



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES
TECHNOLOGIES DE SANTE

AVIS DE LA COMMISSION

10 janvier 2012

CONCLUSIONS	
Nom :	Valve EDWARDS SAPIEN XT modèle 9300 TFX avec cathéter de pose NOVAFLEX+ (voie transfémorale)
Modèles et références retenus :	Ceux proposé page 5
Fabricant :	Edwards Lifesciences LLC
Demandeur :	Edwards Lifesciences SAS
Données disponibles :	<u>Données non spécifiques :</u> En octobre 2011, sur la base d'une analyse de la littérature menée sur la période 2007-2011, la HAS a établi des recommandations de prise en charge sur l'implantation des valves aortiques implantées par voie transartérielle ou transapicale et a établi un cahier des charges auquel doit répondre les centres planteurs. La technique a montré son intérêt en termes de mortalité à 1 an par rapport au traitement médical optimal. Cependant, comparée à la chirurgie sur ce même critère chez le patient à haut risque chirurgical, la technique n'a pas fait la démonstration de sa supériorité. <u>Données spécifiques :</u> Seules les études dont des données spécifiques à la valve EDWARDS SAPIEN XT implantée par voie transfémorale pouvaient être extraites ont été retenues. Dans ce cadre, ont été sélectionnés le registre FRANCE 2, l'étude de faisabilité PREVAIL EU et une étude publiée avec analyse rétrospective : - L'objectif du registre FRANCE 2 était de recueillir les données de sécurité et d'efficacité de tous les patients implantés en France depuis le 1er janvier 2010 jusqu'au 31 décembre 2011 avec une durée de suivi de 5 ans. Les résultats fournis portent sur une analyse intermédiaire (au 1er mars 2011) avec des résultats disponibles pour 545 patients à 1 mois et 267 patients à 6 mois. Lorsque le dispositif est implanté par voie transfémorale, il est noté une incidence d'implantation de stimulateur cardiaque de 7,2% (7% de nécessité et 0,2% de principe) à 1 mois. - PREVAIL EU est une étude de faisabilité prospective multicentrique ayant inclus 213 patients. Les résultats fournis sont des analyses intermédiaires et portent respectivement sur des durées de suivi de 1 mois et 1 an (nombre de patients suivis : n=189 et n=122 respectivement). Cette étude est de faible qualité méthodologique (méthodologie peu décrite, absence de définition formelle des critères de jugement). - L'étude avec analyse rétrospective avait pour objectif de rapporter l'expérience d'un centre en termes de complications (utilisation de définitions standardisées) jusqu'à 1 mois de suivi. Cent vingt patients ont été suivis dont 54 avec la valve EDWARDS SAPIEN XT. Cette étude est de faible qualité méthodologique compte tenu de son schéma d'analyse avec une possible sous-estimation des événements cliniques. Les résultats de ces 3 études sont concordants avec les données issues de la littérature en termes de mortalité, de complications et d'efficacité. Cependant, aucune des études n'a été réalisée avec le système d'insertion NOVAFLEX+.

Service Attendu (SA) :	Suffisant, en raison de : - 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.
Indications :	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).
Eléments conditionnant le SA : - Spécifications techniques : - Modalités de prescription et d'utilisation :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant. 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 : ► <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.

▶ 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.

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 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 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 implanteur avec une évaluation cardiaque et

	gériatrique.
Amélioration du SA :	ASA de niveau V par rapport au dispositif EDWARDS SAPIEN 9000 TFX associé au système d'insertion RETROFLEX.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	3 ans
Conditions du renouvellement :	Le renouvellement d'inscription sera conditionné 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 la bioprothèse EDWARDS SAPIEN XT et en intégrant des données sur la qualité de vie. - La transmission des résultats de l'étude PARTNER II et du registre SOURCE XT.
Population cible :	De l'ordre de 5 175 patients par an en France.

ARGUMENTAIRE

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.

