

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

AVIS DE LA CNEDIMTS

11 juin 2013

CONCLUSIONS

JENAVALVE TAVI System, Valve aortique implantée par voie transapicale avec son cathéter de pose

Demandeur : JENAVALVE TECHNOLOGY GmbH (Allemagne)

Fabricant : JENAVALVE TECHNOLOGY GmbH (Allemagne)

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 de la valve aortique JENAVALVE 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. <u>Etude First-in-man</u> (12 patients inclus) Cette étude prospective, monocentrique, non comparative avait pour objectif de montrer la faisabilité d'implantation de la valve JENAVALVE et d'évaluer sa sécurité et son efficacité chez des patients ayant une sténose aortique symptomatique sévère avec une contre-indication à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique. Les critères de jugement principaux étaient l'évaluation du taux de décès à 30 jours et le succès procédural. <u>Etude CE-mark</u> (73 patients inclus) Cette étude prospective, multicentrique, non comparative avait pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité de l'implantation de la valve JENAVALVE chez des patients ayant une sténose aortique symptomatique sévère et ayant un haut risque chirurgical. Le critère de jugement principal était l'évaluation du taux de décès 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

Diamètre de l'anneau aortique (en mm)	Bioprothèse JENAVALVE	Système de pose	Chargeur de valve	Porte système
21 – 22,9	JV-1000-PX23	JV-1000-DSX-A	9036	9050
23 – 24,9	JV-1000-PX25	JV-1000-DSX-B	9040	
25 - 27	JV-1000PX27	JV-1000-DSX-C		

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.
- ▶ Chacun des trois éléments constituant le système de mise en place (nommé CATHLETE) est fourni dans une pochette stérile.

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 9000TFX 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 JENAVALVE.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III (DMI), notification par le DEKRA Certification GmbH (n°0124), Allemagne.

03.2. DESCRIPTION

La bioprothèse JENAVALVE est une valve aortique d'origine porcine avec sa racine cousue sur un treillis radio-opaque auto-expansible en Nitinol. Sur sa partie supérieure la prothèse possède trois œillets qui vont venir se loger dans les cavités correspondantes au niveau de la couronne du cathéter.

Le système de largage est composé de deux parties : le cathéter de taille 32 F et la poignée. Le cathéter est destiné à être introduit dans le ventricule gauche via l'apex du cœur. Le déploiement de la valve est contrôlé et réalisé en trois 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 à la valve JENAVALVE issues de 3 rapports HTA (KCE, NICE, HAS), 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

Deux études spécifiques (non publiées) au système JENAVALVE sont fournies.

► **L'étude JV-01-CFS (first-in-man)** est une étude de faisabilité, prospective, monocentrique, non comparative portant sur 12 patients suivis jusqu'à 1 an. Les objectifs

étaient de montrer la faisabilité d'implantation de la valve JENAVALVE et d'évaluer sa sécurité et son efficacité chez des patients ayant une sténose aortique sévère symptomatique et ayant une contre-indication à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique.

Les critères de jugement principaux étaient l'évaluation du taux de mortalité à 30 jours et le taux de succès procédural. Les critères de jugement secondaires de sécurité étaient l'évaluation du taux de MACCE¹, les conversions chirurgicales en urgence et la nécessité d'implanter un stimulateur cardiaque. Les critères de jugement secondaires d'efficacité étaient l'évaluation de l'amélioration de la symptomatologie, des paramètres hémodynamiques, de la fonctionnalité de la valve et de l'absence de détérioration structurelle de la valve.

A l'inclusion, l'âge des patients était de $85,9 \pm 3,8$ ans, l'Euroscore logistique était de $24,7\% \pm 10,5$ et 11/12 patients avaient une classe NYHA $\geq$ III.

En termes de données procédurales, 3 échecs de pose ont été recensés (taux de succès procédural de 75%) : 1 conversion chirurgicale en urgence compte tenu d'une dissection aortique et 2 patients ayant des conditions anatomiques inappropriés à la pose de JENAVALVE. Ces 2 patients ont pu bénéficier de la pose d'une valve d'une autre marque par voie transapicale mais ont été retirés de l'analyse par la suite (analyse en per protocole). Suite à ces événements, une modification du cathéter de pose a été apportée.

Aucun décès n'a été recensé à 30 jours. Jusqu'à 1 an de suivi, 4 patients sont décédés et la survie estimée selon la méthode de Kaplan-Meier était de 60%.

