et un STS inférieur à 10 %. Parmi ces patients, 131 (9,1%) ont notamment une aorte porcelaine ascendante calcifiée non abordable pour la chirurgie, ou aorte « porcelaine », 31 (2,2%) ont une déformation thoracique, 114 (7,9 %) ont des antécédents d'irradiation et 99 (6,9%) ont un thorax hostile (6,9 %). Au total plus de la moitié de ces patients ont de multiples comorbidités non prises en compte par les scores (727, 50,6 %) et 147 (10,2%) ont refusé la chirurgie.

La voie d'abord la plus utilisée est la voie transfémorale avec 72,5 % des patients concernés. L'abord transapicale représente 17,6 % des implantations. La voie sous-clavière représente 5,8 %.

¹⁰ 4267 patients inclus au total. 124 patients n'ont pas été implantés : 21 pour raison anatomique, 4 pour refus du patient et de son entourage, 6 décès avant implantation et 93 pour raison non connue.

A la date du rapport, 512 patients sont implantés avec une valve COREVALVE (dont 84 implantés par voie sous-clavière) et 901 avec une valve COREVALVE Accutrak (dont 156 implantés par voie sous-clavière).

Le critère de jugement principal est le taux de mortalité à 1 mois, 6 mois, 1 an puis une fois par an jusqu'à 5 ans. Les critères de jugement secondaires sont le taux de survie sans évènement clinique, les complications et les critères classiques d'efficacité (taux de succès, performances hémodynamiques, évolution du statut fonctionnel).

Les taux de mortalité à 1, 6, 12 et 24 mois pour tous les patients inclus dans le registre et les patients implantés avec le système COREVALVE Accutrak sont répertoriés dans le tableau suivant :

	Global (Tout type de valves COREVALVE+EDWARDS)	TF COREVALVE- Accutrak N=712	SC COREVALVE- Accutrak N=156
1 mois	Taux de mortalité	9,4 % (n=388)	6,8 % (n=48)
	IC à 95 %	[8,5 %-10,3 %]	[4,9 % ; 8,6 %]
	Nombre de patients à risque	3720	653
6 mois	Taux de mortalité	17,7 % (n=725)	16,0 % (n=112)
	IC à 95 %	[16,5 %-18,9 %]	[13,3 % ; 18,8 %]
	Nombre de patients à risque	3331	579
1 an	Taux de mortalité	23,2 % (n=945)	24,1 % (n=167)
	IC à 95 %	[21,9 %-24,5 %]	[20,9 % ; 27,3 %]
	Nombre de patients à risque	3056	512
2 ans	Taux de mortalité	32,5 % (n=1034)	32,9 % (n=224)
	IC à 95 %	[31 %-33,9 %]	[29,4 % ; 36,5 %]
	Nombre de patients à risque	2339	378

L'analyse de sensibilité menée en considérant les perdus de vue comme décédés rend compte de l'absence de variation des taux de mortalité.

	1 mois			12 mois			24 mois		
	Total	CORE ^{VALVE} Accutrak TF n=712	CORE ^{VALVE} Accutrak SC n=156	Total	CORE ^{VALVE} Accutrak TF n=712	CORE ^{VALVE} Accutrak SC n=156	Total	CORE ^{VALVE} Accutrak TF n=712	CORE ^{VALVE} Accutrak SC n=156
Taux de mortalité (Kaplan Meier) % - IC ₉₅ % (analyse de sensibilité)	9,4 (389) 8,5-10,3	6,8 % (48) [4,6-8,6]	6,4 % (10) [2,6-10,3]	23,5 (958) 22,2-24,8	24,1 % (167) [20,9-27,3]	28,2 % (44) [21,1-35,3]	33,1 (1332) 31,6-34,6	32,9 % (224) [29,4-36,5]	46,5 % (71) [38,5-54,5]
Taux de survie sans évènement clinique (Kaplan Meier) % - IC ₉₅ %	84,1 (3487) 83,0-85,2	86,3 % (615) [83,8-88,9]	85,3 % (69) [79,7-90,8]	70,6 (2939) 69,2-72,0	70,5 % (506) [67,1-73,9]	65,4 % (102) [57,9-72,8]	61,6 (2592) 60,1-63,1	62,1 % (453) [58,5-65,8]	50,9 % (81) [42,9-58,9]
Implantation de stimulateur cardiaque - %	31,2 (993/3184)	44,9 % (258/574)	41,1 % (51/124)	35,4 922/2605	52,5 % (220/419)	47,4 % (45/95)	38,6 810/2098	55 % (192/349)	48,6 % (34/70)
Saignements - %	16,6 687	16,6 118	18,6 29	1,0 42	1,0 7	1,3 2	0,9 38	0,7 5	0,6 1
Complications vasculaires - %	10,9 452	11,2 80	9,6 15	0,9 39	0,7 5	3,8 6	0,6 25	0,6 4	0,6 1
Evènements neurologiques	3,9 160	3,5 25	7,1 11	0,4 15	0,1 1	0 0	1,0 43	0,4 3	0,6 1
Accident vasculaire cérébral - %	2,3 94	2,9 21	4,5 7	0,2 9	0,1 1	0 0	0,6 26	0,3 2	0,6 1
Accident ischémique transitoire - %	1,1 23	0,6 4	1,3 2	0,1 5	0 0	0 0	0,1 5	0 0	0 0

