

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

22 septembre 2015

CONCLUSIONS

EDWARDS SAPIEN XT avec cathéter de pose NOVAFLEX+, bioprothèse valvulaire aortique implantée par voie artérielle transcutanée

Demandeur : EDWARDS LIFESCIENCES SAS (France)

Fabricant : EDWARDS LIFESCIENCES LLC (Etats-Unis)

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

Indications
retenues :

- **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 $\geq 10\%$.

Seuls les systèmes 23 mm et 26 mm peuvent bénéficier d'une prise en charge pour l'indication de remplacement d'une bioprothèse valvulaire chirurgicale dégénéréscente préalablement implantée chez les patients contre-indiqués à la chirurgie.

- **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 / Rendu (SA/SR) :	SR suffisant pour les patients contre-indiqués à la chirurgie, et SA suffisant pour les patients à haut risque chirurgical , en raison de : • 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 :	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/SR :	pour les patients contre-indiqués à la chirurgie : ASR 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 :	L'argumentaire des demandes repose sur des données spécifiques de la gamme SAPIEN, notamment : - l'étude PARTNER II, cohorte A (patients à haut risque chirurgical et risque intermédiaire) comparant 2084 patients (TAVI versus chirurgie). - l'étude PARTNER II, cohorte B (patients contre-indiqués à la chirurgie) comparant 1915 patients (SAPIEN XT versus SAPIEN ancienne génération) - l'étude PARTNER B à 5 ans (patients contre-indiqués à la chirurgie) comparant 358 patients (TAVI versus traitement médical de référence) - l'étude PARTNER A à 5 ans (patients à haut risque chirurgical) comparant 699 patients (TAVI versus chirurgie) Les produits étudiés dans ces études sont SAPIEN et SAPIEN XT. Sont également analysées les données : - du registre national français FRANCE 2 sur 4143 patients, dont 2717 patients implantés avec les systèmes SAPIEN ainsi que le sous-groupe prothèse artificielle valvulaire aortique pré-existante (n=32) - du registre SOURCE XT sur 2688 patients implantés avec une valve SAPIEN XT ainsi que le sous-groupe avec prothèse artificielle valvulaire aortique pré-existante (n=57) - de l'étude CHOICE publiée par Wahab MA <i>et al.</i> comparative multicentrique randomisée en ouvert comparant 241 patients ayant une sténose aortique symptomatique sévère et à haut risque chirurgical : (SAPIEN XT versus COREVALVE) - de 11 études observationnelles publiées
---------------------	---

Éléments conditionnant le SA/SR :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

**Modalités de
prescription et
d'utilisation :**

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.

Bilan pré-opératoire :

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 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. 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.
Conditions du renouvellement :	Le renouvellement d'inscription sera conditionné à : • La transmission des données à long terme du registre FRANCE 2 • La transmission des résultats des différentes cohortes de l'étude PARTNER II La Commission prendra connaissance des données du registre France TAVI.
Population cible :	Environ 10 250 patients par an

Avis 1 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement 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).

Demande de modification des conditions 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. MODELES ET REFERENCES

Nom du produit	Système de 20 mm 9355NF20	Système de 23mm 9355NF23	Système de 26mm 9355NF26	Système de 29mm 9355NF29
Valve cardiaque transcathéter EDWARDS SAPIEN XT	9300 TFX (20mm)	9300 TFX (23mm)	9300 TFX (26mm)	9300 TFX (29mm)
Kit transfémoral Novaflex+ [1]	9355FS20	9355FS23	9355FS26	9355FS29
Ensemble de gaine d'introduction extensible Edwards	916ES23	916ES23	918ES26	920ES29
Kit de dilateurs RetroFlex	9100DKS			
Cathéter à ballonnet transfémoral Edwards	9350BC16	9350BC20	9350BC23	9350BC25
Sertisseur	9350CR			

Dispositif de gonflage (x2) - [1] inclut l'accessoire de sertissage

Seuls les systèmes 23 mm et 26 mm peuvent bénéficier d'une prise en charge pour l'indication de remplacement d'une bioprothèse valvulaire chirurgicale dégénéréscente préalablement implantée chez les patients contre-indiqués à la chirurgie.

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 REVENDIQUEES

1) Indications des patients contre-indiqués à la chirurgie

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

2) Indications des patients à haut risque chirurgical

- Patients présentant une 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 du remplacement valvulaire aortique doit être posée et le risque opératoire évalué 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 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 artérielle transcutanée ou transapicale. Les patients ayant une espérance de vie inférieure à 1 an compte tenu de facteurs extracardiaques (comorbidités) ne sont pas éligibles à la technique (non indication).

01.4. COMPARETEURS REVENDIQUES

- Pour les patients contre-indiqués à la chirurgie, le comparateur revendiqué est l'absence d'alternative.
- Pour les patients à haut risque chirurgical, le comparateur revendiqué est la chirurgie de remplacement valvulaire aortique,
- Pour l'indication au « valve-in-valve », le comparateur est la prise en charge palliative

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Les valves EDWARDS SAPIEN XT correspondent à des évolutions des valves EDWARDS (i.e. retroflex) de première génération vues par la Commission en 2007.

La valve EDWARDS SAPIEN XT (23, 26 et 29 mm) a été évaluée par la Commission en 2012. La prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, de la valve EDWARDS SAPIEN XT avec cathéter de pose NOVAFLEX+ fait suite à l'arrêté du 27/07/2012 (Journal officiel du 02/08/2012)¹

Les indications admises au remboursement sont les suivantes :

La prise en charge est assurée chez les patients contre-indiqués à la chirurgie ayant une sténose aortique sévère symptomatique. 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 ≥ 20 % ou STS ≥ 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 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).

¹ Arrêté du 27/07/2012 portant inscription de la bioprothèse valvulaire par voie transcutanée EDWARDS SAPIEN XT de la société EDWARDS Lifesciences SAS au chapitre 2 du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 02/08/2012. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 24.07.2015]

En septembre 2014², la Commission a donné un avis favorable quant à l'extension des indications de la valve EDWARDS SAPIEN XT (23 et 26 mm) avec cathéter de pose et NOVAFLEX + aux patients avec insuffisance aortique par dégénérescence de la valve aortique bioprothétique chirurgicale contre-indiqués à la chirurgie. L'arrêté relatif à cette extension d'indication n'a pas été publié à ce jour.

En octobre 2014, la Commission a donné un avis favorable quant à l'inscription d'une nouvelle référence (20 mm) pour la valve EDWARDS SAPIEN XT avec cathéter de pose NOVAFLEX+ chez les patients contre-indiqués à la chirurgie. Sa prise en charge fait suite à l'arrêté du 20/07/2015 (Journal officiel du 23/07/2015)³.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

03.2. DESCRIPTION

La bioprothèse EDWARDS SAPIEN 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 avec le système d'insertion NOVAFLEX+ après dilatation au ballonnet sans retrait de la valve native ou de la valve bioprothétique préexistante. Cette bioprothèse est disponible en 4 diamètres :

- 20 mm pour un diamètre d'anneau natif compris entre 16 et 19 mm (mesure réalisée par échocardiographie transoesophagienne) ;
- 23 mm pour un diamètre d'anneau natif compris entre 18 et 22 mm (mesure réalisée par échocardiographie transoesophagienne) ;
- 26 mm pour un diamètre d'anneau natif compris entre 21 et 25 mm (mesure réalisée par échocardiographie transoesophagienne) ;
- 29 mm pour un diamètre d'anneau natif compris entre 24 et 27 mm (mesure réalisée par échocardiographie transoesophagienne).