En termes de résultats d'efficacité, le gradient transvalvulaire moyen a significativement diminué avec un maintien jusqu'à 1 an de suivi ($41 \pm 20,4$ mmHg à l'inclusion vs $7,4 \pm 1,5$ mmHg à 1 an). Cependant, en termes de classification NYHA, la moitié des patients survivants à 1 an étaient en classe III ($n=3/6$). Concernant l'évaluation de la fonctionnalité de la valve à la sortie de l'hôpital, 4/9 patients n'avaient pas de fuite paravalvulaire et 5/9 avaient une fuite paravalvulaire de grade 1.

Concernant les complications relevées chez les 12 patients de la série, 77 événements ont été décrits dont 27 graves : 2 saignements gastro-intestinaux, 3 arythmies, 6 événements cardiaques, 1 dissection aortique, 3 insuffisances rénales nécessitant la mise en place d'une dialyse, 7 défaillances respiratoires, 3 infections et 2 événements catégorisés « autres ». Aucun des patients implantés avec la valve JENAVALVE n'a bénéficié de la pose d'un stimulateur cardiaque.

Il s'agit d'une étude de faisabilité de faible niveau de preuve avec un effectif restreint, sans calcul du nombre de sujets nécessaires et sans unicité du critère de jugement principal. De plus, l'analyse des résultats n'a pas été réalisée en intention de traiter. Enfin, l'étude porte sur différentes générations de cathéter antérieures à celle faisant l'objet de la demande.

► **L'étude JV-02-PS (CE-mark study)** est une étude prospective, multicentrique, non comparative avec une durée de suivi de 1 an. Les objectifs étaient d'évaluer la sécurité et l'efficacité de la pose de la valve JENAVALVE 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.

¹ Critère composite associant les événements cardiaques (décès, infarctus du myocarde, chirurgie cardiaque) et cérébrovasculaires (accident vasculaire cérébral) majeurs.

Le critère de jugement principal était le taux de mortalité à 30 jours. Les critères de jugement secondaires visaient à évaluer le succès procédural, l'efficacité en termes hémodynamiques et fonctionnels et la sécurité (taux de MACCE¹, conversion chirurgicale, implantation de stimulateur cardiaque, autres).

Soixante treize patients ont été inclus et l'implantation a été tentée pour 67 patients. L'âge moyen des patients pour lesquels l'implantation a été tentée était de $83,1 \pm 3,9$ ans, l'Euroscore logistique était de $28,4\% \pm 6,5$ et 61 patients avaient une classe NYHA $\geq$ III.

En termes de données procédurales, 7 échecs de pose ont été recensés (taux de succès procédural de 89,6%) : 4 conversions chirurgicales en urgence compte tenu d'une dislocation de la valve (1 patient est décédé 5 jours après), 2 patients ont bénéficié de la pose de 2 valves lors de la même procédure (« valve-in-valve ») pour cause de migration ou de fuite paravalvulaire importante et 1 patient converti vers la pose d'une bioprothèse par voie transartérielle compte tenu de difficulté d'accès. Ce dernier patient a été exclu de l'analyse (analyse en per protocole).

Concernant le critère de jugement principal, 5/66 patients sont décédés à 30 jours de suivi dont 2 de cause cardiaque (taux de mortalité était de 7,6%). A 1 an de suivi, le taux de mortalité s'élevait à 31,8% (21/66 patients, taux de survie selon la méthode de Kaplan-Meier : 68% ; IC_{95%} [56% – 78%]).

Les résultats de sécurité inhérents au taux de MACCE à 1 an sont répertoriés dans le tableau suivant :

	n	%
Décès	21	31,8
Accident vasculaire cérébral	5	7,5
Infarctus du myocarde	0	0
Conversion vers un remplacement valvulaire aortique chirurgical	4	6
Taux de MACCE	27	40,9

Parmi les 5 accidents vasculaires cérébraux, 2 ont eu lieu dans le mois suivant l'intervention. Dans les 8 jours suivants l'intervention, 8 patients (10,6%) ont nécessité la pose d'un stimulateur cardiaque. Au total, 123 événements indésirables graves ont été recensés au cours des 12 mois de suivi.