Surface valvulaire aortique indexée – cm ²	1,042±0,29 0 1919 0,10-2,72	1,075±0,305 335 0,39-2,38	1,062±0,31 1 77 0,55-2,32	1,011±0,29 8 1134 0,18-2,74	1,092±0,357 171 0,18-2,50	0,978±0,343 52 0,35-2,21	1,001±0,304 822 0,24-2,57	1,016±0,374 98 0,31-2,57	1,129±0,42 6 24 0,37-2,19
Gradient transvalvulaire moyen – mmHg	10,0±4,9 2620 3-108	9,2±4,7 452 3-37	9,5±4,0 101 3-25	11,0±6,1 1923 3-89	10,2±6,1 260 3-56	11,9±9,1 67 3-61	10,9±6,0 1370 3-111	10,0±8,5 190 3-111	9,3±4,1 41 3-20
Classe NYHA									
I	40,7 1280/3145	39,4 223/566	38,4 43/112	44,4 1129/2541	42,3 176/416	48,2 41/85	43,2 871/2018	40,5 140/346	39,3 24/61
II	48,3 1519/3145	47,3 268/566	42,9 48/112	45,3 1151/2541	48,3 201/416	41,2 35/85	47,8 964/2018	49,7 172/346	45,9 28/61
III	9,8 307/3145	11,1 63/566	16,1 18/112	9,6 243/2541	9,1 38/416	9,4 8/85	8,0 161/2018	9,0 31/346	14,8 9/61
IV	1,2 39/3145	2,1 12/566	2,7 3/112	0,7 18/2541	0,2 1/416	1,2 1/85	1,1 22/2018	0,9 3/346	0 0

TF : abord transfémoral

SC : abord sous-clavière

Dans le registre FRANCE 2, la qualité de vie est évaluée au moyen du questionnaire auto-administré EQ-5D et d'une EVA à l'inclusion puis à 1, 6, 12 et 24 mois de suivi. Les données du questionnaire SF-12 sont collectées uniquement à l'inclusion et à 1 an de suivi.

Une augmentation des scores EQ-5D est observée après implantation passant de 0,501 ± 0,332 à l'inclusion, à 0,652 ± 0,343 à 1 mois, 0,663 ± 0,328 à 6 mois, 0,655 ± 0,322 à 1 an puis 0,620 ± 0,330 à 2 ans.

Avant l'implantation, la valeur médiane de l'EVA est de 50 mm. L'évolution des scores EVA en classes est rapportée dans le tableau ci-après :

SCORE EVA	Inclusion N = 3857	1 mois N = 3222	6 mois N = 2900	12 mois N = 2686	24 mois N = 2208
Donnée manquante	N = 2	N = 1	N = 7	N = 3	N = 5
<40 mm	956 (24,8%)	1014 (31,5%)	924 (31,9%)	878 (32,7%)	895 (40,6%)
40-49 mm	627 (16,3%)	187 (5,8%)	121 (4,2%)	130 (4,8%)	106 (4,8%)
50-59 mm	1085 (28,1%)	514 (16,0%)	438 (15,1%)	416 (15,5%)	332 (15,1%)
≥ 60 mm	1187 (30,8%)	1506 (46,8%)	1410 (48,7%)	1259 (46,9%)	870 (39,5%)

L'analyse des scores SF-12 montrent une augmentation de l'ensemble des scores SF-12 entre l'inclusion et 1 an de suivi (cf. tableau ci-dessous).

