

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

25 juin 2013

CONCLUSIONS

ACURATE TA, Valve aortique implantée par voie transapicale avec son cathéter de pose

Demandeur : SYMETIS SA (Suisse)

Fabricant : SYMETIS SA (Suisse)

*Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 2)*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.

Service Attendu
(SA) :**Insuffisant**

L'intérêt thérapeutique la valve aortique ACURATE TA implantée par voie transapicale ne peut être établi dans les indications retenues compte tenu des limites méthodologiques des données fournies.

Données
analysées :

Les données retenues sont issues de deux séries de cas.

Etude First-in-man (40 patients inclus)

Cette étude prospective, multicentrique, non comparative avait pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité de la valve ACURATE TA chez des patients ayant une sténose aortique symptomatique et ayant un haut risque chirurgical. Le critère de jugement principal était l'évaluation du taux de MAVRE (Major Adverse Valve-Related Event) à 30 jours.

Etude Pilote (50 patients inclus)

Cette étude prospective, multicentrique, non comparative avait pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité de l'implantation de la valve ACURATE TA chez des patients ayant une sténose aortique symptomatique sévère et ayant un haut risque chirurgical. Le critère de jugement principal était l'évaluation de la survie à 30 jours.

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

Référence	Dénomination	Taille (mm)	Diamètre de l'anneau aortique (en mm)	Système de pose
SYM-SV23-001	ACURATE TA S	23	$21 \leq \varnothing \leq 23$	SYM-DS-001
SYM-SV25-001	ACURATE TA M	25	$23 < \varnothing \leq 25$	
SYM-SV27-001	ACURATE TA L	27	$25 < \varnothing \leq 27$	

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile :

- ▶ La valve est conditionnée dans un flacon en plastique scellé rempli d'une solution de glutaraldéhyde. Ce flacon est contenu dans un boîtier ayant un indicateur de température.
- ▶ Le système de mise en place est fourni dans une pochette stérile. La pointe conique du système de pose, le bouton de sécurité et les outils de chargement sont emballés séparément dans un sachet.

01.3. INDICATION(S) REVENDIQUEE(S)

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.

01.4. COMPAREUR(S) REVENDIQUE(S)

Valve EDWARDS SAPIEN XT 9300TFX associée au système d'insertion ASCENDRA.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR de la valve ACURATE TA.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III (DMI), notification par le NSAI (n°0050), Irlande.

03.2. DESCRIPTION

La bioprothèse ACURATE TA implantée par voie transapicale est composée d'une armature radio-opaque auto-expansible en Nitinol, d'une valve biologique d'origine porcine composée de 3 feuillets non coronariens et d'une membrane en polyéthylène téréphtalate.

Le système de largage de 33F est composé de trois parties : une partie inférieure souple contenant la lumière du fil guide, une partie extérieure souple contenant la bioprothèse comprimée et une poignée de libération.

Le déploiement de la valve est contrôlé et réalisé en deux étapes avec la possibilité de repositionner la bioprothèse.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Les bioprothèses aortiques implantées par voie transapicale ne nécessitent pas de réalisation d'une intervention « à cœur ouvert ». Elles sont implantées au niveau de l'apex après incision intercostale, dilatation de la valve native et placement de la bioprothèse, sans excision de la valve native. Cette voie d'abord ne nécessite pas de sternotomie et peut être pratiquée sans circulation extracorporelle (CEC).

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.

03.4. ACTE ASSOCIE

L'acte concernant la pose d'une bioprothèse valvulaire par voie transapicale est référencé à la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) sous le nom « Pose d'une bioprothèse de la valve aortique, par abord de l'apex du cœur par thoracotomie sans CEC » (code DBLA004).

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES

Des données non spécifiques issues de différents rapports HTA, de recommandations de pratique clinique, de revues systématiques de la littérature, des essais contrôlés randomisés (PARTNER A et PARTNER B), du registre FRANCE 2 et de l'étude PREVAIL TA (étude de faisabilité sur la valve EDWARDS SAPIEN XT implantée par voie transapicale) sont fournies et permettent de souligner l'intérêt de l'implantation de bioprothèses valvulaires aortiques par voie transartérielle ou par voie transapicale chez des patients atteints de sténose aortique symptomatique sévère et ayant une contre-indication à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Trois études spécifiques (non publiées) au système ACURATE TA sont fournies.