En termes de résultats d'efficacité, le gradient transvalvulaire moyen a significativement diminué avec un maintien jusqu'à 1 an de suivi ($40,6 \pm 15,9$ mmHg à l'inclusion vs $12 \pm 4,7$ mmHg à 1 an) pendant que la surface valvulaire aortique a significativement augmenté ($0,7 \pm 0,2$ mmHg à l'inclusion vs $1,5 \pm 0,5$ mmHg à 1 an). Les résultats fonctionnels liés à la classification NYHA sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

	A l'inclusion	1 an
n	60	31
I	0	5 (16,1%)
II	5 (8,3%)	18 (58,1%)
III	45 (75%)	8 (25,8%)
IV	10 (16,7%)	0

Concernant les fuites paravalvulaires, les résultats ne sont pas interprétables compte tenu de nombreuses données manquantes.

Il s'agit d'une étude de faible niveau de preuve avec une analyse de résultats en per protocole et une absence de calcul du nombre de sujets nécessaires. En outre, les patients inclus dans cette étude sont des patients à haut risque chirurgical, ce qui ne correspond pas

aux indications revendiquées. Enfin, l'étude porte sur différentes générations de cathéter antérieures à celle faisant l'objet de la demande.

► En outre, le demandeur décline son argumentaire en proposant une **comparaison indirecte** des études JV-01-CFS et JV-02-PS 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.

► Pour information, le demandeur fournit le synopsis du protocole de **l'étude post-market** en cours (JV-03-PMS_CP). L'objectif de cette étude multicentrique (15 à 20 centres) est d'évaluer la sécurité et l'efficacité à long terme (jusqu'à 5 ans) de l'implantation du dispositif JENAVALVE chez 180 patients ayant une sténose aortique symptomatique sévère et ayant un haut risque chirurgical pour le remplacement valvulaire aortique chirurgical. Les inclusions ont débuté en mars 2012 et devraient se terminer en juin 2013 avec une fin prévisionnelle de l'étude en février 2019. Cette étude, non comparative n'est pas en accord avec les préconisations de la HAS.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Entre 2011 (début de la commercialisation de JENAVALVE) et 2012, 221 dispositifs ont été commercialisés en Europe (Allemagne, Italie, Pays-Bas, Royaume-Uni, Suisse). Une déclaration de matériovigilance liée au système d'insertion a été recensée en Allemagne. Cet incident n'a pas engendré d'évènement grave pour le patient.

04.1.1.4. DONNEES MANQUANTES

Dans son avis du 26 octobre 2011, la HAS avait exigé pour toute nouvelle valve que soient fournies des données cliniques d'efficacité et de sécurité comparatives par rapport aux prothèses prises en charge en France. L'évaluation de la valve JENAVALVE 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 JENAVALVE. 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 JENAVALVE 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 disponibles spécifiques à JENAVALVE ne permettent pas d'établir sa place dans la prise en charge des patients ayant une sténose aortique symptomatique sévère et ayant une contre-indication au remplacement valvulaire aortique chirurgical.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Les patients atteints de sténose aortique peuvent rester asymptomatiques pendant une longue période. L'évolution de la pathologie est variable en fonction des individus : âge, lésions associées, fonction ventriculaire gauche, comorbidités... À l'apparition des symptômes fonctionnels, le pronostic devient sévère à court ou moyen terme. La survie moyenne est comprise entre 2 et 5 ans⁴ après apparition de l'angor et des signes d'insuffisance ventriculaire gauche et 31,8% des patients ayant une valvulopathie sévère symptomatique sont récusés à la chirurgie de remplacement valvulaire en raison notamment des nombreuses comorbidités associées⁵. Le taux de décès à 1 an des patients contre-indiqués à la chirurgie conventionnelle pris en charge médicalement est de 49,7%⁶.

04.2.2. 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

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

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

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

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.

taux compris entre 1,3 et 1,4% pour la classe d'âge 64-74 ans et des taux compris entre 2,8 et 4,6% pour les patients de plus de 75 ans⁷.

04.2.3. IMPACT

Les données cliniques actuellement disponibles concernent les patients ayant une sténose aortique dégénérative symptomatique contre-indiqués à la chirurgie conventionnelle ou à haut risque chirurgical (Euroscore logistique $\geq 20\%$ 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 différents types de valves actuellement disponibles implantées par voie transartérielle ou transapicale.

La valve aortique JENAVALVE 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 de JENAVALVE 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.

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.