SF-12	Inclusion N = 3771	12 mois N = 2337
Fonctionnement physique	28,19±29,85 N=3345	44,47±33,95 N=1624
Santé physique	40,07±25,75 N=3328	58,65±28,78 N=1622
Douleur	54,47±30,38 N=336	64,63±29,25 N=1635
Etat de santé général	42,56±21,75 N=3350	54,14±19,65 N=1639
Vitalité	29,50±25,32 N=3319	35,82±27,04 N=1620
Fonctionnement social	65,74±29,42 N=3329	74,52±26,18 N=1623
Santé émotionnelle	61,54±27,99 N=3321	71,89±26,68 N=1607
Etat de santé mental	60,11±24,05 N= 3315	67,58±21,98 N=1619

L'analyse en sous-groupe des patients avec « prothèse artificielle valvulaire aortique pré-existante » (rapport du 08.01.2015) concerne un total de 70 patients (soit 1,7% de l'ensemble de la cohorte). Trente-huit patients sont implantés avec une valve de la gamme COREVALVE.

Patients, n	Cohorte totale n = 4143	Cohorte ViV n = 70	CoreValve n = 38
Age	82,8 ± 7,1	81,0 ± 7,7	80,6 ± 8,6
Hommes	1905 (50,7)	36 (51,4)	18 (47,4%)
score STS	13,84 ± 11,58	14,38 ± 10,79	14,65 ± 11,31
Logistic Euroscore	21,69 ± 14,16	33,51 ± 17,73	31,49 ± 15,40
NYHA III ou IV	75,0% (3099)	59 (85,5)	86,8% (32)
Historique clinique			
Maladie coronaire	47,6 (1962)	29 (41,4)	16 (42,1%)
Antécédents d'infarctus du myocarde	612 (14,8)	9 (12,9)	6 (15,8%)
Pontage coronaire antérieur	722 (17,5)	23 (32,9)	13 (34,2%)
Maladie vasculaire cérébrale	370 (9,8)	6 (8,6)	4 (10,5%)
Anévrisme de l'aorte abdominale	194 (4,7)	5 (7,1)	1 (2,6%)
Maladie vasculaire périphérique	1139 (27,6)	10 (14,3)	4 (10,5%)
Broncho pneumopathie chronique obstructive	944 (22,8)	11 (15,7)	6 (15,8%)
Dialyse rénale	2,5% (104)	2 (2,9)	2 (5,3%)
Diabète	1049 (25,4)	17 (24,3)	9 (23,7%)
Fibrillation atriale	1065 (26,1)	22 (31,9)	11 (28,9%)
Stimulateur cardiaque permanent	14,4% (592)	12 (17,4)	7 (18,4%)
Observation échographique			
Surface valvulaire aortique (cm ²)	0,674 ± 0,185	0,751 ± 0,303	0,780 ± 0,365
Gradient moyen valve aortique (mmHg)	48,15 ± 16,49	35,60 ± 16,71	33,03 ± 15,43
Fraction d'éjection ventriculaire gauche (%)	53,1 ± 14,1	51,3 ± 14,7	51,5 ± 14,8
Espérance de vie < 1 an	96 (2,3)	1 (1,4)	0 (0,0%)

Les taux de mortalité toutes causes et mortalité de cause cardiaque à 1, 6, 12 et 24 mois pour tous les patients du sous-groupe ViV et les patients implantés avec le système COREVALVE sont répertoriés dans le tableau suivant :

	Cohorte ViV	COREVALVE
Patients, n	n = 70	N = 38
Mortalité		
A 30 jours		
Toutes causes confondues	6 (8,7)	3 (8,0 %)
Cause cardiovasculaire	4 (66,7 %)	2 (66,7 %)
A 6 mois		
Toutes causes confondues	13 (19,2)	5 (13,4 %)
Cause cardiovasculaire	7 (53,8 %)	3 (60,0 %)
A 1 an		
Toutes causes confondues	16 (23,7)	6 (16,1 %)
Cause cardiovasculaire	9 (56,3 %)	3 (50,0 %)
A 2 ans		
Toutes causes confondues	20 (29,8)	8 (21,5 %)
Cause cardiovasculaire	10 (50,0 %)	4 (50 %)

Les taux de survie sans événement clinique sont rapportés dans le tableau ci-dessous :