03.3. FONCTIONS ASSUREES

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 puis avancée par l'aorte et la crosse aortique (voie rétrograde) pour placement au niveau de la valve aortique sténosée.

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

² Avis de la Commission du 23/09/2014 relatif à EDWARDS SAPIEN XT, valve aortique implantée par voie transartérielle avec son cathéter d'insertion NOVAFLEX+. HAS ; 2014. <http://www.has-sante.fr>

³ Arrêté du 20 juillet 2015 portant ajout d'une nouvelle taille pour la valve aortique implantée par voie transartérielle EDWARDS SAPIEN XT avec système d'implantation NOVAFLEX+ de la société EDWARDS LIFESCIENCES SAS au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 23/07/2015. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 24.07.2015]

03.4. ACTE ASSOCIE

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 / RENDU

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. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 10/01/2012⁴, la Commission s'était prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau V par rapport au dispositif EDWARDS SAPIEN 9000 TFX associé au système d'insertion NOVAFLEX, pour les patients contre-indiqués à la chirurgie, sur la base des éléments suivants :

- Le rapport d'évaluation technologique de la HAS (2011) sur les bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie artérielle transcutanée ou par voie transapicale
- Les données du registre FRANCE 2. Les résultats fournis portaient sur une analyse intermédiaire avec des résultats disponibles pour 729 patients implantés avec une valve EDWARDS SAPIEN XT (dont 85 implantés par voie transapicale) avec un suivi à 6 mois pour 288 patients (dont 21 implantés par voie transapicale).
- L'étude de faisabilité PREVAIL TA prospective multicentrique ayant inclus 220 patients avec des résultats intermédiaires à 1 mois et 1 an de suivi (nombre de patients suivis : n=204 et n=81 respectivement).

Dans son avis du 23/09/2014⁵, la Commission s'était prononcée :

- pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau I par rapport la prise en charge palliative, pour les patients avec insuffisance aortique par dégénérescence de la valve aortique bioprothétique chirurgicale et contre-indiqués à la chirurgie sur la base de 4 registres et 1 étude observationnelle. Il s'agissait principalement d'analyses post-hoc non prévues au protocole. Au total, les données analysées portaient sur plus de 450 patients et documentaient la faisabilité de l'implantation de bioprothèse par voie transcathéter au sein de bioprothèses valvulaires aortiques chirurgicales dégénérantes.

Dans ces avis de 2012 et 2014 sur la valve EDWARDS SAPIEN XT (NOVAFLEX+), la Commission a subordonné le renouvellement d'inscription à :

- La transmission des résultats intermédiaires du registre France 2 (avec suivi à 1, 2 et 3 ans) en intégrant des données de qualité de vie.
- La transmission des résultats de l'étude PARTNER II et du registre SOURCE XT notamment sur le sous-groupe « valve-in-valve »
- L'évaluation des données France TAVI le cas-échéant

⁴ Avis de la Commission du 10/01/2012 relatif à la valve EDWARDS SAPIEN XT modèle 9300 TFX avec cathéter de pose NOVAFLEX+ (voie transfémorale). HAS ; 2012. <http://www.has-sante.fr>

⁵ Avis de la Commission du 23/09/2014 relatif à EDWARDS SAPIEN XT, valve aortique implantée par voie transartérielle avec son cathéter d'insertion NOVAFLEX+. HAS ; 2014. <http://www.has-sante.fr>

04.1.1.2. NOUVELLES SONNEES SPECIFIQUES DE LA GAMME

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

- **Quatre rapports d'études :**

1. Etat d'avancement annuel 2014 IDE PARTNER II cohorte A (chirurgie vs TAVI)
2. Etat d'avancement annuel 2014 IDE PARTNER II cohorte B (Sapien vs Sapien XT)
3. Registre SOURCE XT à 1 an + sous population ViV
4. Registre France 2 à 2 ans + sous population ViV

- **Vingt-et-une Publications :**

Etudes comparatives randomisées

1. Leon *et al.* NEJM 2010⁶
2. Reynolds *et al.* Circulation 2011⁷
3. Smith *et al.* NEJM 2011⁸
4. Makkar *et al.* NEJM 2012⁹
5. Kapadia *et al.* Circulation 2014¹⁰
6. Kapadia *et al.* Lancet 2015¹¹
7. Kodali *et al.* NEJM 2012¹²
8. Mack *et al.* Lancet 2015¹³
9. Abdel-Wahab *et al.* JAMA 2014¹⁴

Etudes observationnelles

10. Schymik *et al.* Cardiovasc Interv 2015¹⁵
11. Abdel-Wahab *et al.* JACC 2014¹⁶
12. Watanabe *et al.* Am J Cardiol 2013¹⁷
13. Greif *et al.* Valv Heart Disease 2014¹⁸
14. Tarantini *et al.* Eurointervention 2014¹⁹
15. Fearon *et al.* JACC 2014²⁰
16. Dvir *et al.* JACC 2014²¹
17. Makkar *et al.* JACC 2014²²
18. Kodali *et al.* European Heart Journal 2014²³
19. Amatos-Santos *et al.* AJC 2014²⁴
20. Di-Mario *et al.* Euro interv 2012²⁵
21. Mohr *et al.* Eur J Cardiothorac Surg 2014²⁶

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;363:1597-607

⁷ Reynolds MR, Magnuson EA, Lei Y, Leon MB, Smith CR, Svensson LG et al. Health-related quality of life after transcatheter aortic valve replacement in inoperable patients with severe aortic stenosis. Circulation. 2011;124:1964-72.

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; 364:2187-98.

⁹ Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, Kapadia S, Pichard AD, Douglas PS et al. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. N Engl J Med. 2012;366:1696-704

¹⁰ Kapadia et al. Long-Term Outcomes of Inoperable Patients With Aortic Stenosis Randomly Assigned to Transcatheter Aortic Valve Replacement or Standard Therapy. Circulation. 2014;130:1483-1492

¹¹ 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.

¹² Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. N Engl J Med. 2012;366:1686-95.

¹³ 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

¹⁴ Abdel-Wahab, M., Mehili, J., Frerker, C., Neumann, F.-J., Kurz, T., Tölg, et al. Comparison of Balloon-Expandable vs Self-expandable Valves in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement The CHOICE Randomized Clinical Trial. JAMA. 2014;311:1503-14

¹⁵ Schymik G, Würth A, Bramlage P, Herbig T, Heimeshoff M, Pilz L et al. Long-term results of transfemoral TAVI in a real world population of 1000 patients with severe symptomatic aortic stenosis – Circ Cardiovasc Interv. 2014 ;8. pii: e000761

¹⁶ Abdel-Wahab M, Comberg T, Bröstner HJ, El-Mawardi M, Chatani K, Gick M, et al. Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation with balloon- and self-expandable prostheses: a pooled analysis from a 2-center experience. JACC Cardiovasc Interv. 2014;7:284-92.