■ Modèles et références

Nom du produit	Système de 23 mm (9355NF23)	Système de 26 mm (9355NF26)
	Modèles / références	
Valve cardiaque transcathéter Edwards Sapien XT	9300TFX (23 mm)	9300TFX (26 mm)
Système de mise en place Novaflex+ ^(*)	9355FS23	9355FS26
Ensemble de la gaine d'introduction extensibles Edwards	916ES23	918ES26
Kit de dilateurs Retroflex	9100DKS	
Cathéter à ballonnet transfémoral Edwards	9350BC20	9350BC23
Sertisseur	9350CR	
Dispositif de gonflage Atrion QL2530	96402	
^(*) Comprend l'accessoire de sertissage Qualcrimp, 9300OC et butée de sertissage en 2 pièces		

■ 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.

■ Applications

La demande concerne l'indication suivante :

« Patients présentant une sténose aortique calcifiante sévère, symptomatique (surface aortique valvulaire < 1,0 cm²) qui nécessite un remplacement valvulaire aortique et dont le risque de mortalité péri-opératoire/interventionnelle est estimé ≥ 15%. »

Historique du remboursement

Il s'agit d'une première demande d'inscription.

Aucune valve avec implantation par voie transartérielle n'est inscrite sur la LPPR.

La valve péricardique bovine EDWARDS SAPIEN 9000 TFX (de génération antérieure au système faisant l'objet de la demande d'inscription) associée au système d'insertion RETROFLEX a obtenu un service attendu suffisant le 12 décembre 2007. Le ministre a décidé d'une prise en charge du dispositif dans le cadre du GHS 1522 officialisé par la publication au JO des arrêtés du 19 février 2009 (modifié par l'arrêté du 10 février 2010) et du 27 février 2009.

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ Marquage CE

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

■ Description

La bioprothèse **EDWARDS SAPIEN XT** 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. La bioprothèse est implantée par voie rétrograde transfémorale ou par voie transapicale avec minithoracotomie après dilatation au ballonnet sans retrait de la valve native. Cette bioprothèse est disponible en 2 diamètres :

- ▶ 23 mm pour un diamètre d'anneau natif compris entre 18 et 22 mm (mesure réalisée par échocardiographie transœsophagienne) ;
- ▶ 26 mm pour un diamètre d'anneau natif compris entre 21 et 25 mm (mesure réalisée par échocardiographie transœsophagienne) ;

La valve EDWARDS SAPIEN XT associée au système d'insertion NOVAFLEX+ diffère de la génération précédente EDWARDS SAPIEN 9000 TFX associée au système d'insertion RETROFLEX par les éléments suivants :

- modification de la plate-forme en termes de forme de maille et d'alliage métallique ;
- modification du dessin des feuillets de la valve ;
- réduction des diamètres des systèmes d'insertion.

■ Fonctions assurées

Les bioprothèses aortiques implantées par voie transartérielle ne nécessitent pas de chirurgie avec sternotomie. Elles sont conçues pour être implantées par voie artérielle transcutanée puis elles sont avancées 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 ne peut être envisagée.

■ Acte ou prestation associée

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).

Service attendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données : évaluation de l'effet thérapeutique / effets indésirables

Données non spécifiques – Rapports d'évaluation technologique (2011)

Rapport KCE (septembre 2011)¹ - Belgique

Cette évaluation s'est appuyée sur l'exploitation des deux études américaines PARTNER A², PARTNER B³, l'étude Continued Access (consultable dans le rapport FDA relatif à la valve EDWARDS SAPIEN), le registre belge ainsi que sur un modèle économique développé à partir des études PARTNER. Elle avait pour objectif d'actualiser le rapport du KCE de 2008. La recommandation rendue ne porte que sur les valves de la gamme Edwards. A l'issue de l'évaluation, le KCE recommande l'implantation de cette valve aux seuls patients ayant une contre-indication anatomique (aorte porcelaine, thorax irradié, déformation thoracique) au remplacement valvulaire aortique chirurgical.

Rapport HAS (octobre 2011)⁴ – Analyse globale des données d'efficacité et de sécurité

Dans le cadre de la réévaluation des valves aortiques transcutanée, la recherche bibliographique a permis de retenir 2 essais contrôlés randomisés, 8 études de cohortes et 4 études avec analyse rétrospective.