%, [IC]	Cohorte totale n = 4143	Cohorte ViV n = 70	CoreValve N = 38
Patients, n			
1 mois	84,1% (n=3486) [83,0% ; 85,2%]	82,8% (n=58) [73,9% ; 91,7%]	81,6% (n=31) [69,3% ; 93,9%]
6 mois	75,6% (n=3139) [74,3% ; 76,9%]	69,7% (n=49) [58,9% ; 80,5%]	73,7% (n=28) [59,7% ; 87,7%]
1 an	70,3% (n=2926) [68,9% ; 71,7%]	65,4% (n=46) [54,1% ; 76,6%]	71,1% (n=27) [56,6% ; 85,5%]
2 ans	61,0% (n=2566) [59,5% ; 62,6%]	59,3% (n=42) [47,7% ; 70,9%]	65,8% (n=25) [50,7% ; 80,9%]

Les principales complications à 2 ans sont les hémorragies et les accidents vasculaires cérébraux (cf. tableau)

Principales complications selon VARC à 2 ans			
n (%)	Cohorte totale	Cohorte ViV	CoreValve
	n = 4143	n = 70	N = 38
Infarctus du myocarde	6 (0,1)	2 (2,9)	2 (5,3)
Accident vasculaire cérébral	14 (0,3)	5 (7,1)	4 (10,5)
Complication vasculaires majeures	2 (0,0)	1 (1,4)	0
Complication vasculaires mineures	3 (0,1)	4 (5,7)	1 (2,6)
Hémorragies à risque mortel	6 (1,0)	1 (1,4)	1 (2,6)
Hémorragies majeures	12 (0,3)	5 (7,1)	2 (5,3)
Hémorragies mineures	24 (0,6)	10 (14,3)	6 (15,8)

Ce registre est de bonne qualité méthodologique, il apporte des données à moyen terme (2 ans) en vie réelle sur la survie et les événements indésirables des patients implantés avec une bioprothèse valvulaire aortique implantée par voie artérielle transcutanée ou par voie transapicale.

L'étude observationnelle ADVANCE publiée par Linke et al.⁷ inclut 1015 patients avec sténose aortique sévère contre-indiqués à la chirurgie ou considérés à haut risque chirurgical. L'objectif est d'évaluer le devenir des patients en vie réelle. Le critère de jugement principal est le taux d'événements cardiaques ou cérébrovasculaires majeurs à 30 jours post-opératoires (critère composé de la mortalité toutes causes, la survenue d'un infarctus du myocarde et la survenue d'un accident vasculaire cérébral et réintervention).

Le taux d'événements cardiaques ou cérébrovasculaires majeurs est de 8 % IC₉₅ % [6,3-9,7] à 30 jours et de 21,2 % IC₉₅ % [18,4-24,1] à 12 mois.

Les données échocardiographiques indiquent un taux de fuites paravalvulaires modérées à sévères de 13,3 % à 1 mois, 10,2 % à 6 mois et 10,8 % à 12 mois.

L'implantation d'un stimulateur cardiaque concerne 26,3 % [23,5 - 29,1] des patients à 1 mois et 29,2 % [25,6 - 32,7] à 12 mois.

Cette étude apporte des informations descriptives sur la survie à 1 an et les événements indésirables, notamment les régurgitations aortiques paravalvulaires, recensés dans une large cohorte de patients. Les patients inclus sont indiqués comme contre-indiqués à la chirurgie ou à haut risque chirurgical. Toutefois, l'analyse des EuroSCORE logistique des patients rend compte de 229 patients avec un EuroSCORE ≤ 10%, de 406 patients avec une EuroSCORE compris entre 10 et 20% et 360 avec une EuroSCORE > 20%.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

Les données disponibles sur les événements indésirables, portant sur le plus grand nombre de patients implantés avec les systèmes de la gamme COREVALVE, et publiées, proviennent de l'étude ADVANCE. L'analyse des complications péri-opératoires rend compte de 2 patients ayant eu une embolisation de la valve et 1 patient ayant eu une conversion vers la chirurgie. Aucune rupture d'anneau n'est rapportée. Un patient est décédé durant la procédure.