¹⁷ Watanabe Y, Hayashida K, Yamamoto M, Mouillet G, Chevalier B, Oguri A et al. Transfemoral aortic valve implantation in patients with an annulus dimension suitable for either the Edwards valve or the CoreValve. Am J Cardiol. 2013 ; 112:707-13.

¹⁸ Greif M, Lange P, Nábauer M, Schwarz F, Becker C, Schmitz C et al. Transcatheter aortic valve replacement with the Edwards SAPIEN XT and Medtronic CoreValve prosthesis under fluoroscopic. Heart. 2014;100:691-5.

¹⁹ Tarantini G, Mojoli M, Purita P, Napodano M, D'Onofrio A, Frigo A et al. Unravelling the (arte)fact of increased pacemaker rate with the Edwards SAPIEN 3 valve. EuroIntervention. 2014

²⁰ Fearon WF, Kodali S, Doshi D, Fischbein MP, Yeung AC, Tuzcu EM et al. Outcomes after transfemoral transcatheter aortic valve replacement: a comparison of the randomized PARTNER (Placement of Aortic Transcatheter Valves) trial with the NRCA (Nonrandomized Continued Access) registry. JACC Cardiovasc Interv. 2014;7:1245-51

²¹ Dvir D, Webb JG, Bleiziffer S, Pasic M, Waksman R, Kodali S, et al. Valve-in-Valve International Data Registry Investigators. Transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic surgical valves. JAMA. 2014; 312:162-70

²² Makkar RR, Jilaihawi H, Mack M, Chakravarty T, Cohen DJ, Cheng W et al. Stratification of outcomes after transcatheter aortic valve replacement according to surgical inoperability for technical versus clinical reasons. J Am Coll Cardiol. 2014

²³ Kodali S, Pibarot P, Douglas PS, Williams M, Xu K, Thourani V et al. Regurgitation after Transcatheter Aortic Valve Replacement with the Edwards Sapien Valve in the PARTNER trial: characterizing patients and impact on outcomes. Eur Heart J. 2015 ;36:449-56. Epub 2014

²⁴ Amat-Santos IJ, Dahou A, Webb J, Dvir D, Dumesnil JG, Allende R et al. Comparison of hemodynamic performance of the balloon-expandable SAPIEN 3 versus SAPIEN XT transcatheter valve. Am J Cardiol. 2014;114:1075-82.

²⁵ Di Mario C, Eltchaninoff H, Moat N, Goicolea J, Ussia GP, Kala P et al. Transcatheter Valve Treatment Sentinel Registry (TCVT) Investigators of the EURObservational Research Programme (EORP) of the European Society of Cardiology. The 2011-12 pilot European Sentinel Registry of Transcatheter Aortic Valve Implantation: in-hospital results in 4,571 patients. EuroIntervention. 2013; 8:1362-71

²⁶ Mohr FW, Holzhey D, Möllmann H, Beckmann A, Veit C, Figulla HR et al. The German Aortic Valve Registry: 1-year results from 13,680 patients with aortic valve disease. Eur J Cardiothorac Surg. 2014 Nov;46(5):808-16

L'étude PARTNER II est une étude contrôlée randomisée multicentrique prospective. L'objectif est d'évaluer la sécurité et l'efficacité des valves SAPIEN XT et SAPIEN 3 *via* 4 cohortes :

- Cohorte A = Patient à haut risque et risque intermédiaire (risque intermédiaire défini par un STS ≥ 4), TAVI *versus* chirurgie
- Cohorte B = Patient contre-indiqués à la chirurgie, TAVI SAPIEN XT *versus* TAVI SAPIEN (ancienne génération)
Six registres emboîtés (nested registries) dans cette cohorte sont également prévus au protocole
- Cohorte Haut risque (PIIS3HR) = simple bras non randomisé avec 1 groupe contrôle historique (SAPIEN) Patients à haut risque ou « *inoperable* »
- Cohorte Risque intermédiaire (PIIS3i) = simple bras avec 2 groupes contrôles historiques (SAPIEN XT et Chirurgie (patients provenant de la cohorte A)) Patients avec risque intermédiaire.

L'objectif de la cohorte A est de comparer chez des patients à haut risque chirurgical et risque intermédiaire (défini par un STS ≥ 4), un traitement par TAVI par rapport à un traitement par chirurgie conventionnelle. Le critère de jugement principal est un critère composite (mortalité + AVC sévère) qui sera analysé à 2 ans.

A la clôture de la base de données, 2084 patients sont inclus depuis Janvier 2012 dans 57 centres (55 centres américains et 2 centres canadiens). Les inclusions dans cette cohorte sont terminées. Sur les 2084 patients inclus, 2 032 sont randomisés soit dans le bras TAVI soit dans le bras chirurgie.

Les taux de mortalité globale, cardiaque et non-cardiaque sont rapportés dans le tableau ci-dessous :

		Population totale N=2084	Population randomisée N=2032	Population non randomisée mais suivis N=52
Mortalité globale	Total	292 (14,0 %)	278 (13,7 %)	14 (26,9 %)
	≤ 30 jours	83 (4,0 %)	80 (3,9 %)	3 (5,8 %)
	≤ 1 an	251 (12,0 %)	239 (11,8 %)	12 (23,1 %)
Mortalité cardiaque	Total	119 (5,7%)	113 (5,6%)	6 (11,5%)
	≤ 30 jours	53 (2,5%)	51 (2,5%)	2 (3,8%)
	≤ 1 an	108 (5,2%)	102 (5,0%)	6 (11,5%)
Mortalité non cardiaque	Total	118 (5,7%)	112 (5,5%)	6 (11,5%)
	≤ 30 jours	20 (1,0%)	19 (0,9%)	1 (1,9%)
	≤ 1 an	100 (4,8%)	95 (4,7%)	5 (9,6%)

Il s'agit d'un état d'avancement. Aucune caractéristique des patients inclus n'a été fournie. Le critère de jugement principal sera évalué à 2 ans. Ces données sont descriptives.

L'objectif de la cohorte B est de comparer chez les patients contre-indiqués à la chirurgie (STS > 10 % ou définie par l'équipe cardiologique), le traitement par TAVI SAPIEN XT par rapport au traitement par TAVI SAPIEN (ancienne génération). Le critère de jugement principal est un critère composite (mortalité globale + AVC sévère + réhospitalisation pour symptômes de la sténose et/ou complications de la valve implantée) qui sera analysé à 1 an.

A cette étude, sont ajoutés 6 registres (Nested Registry, NR).