L'ensemble des études retenues rapportent des taux de décès à 1 mois de 1,7 à 18,8 %, dont 1,7 % à 10,4 % d'origine cardio-vasculaire. À 1 an, les taux de décès rapportés sont compris entre 21,9 et 50,7 %. La plupart des essais et registres rapportent jusqu'à 1 mois de suivi des taux de saignements majeurs ou engageant le pronostic vital au-delà de 10 %, et ce quel que soit le type de valve implantée ou la voie d'abord empruntée. Les saignements ont lieu principalement durant les premières 24 heures suivant l'implantation. La fréquence des événements cérébro-vasculaires se situe entre 1,7 et 13,5 % à 1 mois, avec 1,7 à 7 % d'événements majeurs. Concernant les complications vasculaires, les définitions utilisées dans les études sont différentes. En reprenant les définitions harmonisées issues du consensus d'experts VARC⁵ (Valve Academic Research Consortium), les complications vasculaires majeures sont de l'ordre de 6 à 25,9 % et les complications vasculaires mineures de 7,4 à 28,3 %. En termes de complications cardiaques, il est rapporté des taux d'infarctus du myocarde au cours du premier mois de suivi compris entre 0 et 5,6 %, les endocardites restent des événements rares (de 0 à 1,1 %), et les taux d'implantation de stimulateur cardiaque sont variables en fonction du type de valve implanté. Avec une valve de la gamme Edwards, entre 3,4 et 16,3 % des patients ont dû subir une implantation de stimulateur cardiaque contre 15,4 à 26,9 % pour la gamme Corevalve. Enfin, une insuffisance rénale aiguë (dans les 72 heures suivant la procédure) de stade 3 (selon les définitions standardisées du VARC) a été constatée chez 2,3 à 11,6 % des patients.

¹ Centre fédéral d'expertise des soins de santé. L'implantation percutanée de valves aortiques (TAVI): évaluation actualisée de la technologie. KCE reports 163B. Bruxelles: KCE; 2011.

http://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/kce_163b_tavi_actualisation.pdf (au 13/12/2011)

² 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.

³ 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.

⁴ Haute Autorité de Santé. Réévaluation des bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie artérielle transcutanée ou par voie transapicale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2011.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/rapport_has_valves_aortiques_transcutanees_2011.pdf (au 13/12/2011)

⁵ Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, Blackstone EH, Cutlip DE, Kappetein AP, et al. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. Eur Heart J 2011;32(2):205-17.

Les données décrivent une courbe d'apprentissage de la technique d'implantation des valves aortiques par voie transartérielle ou transapicale, sans description explicite d'un seuil d'activité. Les données contemporaines, où la technique a été acquise par les équipes, montrent des taux de succès d'implantation de l'ordre de 95 % avec des résultats d'efficacité immédiats, notamment une diminution du gradient transvalvulaire moyen (8 à 12,7 mmHg en postimplantation), une augmentation de la surface valvulaire aortique effective (1,5 à 1,8 cm² en postimplantation) et une amélioration du statut fonctionnel selon la classification NYHA (plus de la moitié des patients en classe I/II en postimplantation) sans dysfonction valvulaire notable. L'ensemble de ces résultats sont maintenus jusqu'à 2 ans. Le bénéfice de la technique sur la qualité de vie et l'état de santé général des patients ne peut être interprété, compte tenu des résultats parcellaires disponibles. De plus, il existe un risque de conversion chirurgicale en urgence avec des taux compris entre 0 et 5,4 % selon les études et un taux d'implantation « valve-in-valve » de 0,5 à 5 %, événement témoignant de l'échec d'une première tentative d'implantation (fuite importante, migration). Il est également relevé des fuites aortiques paravalvulaires d'intensité légère à modérée, avec des incertitudes de l'impact de cet événement à long terme.

Données spécifiques

Seules les données individualisables portant sur le dispositif EDWARDS SAPIEN XT implanté par voie transfémorale ont été retenues :

- le registre FRANCE 2,
- l'étude de Mussardo,
- l'étude de faisabilité PREVAIL EU.