Les complications post-opératoires à 30 jours et 12 mois sont retranscrites ci-après :

	n=996	
	A 30 jours [IC à 95%]	A 12 mois [IC à 95%]
Mortalité Cardiovasculaire	3,4% [2,3 - 4,6]	11,7% [9,4 - 14,1]
Hémorragies	29,0% [26,1 - 31,9]	32,0% [28,4 - 35,6]
Hémorragies possiblement mortelles ou invalidantes	4,0% [2,8 - 5,3]	4,9% [3,3 - 6,6]
Hémorragies majeures	9,7% [7,8 - 11,6]	11,2% [8,7 - 13,6]
Hémorragies mineures	17,4% [15,0 - 19,9]	19,3% [16,3 - 22,4]
Complications Vasculaires	20,7% [18,2 - 23,3]	21,9% [18,7 - 25,0]
Majeures	10,9% [8,9 - 12,8]	12,0% [9,5 - 14,5]
Mineures	10,2% [8,2 - 12,1]	10,3% [7,9 - 12,6]
AVC ou accident ischémique transitoire	3,3% [2,2 - 4,5]	6,1% [4,3 - 7,9]
Accident vasculaire cérébral majeur	1,2% [0,5 - 1,9]	2,2% [1,1 - 3,3]
Accident vasculaire cérébral mineur	1,8% [1,0 - 2,7]	2,3% [1,1 - 3,5]
Accident ischémique transitoire	0,4% [0,0 - 0,8]	1,7% [0,7 - 2,7]
Insuffisance rénale aigue – stade III	0,4% [0,0 - 0,8]	0,6% [0,0 - 1,2]
Implantation stimulateur cardiaque	26,3% [23,5 - 29,1]	29,2% [25,6 - 32,7]
Mortalité toute cause ou dû à un accident vasculaire cérébral	5,1% [3,8 - 6,5]	18,4% [15,7 - 21,1]

Les données de matériovigilance rapportées par le demandeur portent sur la période du 1er octobre 2014 au 31 décembre 2014. Durant cette période, [REDACTED] ont été rapportés en Europe et classés comme suit :

[REDACTED]

Sur cette période, [REDACTED] COREVALVE a été vendu en Europe.

[REDACTED] COREVALVE de gammes antérieures, [REDACTED] la valve COREVALVE Evolut R [REDACTED] la gamme COREVALVE AOA :

Date de notification	Références	Événement	Commentaires	Pays
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

04.1.1.4. DONNÉES MANQUANTES

Des données spécifiques sur la survie des patients à long terme et la durabilité de la valve faisant l'objet de la demande restent manquantes.

Au total, les données demandées par la Commission dans les avis antérieurs pour le renouvellement d'inscription ont été fournies. Une étude met notamment en évidence un gain de survie à 1 an de suivi avec la valve COREVALVE AOA et COREVALVE EVOLUT AOA par rapport à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique. Le taux observé de pose de stimulateurs cardiaques restent importants chez les patients implantés avec les systèmes COREVALVE.

Les données cliniques disponibles portent sur des systèmes antérieurs de la gamme COREVALVE. Aucune donnée spécifique n'est disponible pour la valve faisant l'objet de la demande. Néanmoins, la Commission considère que les modifications apportées au système COREVALVE EVOLUT R par rapport à COREVALVE EVOLUT ne sont pas de nature à remettre en cause l'effet thérapeutique du système COREVALVE EVOLUT R.

La Commission ne remet pas en cause l'extrapolation des données ayant conduit à l'inscription et à la modification des conditions d'inscription de COREVALVE EVOLUT en faveur de COREVALVE EVOLUT R.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

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^{11,12,13}. Les bioprothèses valvulaires sont bien tolérées et ne favorisent pas la formation de thrombus mais leur longévité est inférieure à celle des prothèses mécaniques¹³. Les bioprothèses sont implantées préférentiellement chez les sujets de plus de 65 ans et ceux chez qui un traitement anticoagulant est contre-indiqué^{11,12,13}.

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

Pour les patients opérables mais ayant un haut risque opératoire compte tenu de l'existence de comorbidités associées, tous les facteurs de risque doivent être considérés par une équipe multidisciplinaire associant cardiologues et chirurgiens cardiovasculaires afin d'orienter le patient vers la technique la plus adaptée.

L'implantation d'une bioprothèse par voie artérielle transcutanée ou transapicale peut permettre un remplacement valvulaire chez des patients pour lesquels la chirurgie est récusée ou chez des patients à haut risque chirurgical.

¹¹ Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guideline on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur J Cardiothorac Surg 2012;42:S1-44.

¹² Svensson LG, Adams DH, Bonow RO, Kouchoukos NT, Miller DC, O'Gara PT, et al. Aortic valve and ascending aorta guidelines for management and quality measures. Ann Thorac Surg 2013;95:S1-66.