Au 1^{er} aout 2014, 1915 patients sont inclus dans 54 sites aux USA et 1 site au Canada :

- **Etude contrôlée randomisée : 284 patients SAPIEN XT versus 276 patients SAPIEN**
- NR 1 : TA Sapien XT = 148 patients
- NR 2 : TF SAPIEN XT ayant de petit vaisseaux : 6-7 mm = 314 patients
- NR 3 : TF Valve in Valve = 276 patients
- NR 4 : Trans Aortic SAPIEN XT = 140 patients
- NR 5 : TF SAPIEN XT 29 mm = 316 patients
- NR 6 : TA SAPIENT XT 29 mm = 161 patients

Seules les données globales pour la partie contrôlée randomisée sont présentées :

	Population totale N=1915	SAPIEN N=276	SAPIEN XT N=284
Age	82,4 ± 9,0	84,6 ± 8,6	84,0 ± 8,7
Sexe féminin	41,4%	48,6%	50,4%
STS Score	9,9 ± 5,1	11,0 ± 5,7	10,3 ± 5,4
Euroscore I	14,1 ± 12,7	21,0 ± 16,9	18,8 ± 14,6
NYHA III ou IV	92,8%	96,0%	96,8%
Maladie coronaire	70,8%	67,4%	65,5%
Antécédent d'infarctus du myocarde	19,5%	21%	19,4%
Pontages coronariens	37,4%	26,1%	26,8%
"Fragilité"	44,1%	60,1%	59,2%
Pathologie vasculaire cérébrale	18,9%	15,9%	59,2%
Pathologie vasculaire périphérique	34%	27,2%	31,3%
Insuffisance pulmonaire	30,9%	26,1%	29,6%
Insuffisance rénale	11,3%	12,0%	10,9%
Fibrillation auriculaire	41,3%	40,6%	36,6%
Pacemaker présent	19,9%	17,0%	20,8%
Anémie	26,3%	27,2%	26,8%

Deux valves ont mal fonctionné à l'implantation et 4 dysfonctionnements du système de délivrance sont rapportés. Les taux de mortalité globale, cardiaque et non cardiaque sont rapportés dans le tableau ci-dessous :

	Population totale (ITT) N=1915	Population traitée (PP) N=1868
Mortalité globale		
Total	499 (26,1 %)	488 (26,1 %)
≤ 30 jours	88 (4,6 %)	87 (4,7 %)
≤ 1 an	357 (18,6 %)	353 (18,9 %)
≤ 2 ans	461 (24,1 %)	457 (24,5 %)
Mortalité cardiaque		
Total	162 (8,5 %)	158 (8,5 %)
≤ 30 jours	41 (2,1%)	40 (2,1 %)
≤ 1 an	125 (6,5 %)	123 (6,6 %)
≤ 2 ans	151 (7,9 %)	149 (8,0 %)
Mortalité non cardiaque		
Total	238 (12,4 %)	234 (12,5 %)
≤ 30 jours	40 (2,1 %)	40 (2,1 %)
≤ 1 an	164 (8,6 %)	164 (8,8 %)
≤ 2 ans	223 (11,6 %)	223 (11, %)

Les complications sont rapportées dans le tableau ci-après :

	Population totale (ITT) N=1915	Population traitée (PP) N=1868
Accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire		
Total	151 (7,9 %)	148 (7,9 %)
≤ 30 jours	75 (3,9 %)	75 (4,0 %)
≤ 1 an	127 (6,6 %)	127 (6,8 %)
Complications vasculaires		
Total	220 (11,5 %)	220 (11,8 %)
≤ 30 jours	216 (11,3%)	216 (11,8 %)
≤ 1 an	220 (11,5 %)	220 (11,8 %)
Infarctus du myocarde		
Total	50 (2,6 %)	48 (2,6 %)
≤ 30 jours	16 (0,8 %)	15 (0,8 %)
≤ 1 an	39 (2,0 %)	38 (2,0 %)
Insuffisance rénale		
Total	285 (14,9 %)	281 (15,0 %)
≤ 30 jours	160 (8,4%)	158 (8,5 %)
≤ 1 an	241 (12,6 %)	239 (12,8 %)
Nouveau stimulateur cardiaque		
Total	92 (4,8 %)	90 (4,8 %)
≤ 30 jours	74 (3,9 %)	73 (3,9 %)
≤ 1 an	87 (4,5 %)	86 (4,6 %)

Il s'agit d'un état d'avancement. Le critère de jugement principal sera évalué à 2 ans. Ces données sont descriptives.

L'étude contrôlée randomisée PARTNER B publiée par Leon *et al.*⁶ inclut 358 patients **contre-indiqués à la chirurgie conventionnelle**. Elle vise à comparer l'implantation de valves Edwards Sapien par voie rétrograde transfémorale à un traitement médical bien mené (179 sujets dans chaque bras). Une diminution significative du taux de mortalité toutes causes confondues à 1 an dans le groupe ayant bénéficié d'une valve aortique Edwards SAPIEN (30,7 % *versus* 49,7 %, HR = 0,55, IC95 % [0,40 – 0,74], $p < 0,01$) est montré. Ce même résultat est constaté pour le taux de mortalité d'origine cardio-vasculaire à 1 an (19,6 % *versus* 41,9 %, $p < 0,001$).

La publication de Makkar *et al.*⁹ décrit les résultats à 2 ans des patients inclus dans l'étude PARTNER B, notamment en termes de taux de mortalité toutes causes, taux mortalité de cause cardiaque, taux d'AVC et de réhospitalisations.

A 2 ans, la différence statistiquement significative sur le critère de mortalité toutes causes est maintenue entre les deux groupes. Les résultats rendent compte d'un taux d'AVC à 2 ans plus important dans le groupe traité par TAVI. (cf. tableau ci-dessous).

N (%)	1 an			2 ans		
	TAVI	Traitement médical conventionnel	P	TAVI	Traitement médical conventionnel	P
N=	179	179		179	179	
Mortalité						
Toutes causes	55 (30,7)	89 (50,7)	<0,001	77 (43,3)	117 (68,0)	<0,001
Cause cardiaque	35 (20,5)	75 (44,6)	<0,001	50 (31,0)	100 (62,4)	<0,001
Réhospitalisation	43 (27,0)	79 (53,9)	<0,001	53 (35,0)	95 (72,5)	<0,001
Mortalité ou réhospitalisation	63 (35,2)	90 (51,3)	0,002	82 (46,1)	117 (68,0)	<0,001
Accident vasculaire cérébral	19 (11,2)	8 (5,5)	NS	22 (13,8)	8 (5,5)	0,01
Mortalité ou accident vasculaire cérébral	63 (35,2)	90 (51,3)	0,002	82 (46,1)	117 (68,0)	<0,001
Hémorragies majeures	42 (24,2)	21 (14,9)	0,04	48 (28,9)	25 (20,1)	0,09
Endocardite	2 (1,4)	1 (0,8)	NS	3 (2,3)	1 (0,8)	NS
Nouveau stimulateur cardiaque	8 (4,7)	14 (8,6)	NS	10 (6,4)	14 (8,6)	NS

Dans le groupe traité par TAVI, une diminution des fuites paravalvulaires au cours du temps est rapportée (11%, 17/144 à 30 jours vs 4,5%, 3/67 à 2 ans pour les fuites modérées – 52,1%, 75/144 à 30 jours vs 29,9%, 20/67 à 2 ans pour les fuites mineures).