Registre FRANCE 2

FRANCE 2 est un registre national français destiné à renseigner les données de sécurité et d'efficacité de tous les patients implantés avec une valve transcutanée en France entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2011. Au total, 1688 patients ont été implantés avec 1 des 4 types de valves disponibles (EDWARDS SAPIEN, EDWARDS SAPIEN XT, COREVALVE et COREVALVE ACCUTRAK). Les patients avaient un Euroscore logistique médian de 19,8 et un score STS médian de 10,1. Pour les patients ayant un Euroscore logistique < 20% ou un score STS < 10%, les comorbidités n'ont pas pu être analysées.

Au 1^{er} mars 2011, 729 patients ont reçu une valve EDWARDS SAPIEN XT (dont 643 implantées par voie transfémorale). Les données cliniques sur cette valve sont limitées, avec un suivi à 6 mois pour 288 patients (dont 267 implantées par voie transfémorale).

Le critère de jugement principal était 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 étaient le taux de survie sans événement clinique, les complications et les critères classiques d'efficacité (taux de succès, performances hémodynamiques, évolution du statut fonctionnel).

Les principaux résultats obtenus à 1 et 6 mois pour tous les patients inclus dans le registre et les patients implantés par voie transfémorale avec le système EDWARDS SAPIEN XT sont répertoriés dans le tableau suivant :

	1 mois		6 mois	
	Total	EDWARDS SAPIEN XT transfémorale	Total	EDWARDS SAPIEN XT transfémorale
Taux de mortalité (Kaplan Meier) % - IC _{95%}	9,9% (160) [8,5% - 11,4%]	7,5% (46) [5,4% - 9,6%]	19,1% (256) [17% - 21,5%]	17,6% (82) [10,8% - 32,2%]
Taux de survie sans événement clinique (Kaplan Meier) % - IC _{95%}	46,2% (n=795) [43,7% - 48,6%]	52,1% (340) [48,2% - 56%]	36,5% (n=701) [33,9% - 39,1%]	41,3% (306) [36,7% - 45,8%]
Implantation de stimulateur cardiaque - %	12,1% (215)	7,2% (46)	12,6% (212)	7,5% (48)
Saignements - %	16,1% (272)	16,2% (104)	17,1% (288)	17,3% (111)
Insuffisance rénale - %	4,9% (81)	3,1% (20)	5,2% (87)	3,3% (21)
Complications vasculaires - %	10,6% (179)	12,6% (81)	11,3% (191)	13,1% (84)
Événements neurologiques	3,1% (52)	3,4% (22)	3,4% (58)	3,4% (22)
Accident vasculaire cérébral - %	1,9% (29)	1,7% (11)	1,9% (32)	1,7% (11)
Accident ischémique transitoire - %	1,1% (19)	1,4% (9)	1,3% (22)	1,4% (9)
Surface aortique effective – cm ²	1,812 ± 0,529	1,798 ± 0,502	1,764 ± 0,545	1,741 ± 0,531
Gradient transvalvulaire moyen – mmHg	10 ± 5,6	10,5 ± 4,3	9,7 ± 4,3	10,7 ± 4,1
Classe NYHA				
I / II	88,5% (1042)	87,6% (420)	89,1% (612)	89% (202)
III / IV	11,5% (135)	12,3% (59)	10,9% (75)	11% (25)

Les résultats retrouvés pour le système EDWARDS SAPIEN XT implanté par voie transfémorale en termes de données d'efficacité ou de sécurité sont concordants avec les données de la littérature et la valve de génération précédente EDWARDS SAPIEN.

Etude de Mussardo

L'objectif de l'étude monocentrique de Mussardo⁶ avec analyse rétrospective était de rapporter l'expérience d'un centre en termes de complications (avec définition standardisée selon le VARC⁵) jusqu'à 1 mois de suivi suite à l'implantation par voie transfémorale d'une valve de la gamme Edwards sur 120 patients consécutifs ayant une sténose aortique symptomatique sévère (66 patients avec la valve EDWARDS SAPIEN et 54 patients avec la valve EDWARDS SAPIEN XT). Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir un Euroscore logistique ≥ 20% ou un STS ≥ 10% et les comorbidités non prises en compte dans ces scores étaient recherchées.