¹³ 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: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Thorac Cardiovasc Surg 2014;148:e1-132.

Au vu des données, la Commission estime que l'implantation transartérielle d'une bioprothèse, pour permettre le remplacement valvulaire chez les patients à haut risque chirurgical ou ayant une contre-indication à la chirurgie, répond à un besoin déjà couvert.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DU PRODUIT

La Commission estime que la valve COREVALVE EVOLUT R a un intérêt dans la prise en charge des sténoses aortiques sévères symptomatiques chez les patients à haut risque chirurgical ou ayant une contre-indication à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique.

La Commission rappelle que pour toute demande d'extension d'indications à des situations non prises en charge sur la LPPR, une démonstration de l'efficacité, de la sécurité et de l'efficience par rapport au remplacement valvulaire aortique chirurgical est attendue.

04.2. INTÉRÊT DE SANTÉ PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITÉ 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 avec une survie moyenne de 15 à 50 % à 5 ans.

L'insuffisance aortique se manifeste par une régurgitation du sang dans le cœur gauche. La surcharge hémodynamique qui en résulte se traduit par une insuffisance cardiaque et un angor. En l'absence d'un traitement chirurgical adapté, une insuffisance aortique symptomatique se traduit par une mortalité de 10 à 20 % par an¹⁴.

L'absence de traitement adapté des sténoses ou insuffisances de bioprothèses valvulaires aortiques chirurgicales préalablement implantées engage le pronostic vital des patients ayant une contre-indication au remplacement valvulaire aortique conventionnel.

04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE 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 asymptomatiques. Cette même étude montre que 31,8 % des patients ayant une valvulopathie sévère symptomatique sont récusés à la chirurgie de remplacement valvulaire en raison de comorbidités associées¹⁵.

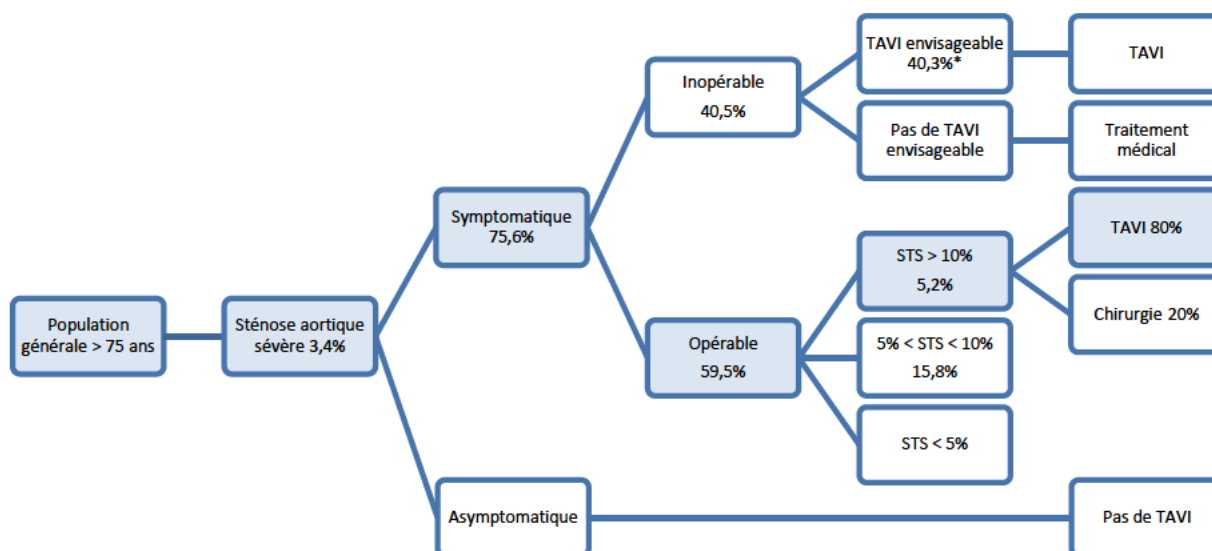
Une enquête épidémiologique plus récente réalisée sur la population américaine met en évidence une augmentation de la prévalence de la sténose aortique avec l'âge avec des

¹⁴ Bonow RO, Lakatos E, Maron BJ, Epstein SE. Serial long-term assessment of the natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function. *Circulation* 1991;84:1625-1635.

¹⁵ 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;98:5-61.

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 ans¹⁶.