Au total, cette étude apporte des informations descriptives à long terme. Il s'agit de critères secondaires de l'étude PARTNER B.

La publication de Reynold *et al.*⁷ décrit les résultats de PARTNER B en termes de qualité de vie. Le critère de jugement principal est le score Kansas City Cardiomyopathy questionnaire obtenu à 6 et 12 mois. Une amélioration de la qualité de vie chez les patients traités avec TAVI *versus* les patients traités par traitement conventionnel est rapportée à 6 et 12 mois :

Echelle	Différence TAVI vs traitement conventionnel	IC 95%	p
KCCQ résumé			
6 mois	20,8	14,7-27	<0,001
12 mois	26,0	18,7-33,3	<0,001
SF-12 physique			
6 mois	5,5	3,0-7,9	<0,001
12 mois	5,7	2,8-8,5	<0,001
SF-12 mental			
6 mois	3,2	1,1-5,3	<0,001
12 mois	6,4	3,5-9,4	<0,001

Echelle	TAVI				Traitement conventionnel			
	Moyenne (±écart-type)	Moyenne de la différence vs inclusion	IC 95%	p	Moyenne (±écart-type)	Moyenne de la différence vs inclusion	IC 95%	p
KCCQ résumé								
6 mois	70,7±23,0	33,5	28,9-38,1	<0,001	50,5±26,1	11,7	6,1-17,2	<0,001
12 mois	69,4±25,3	31,8	26,4-37,2	<0,001	47,0±24,6	4,1	-2,2-10,5	NS
SF-12 physique								
6 mois	36,0±10,6	7,7	5,4-9,9	<0,001	30,5±8,2	2,9	0,7-5,0	0,01
12 mois	34,9±11,1	6,6	4,3-8,9	<0,001	29,7±8,5	2,0	-0,5-4,6	NS
SF-12 mental								
6 mois	36,0±10,6	5,9	3,5-8,3	<0,001	46,7±11,8	2,1	-0,6-4,8	NS
12 mois	53,3±10,0	7,0	4,2-9,7	<0,001	46,6±11,7	1,0	-2,2-4,1	NS

Cette étude apporte des informations sur la qualité de vie des patients traités par TAVI, le nombre de données manquantes limite l'interprétation de ces résultats.

Les publications de Kapadia *et al.*^{10,11} décrivent successivement les résultats à 3 ans puis 5 ans des patients inclus dans l'étude PARTNER B.

A 5 ans,

- le risque de mortalité toutes causes est de 71,8 % pour le groupe TAVI *versus* 93,6 % pour le groupe médical : HR : 0,50 IC_{95%} [0,39-0,65] p<0,0001.
- le risque de mortalité cardiovasculaire est de 57,5% pour le groupe TAVI *versus* 85,9% pour le groupe médical : HR : 0,41 IC_{95%} [0,31-0,55] p<0,0001.
- le risque d'AVC est de 16,0% dans le groupe TAVI *versus* 18,2% dans le groupe médical : HR : 1,39 IC_{95%} [0,62-3,11] NS.
- le risque de réhospitalisation est de 47,6% dans le groupe TAVI *versus* 87,3% dans le groupe traitement médical (p<0,0001).

La médiane de survie dans le groupe TAVI est de 31 mois [7,7-60] *versus* 11,7 mois [4,8-30,9] dans le groupe traitement standard (p<0,0001). L'analyse de la mortalité à 5 ans stratifiée sur le score STS rend compte d'une augmentation du risque de mortalité à 5 ans lié à un score STS élevé.

L'analyse multivariée des facteurs prédictifs de la mortalité rend compte d'une augmentation du risque pour les variables préopératoires suivantes : un indice de masse corporelle bas, la présence d'une BPCO avec dépendance à l'oxygène ou d'une pathologie vasculaire périphérique

Au total, ces publications apportent des informations descriptives à long terme. Il s'agit de critères secondaires de l'étude PARTNER B.

L'essai contrôlé randomisé PARTNER A publié par Smith *et al.*⁸ est mené chez 699 patients à haut risque chirurgical. Il a pour objectif de démontrer la non-infériorité des valves aortiques EDWARDS SAPIEN implantées par voie rétrograde transfémorale ou transapicale (348 patients) par rapport à la chirurgie conventionnelle (351 patients), en termes de taux de mortalité après 1 an de suivi. Les résultats montrent un taux de décès toutes causes de 24,2 % dans le groupe valve EDWARDS SAPIEN et de 26,8 % dans le groupe chirurgical (HR = 0,93 IC_{95 %} [0,71 – 1,22], NS). La non-infériorité est montrée sur la population en intention de traiter (p = 0,001), avec une confirmation de l'analyse sur la population en per protocole. Une analyse en sous-groupe montre, sur la population en intention de traiter, un taux de décès toutes causes de 22,2 % dans le groupe traité par voie transfémorale *versus* 26,4 % dans le groupe chirurgical (HR = 0,8 IC_{95 %} [0,6 – 1,15], NS), et de 29 % dans le groupe traité par voie transapicale *versus* 27,9 % dans le groupe chirurgical (HR = 1,22 IC_{95 %} [0,75 – 1,98], NS). Le taux de décès d'origine cardio-vasculaire à 1 an est de 14,3 % dans le groupe valve EDWARDS SAPIEN contre 13 % dans le groupe chirurgical (NS).

Les publications de Kodali *et al.*¹² et Mack *et al.*¹³ décrivent successivement les résultats à 2 ans puis 5 ans des patients inclus dans PARTNER A.

A 2 ans, aucune différence statistiquement significative sur le critère de mortalité toutes causes n'est retrouvée entre les deux groupes (35% dans le groupe chirurgie *versus* 33,9% dans le groupe TAVI, NS).

A 5 ans, les taux de mortalité ne diffèrent pas significativement (62,4% dans le groupe chirurgie *versus* 67,8% dans le groupe TAVI, NS).

Chez les patients définis comme à haut risque chirurgical, le taux de complications vasculaires majeures est retrouvé significativement plus important à 5 ans dans le groupe traité par TAVI que dans le groupe traité par chirurgie (11,9% *versus* 4,7%, $p=0,0002$).

Les fuites paravalvulaires (modérées à sévères) restent plus fréquentes dans le groupe traité par TAVI à 1 et 2 ans (7% *vs* 1,9% à 1 an et 6,9% *vs* 0,9% à 2 ans, $p<0,001$ pour les deux comparaisons) et sont associées à une augmentation de la mortalité à long terme (HR : 2,11 IC_{95%} [1,43-3,10], $p<0,001$). Les régurgitations aortiques modérées à sévères sont associées à une mortalité augmentée à 5 ans dans le groupe traité par TAVI (72,4% en cas de régurgitation modérée à sévère, contre 56,6% pour les patients n'ayant pas de régurgitation aortique ou une régurgitation légère, $p=0,003$).

Au total, ces publications apportent des informations descriptives à long terme notamment sur les événements indésirables. Il s'agit de critères secondaires de l'étude PARTNER A.