► **L'étude FIM (first-in-man)** est une étude de faisabilité, prospective, multicentrique, non comparative portant sur 40 patients. Les objectifs étaient l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité de l'implantation de la bioprothèse ACURATE TA jusqu'à 5 ans de suivi chez des patients ayant une sténose aortique sévère symptomatique à haut risque chirurgical. Deux générations de valves et deux générations de cathéters ont été testées au cours de l'étude.

Le critère de jugement principal était l'évaluation du taux de MAVRE (Major Adverse Valve-Related Event) à 30 jours. Ce critère composite alliait l'évaluation de la détérioration structurelle de la valve, de la dysfonction non structurelle, de la thrombose de la valve, des saignements, des endocardites, des réinterventions, de la mortalité imputable à la bioprothèse et du besoin d'implanter un stimulateur cardiaque dans les 14 jours suivant l'implantation. Les critères de jugement secondaires étaient l'évaluation de la survie, de l'absence de complications liée à l'incision transapicale, la survie sans MAVRE et sans MACCE (Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events). Ce dernier critère composite alliait l'évaluation du taux de décès, d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocarde et de réintervention. Les critères secondaires d'efficacité visaient à évaluer l'amélioration fonctionnelle selon la classification NYHA et les données échocardiographiques conventionnelles.

A l'inclusion, l'âge des patients était de $83,2 \pm 4,0$ ans, l'Euroscore logistique était de $21,2\% \pm 10,8$, le score STS était de $9\% \pm 4,7$ et tous les patients avaient une classe NYHA $\geq$ III. Les comorbidités associées n'étaient pas renseignées.

En termes de données procédurales, 2 échecs de pose ont été recensés (taux de succès procédural de 95%) : 1 « valve-in-valve » avec une bioprothèse EDWARDS SAPIEN et 1 « valve-in-valve » suivi d'une conversion chirurgicale en urgence.

Le taux de MAVRE à 30 jours était de 5% et le taux de décès toutes causes confondues de 12,5%. Les résultats de sécurité sont disponibles jusqu'à 2 ans de suivi et sont récapitulés dans le tableau suivant :

	30 jours	6 mois	12 mois	24 mois
Taux de MAVRE par visite				
Implantation d'un stimulateur cardiaque dans les 14 jours suivant l'intervention	3 (7,5%)	0	0	0
Endocardite	0	0	0	0
Dysfonction non structurelle	2 (5%)	0	0	0
Détérioration structurelle	0	0	0	0
Thrombose, embolie, saignements	5 (12,5%) 2 AVC, 3 saignements	1 (2,5%) 1 saignement	1 (2,5%) 1 AVC	0
Réintervention	2 (5%)	0	0	0
Décès lié à la valve	1 (2,5%)	0	0	0
Taux de MACCE par visite				
Décès toutes causes	5 (12,5%)	2 (5%)	1 (2,5%)	2 (5%)
Cardiovasculaire	2 (5%)	1 (2,5%)	0	1 (2,5%)
Non cardiovasculaire	3 (7,5%)	1 (2,5%)	1 (2,5%)	1 (2,5%)
Accident vasculaire cérébral	2 (5%)	0	1 (2,5%)	1 (2,5%)
Infarctus du myocarde	0	0	0	0
Réintervention	2 (5%)	0	0	0
Taux de mortalité cumulatif				
Décès toutes causes confondues	5 (12,5%)	7 (17,5%)	8 (20%)	10 (25%)

Les résultats d'efficacité sont disponibles jusqu'à 1 an de suivi. Le gradient transvalvulaire moyen a significativement diminué avec un maintien jusqu'à 1 an ($51,9 \pm 14,3$ mmHg à

l'inclusion vs $11,3 \pm 5,9$ mmHg à 1 an) pendant que la surface valvulaire aortique a significativement augmenté ($0,6 \pm 0,2$ mmHg à l'inclusion vs $1,4 \pm 0,6$ mmHg à 1 an). Concernant l'évaluation des fuites paravalvulaires à 30 jours, 16 patients (55,2%) n'en avaient pas ou peu, 11 patients (37,9%) en avaient une de stade 1+, 2 patients (6,9%) en avaient une de stade 2+ et 5 patients (14,7%) n'ont pas été évalués. Les résultats fonctionnels liés à la classification NYHA sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

	A l'inclusion	1 an
n	40	29
I	0	55%
II	0	41%
III	80%	3%
IV	20%	0

Il s'agit d'une étude de faisabilité de faible niveau de preuve avec un effectif restreint, sans calcul du nombre de sujets nécessaires. Certains critères sont évalués à plusieurs reprises dans le cadre d'évaluation de deux critères de jugement composites. L'étude porte sur différentes générations de valves et de cathéter antérieures à celle faisant l'objet de la demande. Enfin, le score STS moyen de la cohorte est inférieur aux indications revendiquées ainsi qu'aux recommandations de la HAS et les comorbidités associées ne sont pas décrites.