Une étude récente sur la prévalence de la sténose aortique a permis l'élaboration d'un modèle permettant d'évaluer le nombre de patients potentiellement éligibles au remplacement valvulaire aortique par voie transcutanée¹⁷. Cette étude s'est basée sur une revue systématique de la littérature associée à la réalisation d'une méta-analyse. Au total, le modèle proposé est résumé dans le schéma suivant :



*40,3% [33,8-46,7] études européennes
28,7% [22,8-34,6] toutes études confondues

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 artérielle transcutanée ou transapicale est effectuée sans circulation extracorporelle et peut être réalisée sous anesthésie locale pour la voie d'abord rétrograde transfémorale.

Une étude contrôlée randomisée 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 an¹⁸. 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. Les données à 5 ans

¹⁶ Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368:1005-11.

¹⁷ Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, *et al*. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modelling study. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1002-12.

¹⁸ Leon MB, Smit 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;363:1597-607.

confirment le gain de survie chez les patients implantés avec une valve aortique par voie transartérielle¹⁹.

Concernant les patients à haut risque chirurgical, deux études contrôlées randomisées sont disponibles. La première montre la non-infériorité de l'implantation de valve aortique par voie rétrograde transfémorale ou transapicale par rapport à la chirurgie conventionnelle en termes de taux de décès à 1 an de suivi²⁰. Les données à 5 ans de cette étude rendent compte d'un taux de mortalité sans différence significative entre les deux groupes. Le taux de complications vasculaires majeures est toutefois retrouvé significativement plus important à 5 ans dans le groupe traité par valve aortique, et les régurgitations aortiques modérées à sévères sont associées à une mortalité augmentée dans ce même groupe²¹. La seconde étude disponible met en évidence la supériorité de la technique transcutanée par rapport à la chirurgie conventionnelle sur le même critère⁶. En outre, chaque alternative présente ses risques et ses complications.

Les bioprothèses chirurgicales sont implantées préférentiellement chez les sujets de plus de 65 ans et ceux chez qui un traitement anticoagulant est contre-indiqué¹⁴. Par conséquent, les patients concernés par l'implantation d'une bioprothèse valvulaire aortique par voie transartérielle au sein d'une première bioprothèse chirurgicale dégénérée ont des antécédents de chirurgie cardiaque et peuvent être âgés. En fonction de l'évaluation de leurs comorbidités associées, ces patients peuvent être récusés à une seconde chirurgie de remplacement valvulaire aortique les laissant sans alternative thérapeutique, hormis le traitement médical bien conduit.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DE SANTÉ PUBLIQUE

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, la valve aortique implantée par voie artérielle transcutanée COREVALVE EVOLUT R a un intérêt de santé publique dans les indications retenues.

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 prévues 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 :

• Patient avec sténose aortique sévère symptomatique (surface valvulaire aortique indexée $< 0,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), et/ou insuffisance aortique par dégénérescence de la valve aortique bioprothétique chirurgicale, contre-indiqué à la chirurgie.

La contre-indication est caractérisée par un Euroscore logistique $\geq 20\%$ ou un score STS $\geq 10\%$.

• Patient avec sténose aortique sévère symptomatique (surface valvulaire aortique indexée $< 0,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) à haut risque chirurgical

¹⁹ Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, Tuzcu EM, Svensson LG, Kodali S. *et al.* 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015; 385:2485-91.

²⁰ 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;364:2187-98.

²¹ Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM *et al.* 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015; 385:2477-84

Le haut risque chirurgical est caractérisé par un score STS compris entre 8 et 10% et un risque de mortalité ou morbidité irréversible opératoire (jusqu'à 30 jours post-opératoires) > 15%.

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 artérielle transcutanée et 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. SPÉCIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITÉS 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.

Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)

L'indication du remplacement valvulaire aortique doit être évaluée lors d'une réunion de concertation multidisciplinaire (RCP) en prenant en compte les comorbidités et les scores dédiés. Cette RCP doit être assortie de la rédaction d'un compte rendu qui sera annexé au dossier médical du patient.

La réunion de concertation pluridisciplinaire doit impliquer 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.

Composition des équipes :

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 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 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 artérielle transcutanée 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 implanteur avec une évaluation cardiaque et gériatrique.