Les analyses en sous-groupes menées par l'équipe Mack et al. sont exploratoires. Elles mettent en évidence un taux de complications vasculaires majeures supérieur dans le groupe TAVI en comparaison avec le groupe traité par chirurgie.

L'étude CHOICE publiée par Abdel-Wahab MA et al.¹⁴ est une étude 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 et 120 patients dans le groupe COREVALVE.

Dans cette étude, le haut risque chirurgical est défini par : un âge > 75 ans et un Euroscore Logistique $\geq 20\%$ et/ou un score STS $\geq 10\%$ et/ou une contre-indication à la chirurgie de remplacement conventionnelle de la valve.

L'objectif de l'étude est de comparer les performances des valves aortiques percutanées SAPIEN XT *versus* COREVALVE. Le critère de jugement principal est le succès du dispositif post-procédure, critère composite défini par :

- le succès de l'accès vasculaire ;
- la mise en place et déploiement du dispositif et retrait avec succès du système de pose ;
- le positionnement correct du dispositif au niveau de la localisation anatomique appropriée ;
- la performance attendue de la valve cardiaque prothétique (surface valvulaire aortique > 1,2 cm², gradient transvalvulaire moyen < 20 mmHg, vitesse < 3m/s) ;
- une seule valve implantée dans la localisation anatomique en question.

L'analyse du critère composite primaire rend compte d'un taux de succès du dispositif plus élevé dans le groupe SAPIEN XT (116/121, 95,9%) *versus* le groupe COREVALVE (93/120, 77,5%) (IC_{95%} [1,12-1,37] $p<0,001$).

L'implantation d'un stimulateur cardiaque est réalisée chez 19/110 (17,3%) des patients du groupe SAPIEN XT *versus* 38/101 (37,6%) des patients du groupe COREVALVE ($p<0,001$).

Cette étude est de qualité méthodologique satisfaisante. Elle apporte des informations sur la mortalité toutes causes à 30 jours des patients implantés avec une valve aortique et les événements indésirables recensés. Il s'agit de critères secondaires. La voie d'abord pour les valves EDWARDS SAPIEN utilisées dans cette étude n'est pas spécifiée. Enfin, la mesure du

gradient transvalvulaire en l'absence d'un laboratoire centralisé de lecture échocardiographique, est rapportée comme une limite dans cette étude.

Le registre SOURCE XT²⁷ publié par Schymik *et al.*, dont les données sont spécifiques à la valve faisant l'objet de la demande, inclut 2706 patients sur 99 centres dans 17 pays européens sur la période de juillet 2010 à novembre 2011.

L'objectif de ce registre est de documenter l'efficacité et la sécurité de tous les patients ayant reçu une valve EDWARDS SAPIEN XT ayant une sténose aortique symptomatique sévère. Les critères de jugement principaux sont la mortalité toutes causes, la mortalité cardiaque et le taux d'accident vasculaires cérébraux.

Une comparaison statistique post-hoc entre la voie d'abord transfémorale et la voie d'abord transapicale est réalisée.

Au total, 2706 patients sont inclus (dont 18 patients sans intervention par TAVI).

L'analyse au 21 juin 2013 porte sur 2 688 patients :

- 1685 patients implantés par voie d'abord transfémorale (62,7%)
- 894 patients implantés par voie d'abord transapicale (33,3%)
- 101 patients implantés par voie d'abord transaortique directe (3,8%)

Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont rapportées dans le tableau ci-dessous.

	Population totale N=2688	Voie transfémorale N=1685	Voie transapicale N=894	P
Age (ans)	81,4±6,6	82,0 ± 6,5	80,1 ± 6,4	<0,0001
Genre féminin (%)	57,7	64,4	45,6	<0,0001
Euroscore Logistique	20,4±12,4	19,8±11,6	21,9±13,7	<0,0001
Score STS	7,9±6,6	8,0±6,8	7,9±6,3	NS
Classe NYHA III/IV (%)	76,9	77,5	76,3	NA
Antécédent de pontage coronarien	16,0	12,1	24,4	<0,0001

Au total, 515 patients sont décédés, 124 dans les 14 premiers jours, 44 entre 15 et 30 jours et 347 entre 1 mois et 1 an.

En population totale, la mortalité toutes causes est de 6,3% à 30 jours et de 19,4% à 1 an. Le taux d'AVC est de 3,6% à 30 jours et 6,3% à 1 an.

Les principales complications post-procédurales recensées sont les suivantes :

	Taux d'événements Analyse KM à 30 jours				Taux d'événements Analyse KM à 1 an			
	Population totale N=2688	Voie transfémorale N=1685	Voie transapicale N=894	P	Population totale N=2688	Voie transfémorale N=1685	Voie transapicale N=894	P
Mortalité toutes causes	6,3%	4,2%	10%	<0,0001	19,4%	15%	27,1%	<0,0001
Mortalité d'origine cardiaque	3,0%	1,7%	5,7%	<0,0001	9,5%	6,7%	14,7%	<0,0001
Infarctus du myocarde	0,6%	0,4%	1,1%	NS	1,8%	1,5%	2,6%	NS
Accident vasculaire cérébral	3,6%	3,4%	4,2%	NS	6,3%	5,6%	7,9%	<0,0001
Complications vasculaires majeures	6,5%	7,9%	3,5%	<0,0001	7,2%	8,3%	4,6%	<0,0001
Hémorragies majeures engageant pronostic vital	14,9%	10,9%	20,9%	<0,0001	17,2%	13%	23,6%	<0,0001
Implantation stimulateur cardiaque	9,5%	8,7%	11,6%	<0,0001	11%	10%	13,4%	<0,0001
Insuffisance rénale sévère	17,8%	11,9%	28,1%	<0,0001	20,6%	14,7%	31%	<0,0001
Endocardites	0,2%	0,1%	0,2%	NS	1,1%	1,0%	1,4%	NS
Réhospitalisation	6,4%	4,9%	8,9%	<0,0001	29,5%	25,5%	36,8%	<0,0001

²⁷ Schymik G, Lefèvre T, Bartorelli A, Rubino P, Treede H, Walther T *et al.* European experience with the second-generation Edwards SAPIEN XT transcatheter heart valve in patients with severe aortic stenosis: One-year outcomes from The SOURCE XT Registry. Manuscript accepté dans JACC Intervention – 2015

Les données échocardiographiques mettent en évidence des gradients transvalvulaires moyens de 47,6 mmHg à l'inclusion (n=2503), 10,2 mmHg à 30 jours (n=1682) et 11,1 mmHg (n=1348) à 1 an de suivi.

Des fuites paravalvulaires modérée à sévère sont rapportées chez 4,4% des patients à la sortie d'hôpital (n=2537), 5,5% à 30 jours (n=1890) et 6,2% à 1 an (n=1470).

Il s'agit d'une étude avec analyse de sous-groupes post-hoc. Cette analyse a une valeur exploratoire. Les résultats liés aux performances de la valve sont grevés de données manquantes.