► **L'étude PILOTE** est une étude prospective, multicentrique, non comparative avec un suivi prévisionnel de 5 ans d'une cohorte de 50 patients. Les objectifs étaient d'évaluer la sécurité et l'efficacité de la pose de la valve ACURATE TA chez des patients ayant une sténose aortique sévère symptomatique et ayant un haut risque chirurgical. Deux générations de cathéters ont été testées au cours de l'étude.

Le critère de jugement principal était la survie à 30 jours. Les critères de jugement secondaires étaient l'évaluation du taux de MAVRE, du taux de MACCE¹, du succès procédural, de l'amélioration fonctionnelle selon la classification NYHA et des données échocardiographiques conventionnelles.

A l'inclusion, l'âge des patients était de $83,6 \pm 4,2$ ans, l'Euroscore logistique était de $19,4\% \pm 6,6$, le score STS était de $7\% \pm 4,3$ et tous les patients avaient une classe NYHA $\geq$ III. Les comorbidités associées n'étaient pas renseignées.

En termes de données procédurales, 3 échecs de pose ont été recensés (taux de succès procédural de 94%) : 1 « valve-in-valve » avec une bioprothèse EDWARDS SAPIEN et 2 conversions chirurgicales en urgence pour cause de dissection de l'anneau aortique et d'occlusion des ostia coronaires.

Le taux de survie à 30 jours était de 96%. Les résultats de sécurité sont récapitulés dans le tableau suivant :

	30 jours	6 mois	12 mois
Taux de MAVRE par visite			
Implantation d'un stimulateur cardiaque dans les 14 jours suivant l'intervention	7 (14%)	0	0
Endocardite	0	0	0
Dysfonction non structurelle	0	0	0
Détérioration structurelle	0	0	0
Thrombose, embolie, saignements	6 (12%)	0	0
Réintervention	3 (6%)	0	0

¹ Les taux de MAVRE et taux de MACCE revêtent la même définition que dans l'étude FIM.

Décès lié à la valve	1 (2%)	0	0
Taux de MACCE par visite			
Décès toutes causes	2 (4%)	6 (12%)	2 (4%)
Cardiovasculaire	1 (2%)	3 (6%)	1 (2%)
Non cardiovasculaire	1 (2%)	3 (6%)	1 (2%)
Accident vasculaire cérébral	1 (2%)	1 (2%)	0
Infarctus du myocarde	2 (4%)	0	0
Réintervention	3 (6%)	0	0
Taux de mortalité cumulatif			
Décès toutes causes confondues	2 (4%)	8 (16%)	10 (20%)

Le gradient transvalvulaire moyen a significativement diminué avec un maintien jusqu'à 1 an ($49,8 \pm 14,9$ mmHg à l'inclusion vs $9,4 \pm 3,7$ mmHg à 1 an) pendant que la surface valvulaire aortique a significativement augmenté ($0,6 \pm 0,2$ mmHg à l'inclusion vs $1,5 \pm 0,5$ mmHg à 1 an). Concernant l'évaluation des fuites paravalvulaires à 30 jours, 35 patients (85,4%) n'en avaient pas ou peu, 6 patients (14,6%) en avaient une de stade 1+ et 5 patients (10,9%) n'ont pas été évalués. Les résultats fonctionnels liés à la classification NYHA sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

	A l'inclusion	1 an
n	50	37
I	0	7/32 (22%)
II	0	21/32 (66%)
III	47 (94%)	4/32 (12%)
IV	3 (6%)	0
Données manquantes	0	5 (13,5%)

Il s'agit d'une étude de faible niveau de preuve avec un effectif restreint, sans calcul du nombre de sujets nécessaires. Certains critères sont évalués à plusieurs reprises dans le cadre d'évaluation de deux critères de jugement composites. L'étude porte sur différentes générations de cathéter dont l'une est antérieure à celle faisant l'objet de la demande. Enfin, les scores opératoires (Euroscore logistique et score STS) sont inférieurs aux indications revendiquées ainsi qu'aux recommandations de la HAS et les comorbidités associées ne sont pas décrites.