Les résultats rapportés sont concordants avec les résultats issus de la littérature. Le taux de mortalité retrouvé à 1 mois est de 3,7% (n=2) pour la valve EDWARDS SAPIEN XT. Les principales complications mises en évidence sont les saignements mettant en jeu le pronostic vital du patient (18,5% pour la valve SAPIEN XT et 25,8% pour la valve Edwards SAPIEN) et les complications vasculaires majeures (11,1% pour la valve EDWARDS SAPIEN XT et 33,3% pour la valve EDWARDS SAPIEN).

Compte tenu de son dessin, cette étude est de faible qualité méthodologique. Les résultats portent sur un nombre limité de patients (n=66 dans le groupe EDWARDS SAPIEN et n=54 avec la valve EDWARDS SAPIEN XT), aucun critère de jugement principal n'a été défini a priori et l'étude n'a pas été construite pour réaliser des comparaisons statistiques entre les deux types de valves implantées. De plus, compte tenu du schéma rétrospectif de l'analyse, il est possible que le nombre de complications ait été sous-estimé.

Etude PREVAIL EU

L'étude PREVAIL EU est une étude prospective, multicentrique non comparative concernant l'implantation par voie transfémorale de la valve EDWARDS SAPIEN XT. Il s'agit d'une étude de faisabilité non publiée ayant pour objectif de préparer l'étude américaine PARTNER II⁷. Les

⁶ Mussardo M, Latib A, Chieffo A, Godino C, Ielasi A, Cioni M, et al. Periprocedural and short-term outcomes of transfémorale transcatheter aortic valve implantation with the Sapien XT as compared with the Edwards Sapien valve. JACC Cardiovasc Interv 2011;4(7):743-50.

⁷ L'étude PARTNER II vise à comparer les valves EDWARDS SAPIEN et EDWARDS SAPIEN XT chez le patient contre-indiqué à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique.

résultats fournis sont des analyses intermédiaires (213 patients inclus, 189 patients suivis à 1 mois et 122 patients suivis à 1 an). Les critères d'inclusion des patients ne sont pas décrits. Seules des données jusqu'à un an de suivi sont disponibles.

Trois systèmes d'insertion distincts ont été utilisés. Deux cents patients ont été implantés, 60 avec les systèmes d'insertion RETROFLEX 3 ou 4 et 140 avec le système d'insertion NOVAFLEX. Les patients inclus avaient en moyenne un Euroscore logistique $\geq 20\%$ et un STS $\geq 10\%$. Les taux de survie retrouvés à 1 mois puis 1 an de suivi sont respectivement de 88,3% et 75% avec les systèmes d'insertion RETROFLEX et de 81,4% et 84,2% avec le système d'insertion NOVAFLEX. Le système d'insertion NOVAFLEX+ faisant l'objet de la demande n'a pas été étudié. Les principales complications à 1 mois sont :

- les implantations de stimulateur cardiaque (taux de survie sans implantation de stimulateur cardiaque de 80,8% avec les systèmes RETROFLEX et 91,3% avec le système d'insertion NOVAFLEX) ;
- les complications vasculaires majeures (taux de survie sans complications vasculaires majeures de 90% avec les systèmes d'insertion RETROFLEX et 88,5% avec le système d'insertion NOVAFLEX) ;
- les saignements (taux de survie sans saignement de 79,5% avec les systèmes d'insertion RETROFLEX et 82,7% avec le système d'insertion NOVAFLEX).

Les résultats de cet essai sont concordants avec les données issues de la littérature. Cependant, cette étude de faisabilité est de faible qualité méthodologique en raison de l'absence de définition des critères d'inclusion et d'une méthodologie peu décrite. Les critères de jugement ne sont pas définis clairement et aucune analyse statistique n'a été prévue.

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. Les bioprothèses valvulaires sont bien tolérées et ne favorisent pas la formation de thrombus mais leur longévité est inférieure à celle des prothèses mécaniques^{8,9}.

Les bioprothèses sont implantées préférentiellement chez les sujets de plus de 65 ans et ceux chez qui un traitement anticoagulant est contre-indiqué⁸.

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.

Au vu des données fournies, la valve EDWARDS SAPIEN XT associée au système d'insertion NOVAFLEX+ a un intérêt thérapeutique pour les patients ayant une sténose aortique sévère symptomatique qui ont une contre-indication à la chirurgie (l'indication du remplacement valvulaire aortique devant 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).