Une analyse sur la population des patients implantés avec prothèse artificielle valvulaire aortique pré-existante dans le registre SOURCE XT est fournie. Les données sont extraites au 15 décembre 2014. A cette date, 57 patients sont implantés en « valve-in-valve », représentant 2,1% des patients implantés dans le registre (57/2688).

Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont rapportées dans le tableau ci-dessous.

	Population totale N=2688	Valve-in-valve N=57
Age (ans)	81,4±6,6	77,7 ± 9,5
Genre féminin (%)	57,7 (1550)	40,4% (23)
Euroscore Logistique	20,4±12,4	28,8 ± 15,8
Score STS	7,9±6,6	7,3 ± 5,7
NYHA III/IV	76,9 (2057)	71,4 (40)
Antécédent de pontage coronarien	16,0 (431)	38,6 (22)

La mortalité globale est de 5,3% (n=3) à 30 jours, de 19,3% (n=11) à 1 an et de 28,4% (n=16) à 2 ans. La mortalité cardiaque est de 13,2% (n=7) à 1 an et de 19,4% (n=10) à 2 ans.

Les complications sont rapportées dans le tableau ci-après :

Complications	30 jours	1 an	2 ans
Accident vasculaire cérébral	1,8%	3,8%	3,8%
Complications vasculaires majeures	3,5%	5,5%	5,5%
Hémorragies majeures et vitales	12,4%	16,2%	16,2%
Infarctus du myocarde	1,8%	1,8%	1,8%
Réhospitalisation	9,0%	32,0%	47,5%
Nouveau stimulateur cardiaque	7,0%	8,9%	8,9%
Insuffisance rénale sévère	12,4%	16,2%	16,2%
Complications valvulaires	1,8%	1,8%	1,8%

Il s'agit d'une étude avec analyse de sous-groupes post-hoc. Cette analyse a une valeur exploratoire.

Le registre national FRANCE 2 est destiné à renseigner les données de sécurité et d'efficacité de tous les patients implantés avec une valve transcutanée 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 implantés²⁸ 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 %.

²⁸ 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.

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 %.

A la date du rapport, 2 112 patients sont implantés avec une valve EDWARDS SAPIEN XT (dont 427 implantés par voie transapicale) et 605 avec une valve EDWARDS SAPIEN (dont 302 implantés par voie transapicale).

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 EDWARDS SAPIEN XT sont répertoriés dans le tableau suivant :

	Global (Tout type de valves EDWARDS + COREVALVE)	TF Edwards-XT N=1571	TA Edwards-XT N=427
1 mois	Taux de mortalité	9,4% (n=388)	7,4% (n=116)
	IC à 95%	[8,5%-10,3%]	[6,1% ; 8,7%] [13,8% ; 20,9%]
	Nombre de patients à risque	3720	1444
6 mois	Taux de mortalité	17,7% (n=725)	15,5% (n=241)
	IC à 95%	[16,5%-18,9%]	[13,7% ; 17,3%] [20,6% ; 28,8%]
	Nombre de patients à risque	3331	1298
1 an	Taux de mortalité	23,2% (n=945)	19,7% (n=305)
	IC à 95%	[21,9%-24,5%]	[17,7% ; 21,7%] [25,9% ; 34,7%]
	Nombre de patients à risque	3056	1214
2 ans	Taux de mortalité	32,5% (n=1034)	28,7% (n=437)
	IC à 95%	[31%-33,9%]	[26,4% ; 30,9%] [37,4% ; 47,0%]
	Nombre de patients à risque	2339	933

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	Sapien XT TF n=1571	Sapien XT TA n=427	Total	Sapien XT TF n=1571	Sapien XT TA n=427	Total	Sapien XT TF n=1571	Sapien XT TA n=427
Taux de mortalité (Kaplan Meier) % - IC _{95%} (analyse de sensibilité)	9,4 (389) 8,5-10,3	7,4% (116) 6,1-8,7	17,4 (74) 13,8-20,9	23,5 (958) 22,2-24,8	19,7 (305) 17,7-21,7	30,3 (128) 25,9-34,7	33,1 (1332) 31,6-34,6	28,7 (437) 26,4-30,9	42,2 (176) 37,4-47,0
Taux de survie sans événement clinique (Kaplan Meier) % - IC _{95%}	84,1 (3487) 83,0-85,2	86,7 (1363) 85,1-88,4	74,2 (317) 70,1-78,4	70,6 (2939) 69,2-72,0	74,4 (1173) 72,2-76,6	63,0 (270) 58,4-67,6	61,6 (2592) 60,1-63,1	65,8 (1046) 63,4-68,1	51,9 (226) 47,1-56,7
Implantation stimulateur cardiaque - %	31,2 (993/3184)	23,9 298/1248	27,6 82/297	35,4 922/2605	27,8 289/1039	29,2 74/253	38,6 810/2098	31 263/848	33,8 66/195
Saignements - %	16,6 687	15,7 246	21,5 92	1,0 42	1,0 16	0,5 2	0,9 38	1,0 16	1,2 5
Complications vasculaires - %	10,9 452	13,7 216	3,4 14	0,9 39	0,7 11	1,9 8	0,6 25	0,3 5	1,6 7
Evènements neurologiques	3,9 160	3,4 54	5,9 25	0,4 15	0,4 7	0,5 2	1,0 43	1,3 21	1,4 6
Accident vasculaire cérébral - %	2,3 94	2,0 31	2,6 11	0,2 9	0,3 4	0,2 1	0,6 26	0,8 12	0,5 2
Accident ischémique transitoire - %	1,1 23	1,0 16	1,9 8	0,1 5	0,1 2	0,2 1	0,1 5	0,2 3	0,5 2
Surface valvulaire aortique indexée – cm ²	1,042±0,290 1919 0,10-2,72	1,035±0,2 75 779 0,10-2,72	1,014±0,2 61 190 0,35-1,68	1,011±0,2 98 1134 0,18-2,74	0,989±0,2 59 565 0,34-2,31	0,961±0,2 50 141 0,46-1,61	1,001±0,3 04 822 0,24-2,57	0,983±0,2 68 350 0,24-2,06	0,947±0,2 17 84 0,50-1,53
Gradient transvalvulaire moyen – mmHg	10,0±4,9 2620 3-108	10,4±4,2 1055 3-43	10,2±4,6 249 4-39	11,0±6,1 1923 3-89	11,5±4,8 826 3-47	11,5±5,8 191 4-55	10,9±6,0 1370 3-111	11,6±5,7 584 3-68	11,9±5,5 128 4-45
Classe NYHA									
I	40,7 1280/3145	42,7 534/1252	46,4 135/291	44,4 1129/2541	46,7 85/182	48,3 116/240	43,2 871/2018	43,7 349/799	44,2 80/181
II	48,3 1519/3145	47,5 595/1252	44,7 130/291	45,3 1151/2541	44,5 81/182	39,2 94/240	47,8 964/2018	48,3 386/799	50,3 91/181
III	9,8 307/3145	9,3 117/1252	7,6 22/291	9,6 243/2541	8,2 15/182	12,5 30/240	8,0 161/2018	7,1 57/799	3,9 7/181
IV	1,2 39/3145	0,5 6/1252	1,4 4/291	0,7 18/2541	0,5 1/182	0	1,1 22/2018	0,9 7/799	1,7 3/181