► **Le registre SAVI** est une étude post-market débutée en 2011 et en cours de réalisation avec un suivi prévisionnel de 1 an. Il s'agit d'une étude prospective et multicentrique visant à inclure les 250 premiers patients ayant reçu la valve ACURATE TA suite à l'obtention du marquage CE. Les inclusions sont terminées. Cependant, les résultats de sécurité à 1 mois de suivi ne sont pas rapportés car ils sont manquants pour 24,8% de la cohorte (n=62).

► En outre, le demandeur décline son argumentaire en proposant une **comparaison indirecte** des études FIM, PILOTE et du registre SAVI avec les principales études portant sur les valves EDWARDS de différentes générations (EDWARDS CRIBIER, EDWARDS SAPIEN) implantées par voie transapicale. Les comparaisons portent sur les critères d'inclusion (âge, Euroscore logistique et classification NYHA) et les résultats de sécurité et d'efficacité à 30 jours (succès procédural, conversion chirurgicale en urgence, mortalité, résultats échocardiographiques). Il s'agit d'une simple mise en parallèle de résultats à court-terme sans méthodologie. A ce titre, cette analyse n'est pas recevable et ne permet pas de tirer de conclusions.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Entre septembre 2011 (début de la commercialisation de ACURATE TA) et décembre 2012, 296 dispositifs ont été implantés. Une déclaration de matériovigilance liée aux conditions d'utilisation a été recensée en Allemagne. Cet incident n'a pas engendré d'évènement grave pour le patient. La firme a mené une action corrective visant à modifier les supports de formation et à reformer l'ensemble des utilisateurs du système.

04.1.1.4. DONNEES MANQUANTES

Dans son avis du 26 octobre 2011, la HAS avait exigé pour toute nouvelle valve de fournir des données cliniques d'efficacité et de sécurité comparatives la comparant aux prothèses prises en charge en France. L'évaluation de la valve ACURATE TA implantée par voie transapicale doit reposer *a minima* sur une étude clinique comparative bien conduite.

Au total, les 2 études retenues ne permettent pas de conclure sur l'efficacité et la sécurité de la valve ACURATE TA. Les données disponibles ne remplissent pas les exigences de la HAS concernant les données minimales à fournir notamment la nécessité de disposer de données comparatives portant sur l'efficacité clinique et la sécurité par rapport aux autres prothèses valvulaires prises en charge en France. A ce titre, l'intérêt de la valve ACURATE TA ne peut être établi, dans les indications revendiquées.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

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

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

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

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

Les données cliniques ne permettent pas d'établir la place de la valve aortique ACURATE TA implantée par voie transapicale dans la prise en charge des patients ayant une sténose aortique symptomatique sévère et ayant une contre-indication au remplacement valvulaire aortique chirurgical. Intérêt de sante publique

04.1.3. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Les patients atteints de sténose aortique peuvent rester asymptomatiques pendant une longue période. L'évolution de la pathologie est variable en fonction des individus : âge, lésions associées, fonction ventriculaire gauche, comorbidités... À l'apparition des

² 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

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

symptômes fonctionnels, le pronostic devient sévère à court ou moyen terme. La survie moyenne est comprise entre 2 et 5 ans⁴ après apparition de l'angor et des signes d'insuffisance ventriculaire gauche et 31,8% des patients ayant une valvulopathie sévère symptomatique sont récusés à la chirurgie de remplacement valvulaire en raison notamment des nombreuses comorbidités associées⁵. Le taux de décès à 1 an des patients contre-indiqués à la chirurgie conventionnelle pris en charge médicalement est de 49,7%⁶.

04.1.4. 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 asymptomatiques⁴.

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

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

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

Aucune étude à ce jour ne compare directement les deux types de valve actuellement disponibles.

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

⁵ Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, *et al.* A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. Eur Heart J 2003;24(13):1231-43.

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

⁷ Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. Lancet 2006;368(9540):1005-11.

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

La valve aortique ACURATE TA implantée par voie transapicale répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est insuffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale dans la prise en charge des patients ayant une sténose aortique symptomatique sévère et ayant une contre-indication au remplacement valvulaire aortique chirurgical.