⁸ Recommandations de la Société française de cardiologie concernant la prise en charge des valvuloplasties acquises et des dysfonctions de prothèse valvulaire. Arch Mal Cœur Vaisseaux 2005, 98 ; suppl : 5-61

⁹ 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

2. Intérêt de santé publique attendu

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. La survie moyenne est comprise entre 2 et 5 ans¹⁰ 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 des nombreuses comorbidités associées¹¹. Le taux de décès à 1 an des patients contre-indiqués à la chirurgie conventionnelle pris en charge médicalement est de 49,7%³.

2.2 Epidémiologie 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 asymptomatiques⁸.

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 ans¹².

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 $\geq 20\%$ et/ou score STS $\geq 10\%$).

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 randomisée³ 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 chirurgical², 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.

¹⁰ 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

¹¹ 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.

¹² 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.

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.

Au total, la Commission considère que le service attendu de la valve EDWARDS SAPIEN XT associée au système d'insertion NOVAFLEX+ est suffisant pour son inscription sur la liste des produits et prestations remboursables dans les indications retenues.

Éléments conditionnant le Service Attendu

■ Spécifications techniques minimales

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

■ Modalités de prescription et d'utilisation

Indications :

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).

Conditions de réalisation – cahier des charges

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 implanteur avec une évaluation cardiaque et gériatrique.

Amélioration du Service Attendu
--

Au vu des données disponibles, la Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu du dispositif EDWARDS SAPIEN XT associé au système d'insertion NOVAFLEX+ par rapport au dispositif EDWARDS SAPIEN 9000 TFX associé au système d'insertion RETROFLEX dans les indications retenues.

Conditions de renouvellement et durée d'inscription

Conditions de renouvellement :

Le renouvellement d'inscription sera conditionné 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 la bioprothèse EDWARDS SAPIEN XT et en intégrant des données sur la qualité de vie.
- La transmission des résultats de l'étude PARTNER II et du registre SOURCE XT.

Durée d'inscription proposée : 3 ans.

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 personnes¹³.

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'ESC¹¹, 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 qui est de l'ordre de 1 500 patients en 2010 :

Code	Libellé	Nombre d'actes
DBLF001	Pose d'une bioprothèse de la valve aortique par voie artérielle transcutanée	1 222
DBLA004	Pose d'une bioprothèse de la valve aortique par abord de l'apex du cœur par thoracotomie sans CEC	254
	TOTAL	1 476

Cependant, cette évaluation sous-estime le nombre de patients traités dans la mesure où tous les centres qui ont obtenu l'habilitation à implanter les valves aortiques transcutanées le 29 décembre 2009 n'ont pas débuté leur activité au 1 janvier 2010.

Concernant les interventions chirurgicales, selon les données du PMSI, il y aurait en moyenne 11 100 actes de remplacements valvulaires aortiques :

¹³ Pla A, Beaumel C. Bilan démographique 2010. La population française atteint 65 millions d'habitants. Insee Première 2011;(1332).

Code	Libellé	Nombre d'actes		
		2008	2009	2010
DBKA001	Remplacement de la valve aortique par homogreffe, par thoracotomie avec CEC	7	19	15
DBKA003	Remplacement de la valve aortique par bioprothèse sans armature, par thoracotomie avec CEC	389	259	255
DBKA006	Remplacement de la valve aortique par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC	10 689	10 926	10 290
DBKA011	Remplacement de la valve aortique par prothèse en position non anatomique, par thoracotomie avec CEC	48	138	169
	TOTAL	11 133	11 342	10 729

A partir des données du PMSI et de l'étude de lung *et al.*¹¹ (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 5 175 patients par an en France. Il est difficile de réaliser une estimation plus précise de la population cible.

Pour information, les données du registre national FRANCE 2 renseignent plus précisément les voies d'abord utilisées pour l'implantation de bioprothèses valvulaires transcutanées (données disponibles au 1^{er} mars 2011) :

- 74,7% pour la voie transfémorale ;
- 19,7% pour la voie transapicale ;
- 5,2% pour la voie sous-clavière ;
- 0,4% autres.