06 AMÉLIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPARATEURS RETENUS

Au regard des résultats de l'étude US COREVALVE (cohorte haut risque et cohorte extrême risque) :

- le comparateur retenu pour la contre-indication à la chirurgie est le traitement médical de référence
- le comparateur retenu pour le haut risque chirurgical est la chirurgie de remplacement valvulaire aortique

06.2. NIVEAUX D'ASA

Les données de l'étude US COREVALVE mettent en évidence un gain de survie à 1 an de suivi avec la valve COREVALVE AOA par rapport à la chirurgie de remplacement valvulaire. Dans la cohorte des patients contre-indiqués à la chirurgie, l'hypothèse sur le critère primaire a été remplie.

La Commission s'est prononcée pour :

- **une amélioration majeure du service attendu (ASA I) par rapport au traitement médical de référence chez les patients contre-indiqués à la chirurgie**
- **une amélioration mineure du service attendu (ASA IV) par rapport à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique chez les patients à haut risque chirurgical**

07 CONDITIONS DE RENOUELEMENT ET DURÉE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUELEMENT

Le renouvellement d'inscription sera conditionné notamment à :

- La transmission des données à long terme du registre FRANCE 2
- La transmission des résultats des différentes cohortes de l'étude US COREVALVE, y compris les volets « continued acces protocol »

La Commission prendra connaissance des données du registre France TAVI.

07.2. DURÉE D'INSCRIPTION PROPOSÉE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

Au 1^{er} janvier 2015, selon les données de l'INSEE, le nombre de Français âgés de plus de 75 ans était de 6 055 866.

D'après les recommandations de la Société Française de Cardiologie¹⁵ sur la prise en charge des valvulopathies, les données épidémiologiques évaluent la prévalence du rétrécissement aortique serré à 3% chez les patients âgés de plus de 75 ans.

D'après les données de la *European Society of Cardiology*¹¹, 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 symptomatique s'élève à 85 569 patients, parmi lesquels 27 211 patients seraient récusés à la chirurgie.

La méta-analyse de Osnabrugge *et al.*¹⁷ sur la prévalence de la sténose aortique a permis l'élaboration d'un modèle permettant d'évaluer le nombre de patients potentiellement éligibles au remplacement valvulaire aortique par voie transcutanée.

Le modèle met en évidence que parmi les patients de plus de 75 ans avec sténose aortique sévère symptomatique :

- 28,7% des patients récusés à la chirurgie seraient éligibles au traitement par bioprothèse valvulaire aortique implantée par voie transcutanée, soit rapporté à la population française **7 809 patients**.
- 5,2% des patients opérables seraient à haut risque chirurgical (STS-PROM >10%) parmi lesquels 80% seraient éligibles à un traitement par bioprothèse valvulaire aortique implantée par voie transcutanée, soit rapporté à la population française **2 430 patients**.

Cette estimation est une estimation basse car les indications retenues par la Commission concernent un score STS > 8%.

Au vu du registre national FRANCE 2, la fréquence de réalisation de la procédure dite « valve-in-valve » est de 1,7% de tous les patients ayant un remplacement valvulaire aortique par voie transcathéter. Ainsi, parmi les 6 393 patients éligibles à la technique, **108 patients** ont une bioprothèse valvulaire aortique chirurgicale dégénérescente (population

rejointe). Aucune donnée ne permet d'approcher plus précisément la population cible de cette indication.

Les données du PMSI permettent d'apprécier la population rejointe qui est de l'ordre de 5 200 patients en 2014 :

Code	Libellé	Nombre d'actes
DBLF001	Pose d'une bioprothèse de la valve aortique par voie artérielle transcutanée	4725
DBLA004	Pose d'une bioprothèse de la valve aortique par abord de l'apex du cœur par thoracotomie sans CEC	439
	TOTAL	5164

Concernant les interventions chirurgicales, selon les données du PMSI, il y a eu de l'ordre de 10 100 interventions en 2014.

Code	Libellé	Nombre d'actes		
		2012	2013	2014
DBKA001	Remplacement de la valve aortique par homogreffe, par thoracotomie avec CEC	16	24	16
DBKA003	Remplacement de la valve aortique par bioprothèse sans armature, par thoracotomie avec CEC	263	231	173
DBKA006	Remplacement de la valve aortique par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC	9055	8693	8341
DBKA011	Remplacement de la valve aortique par prothèse en position non anatomique, par thoracotomie avec CEC	1173	1398	1536
	TOTAL	10509	10346	10066

Ainsi, la population cible de la bioprothèse COREVALVE EVOLUT R dans les indications retenues par la Commission est au minimum de 10 250 patients.