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 $0,501 \pm 0,332$ à l'inclusion, à $0,652 \pm 0,343$ à 1 mois, $0,663 \pm 0,328$ à 6 mois, $0,655 \pm 0,322$ à 1 an puis $0,620 \pm 0,330$ 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 » menée (rapport du 08.01.2015) concerne un total de 70 patients (soit 1,7% de l'ensemble de la cohorte). Trente-deux patients sont implantés avec une valve de la gamme SAPIEN :

Patients, n	Cohorte totale n = 4143	Cohorte ViV n = 70	Edwards n = 32
Age	82,8 ± 7,1	81,0 ± 7,7	81,4 ± 6,7
Hommes	1905 (50,7)	36 (51,4)	18 (56,3%)
Score STS	13,84 ± 11,58	14,38 ± 10,79	14,03 ± 10,27
Logistic Euroscore	21,69 ± 14,16	33,51 ± 17,73	35,86 ± 20,08
NYHA III ou IV	75,0% (3099)	59 (85,5)	83,9 (26)
Historique clinique			
Maladie coronaire	47,6 (1962)	29 (41,4)	13 (40,6%)
Antécédents d'infarctus du myocarde	612 (14,8)	9 (12,9)	3 (9,4%)
Pontage coronaire antérieur	722 (17,5)	23 (32,9)	10 (31,3%)
Maladie vasculaire cérébrale	370 (9,8)	6 (8,6)	2 (6,3%)
Anévrisme de l'aorte abdominale	194 (4,7)	5 (7,1)	4 (12,5%)
Maladie vasculaire périphérique	1139 (27,6)	10 (14,3)	6 (18,8%)
Broncho pneumopathie chronique obstructive	944 (22,8)	11 (15,7)	5 (15,6%)
Dialyse rénale	2,5% (104)	2 (2,9)	0 (0,0%)
Diabète	1049 (25,4)	17 (24,3)	8 (25,0%)
Fibrillation atriale	1065 (26,1)	22 (31,9)	11 (35,5%)
Stimulateur cardiaque permanent	14,4% (592)	12 (17,4)	5 (16,1%)
Observation échographique			
Surface valvulaire aortique (cm²)	0,674 ± 0,185	0,751 ± 0,303	0,722 ± 0,230
Gradient moyen valve aortique (mmHg)	48,15 ± 16,49	35,60 ± 16,71	38,42 ± 17,83
Fraction d'éjection ventriculaire gauche (%)	53,1 ± 14,1	51,3 ± 14,7	51,2 ± 14,7
Espérance de vie < 1 an	96 (2,3)	1 (1,4)	1 (3,1%)

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

	Cohorte ViV	Edwards
Patients, n	n = 70	N = 32
Mortalité		
<i>A 30 jours</i>		
Toutes causes confondues	6 (8,7)	3 (9,6)
Cause cardiovasculaire	4 (66,7 %)	2 (66,7%)
<i>A 6 mois</i>		
Toutes causes confondues	13 (19,2)	8 (26,3)
Cause cardiovasculaire	7 (53,8 %)	4 (50,0%)
<i>A 1 an</i>		
Toutes causes confondues	16 (23,7)	10 (33,0)
Cause cardiovasculaire	9 (56,3 %)	6 (60,0%)

A 2 ans		
Toutes causes confondues	20 (29,8)	12 (40,5)
Cause cardiovasculaire	10 (50,0 %)	6 (50,0%)

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

%, [IC]	Cohorte totale	Cohorte ViV	Edwards
Patients, n	n = 4143	n = 70	N = 32
1 mois	84,1% (n=3486) [83,0% ; 85,2%]	82,8% (n=58) [73,9% ; 91,7%]	84,1% (n=27) [71,2% ; 96,9%]
6 mois	75,6% (n=3139) [74,3% ; 76,9%]	69,7% (n=49) [58,9% ; 80,5%]	64,7% (n=21) [47,8% ; 81,5%]
1 an	70,3% (n=2926) [68,9% ; 71,7%]	65,4% (n=46) [54,1% ; 76,6%]	58,2% (n=19) [40,8% ; 75,5%]
2 ans	61,0% (n=2566) [59,5% ; 62,6%]	59,3% (n=42) [47,7% ; 70,9%]	50,9% (n=17) [33,0% ; 68,8%]

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	Edwards
	n = 4143	n = 70	N = 32
Infarctus du myocarde	6 (0,1)	2 (2,9)	0
Accident vasculaire cérébral	14 (0,3)	5 (7,1)	1 (3,1)
Complication vasculaires majeures	2 (0,0)	1 (1,4)	1 (3,1)
Complication vasculaires mineures	3 (0,1)	4 (5,7)	3 (9,4)
Hémorragies à risque mortel	6 (1,0)	1 (1,4)	0
Hémorragies majeures	12 (0,3)	5 (7,1)	3 (9,4)
Hémorragies mineures	24 (0,6)	10 (14,3)	4 (12,5)

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.

Les études observationnelles fournies sont résumées dans le tableau ci-après :

Auteurs	Méthodologie	Nombre de patients Type de valves	Critère(s) de jugement principal (CJP)	Caractéristiques patients	Principaux résultats	
					CJP	Autres résultats
Schymik ¹⁵ 2015 Cardiovasc Interv	Cohorte prospective monocentrique	1000 patients COREVALVE, SAPIEN et SAPIEN XT, Symetis ACCURATE	Elément non retenu, données spécifiques SAPIEN non spécifiées			
Abdel-Wahab ¹⁶ 2014 JACC	Comparaison de 2 cohortes prospectives monocentriques	394 patients 276 COREVALVE Vs 118 SAPIEN XT	Régurgitation aortique post-procédurale modérée à sévère, observée par échographie et angiographie	Age : 81,2±7,2 vs 82,8±5,7 (0,02) Euroscore logistic : 22,27±13,39 vs 20,61±13,93 (NS)	12,7% vs 2,6% (0,002)	Mortalité toutes causes à 1 an : 88,2% vs 83,8% (NS)
Watanabe ¹⁷ 2013 Am J Cardiol	Comparaison rétrospective bicentrique Ajustement par score propension	662 patients Après ajustement, approche transfémorale : 96 SAPIEN XT Vs 96 COREVALVE	Survie à 30 jours	Age : 82,4±7,9 vs 82,5±7,7 (NS) Euroscore logistic : 21,5±12,6 vs 21,7±11,0 (NS)	87 (90,6%) vs 86 (89,6%) (NS)	Succès procédural : 92 (95,8%) vs 90 (93,8%) (NS) Régurgitation aortique grade ≥2 13 (14,3%) vs 33 (35,5%) (<0,01) Stimulateur cardiaque 4 (4,2%) vs 18 (18,8%) (<0,01)
Greif ¹⁸ 2014 Valvular Heart Disease	Cohorte prospective monocentrique	461 patients 302 COREVALVE Vs 159 SAPIEN XT	Taux de succès procédural sous anesthésie locale et guidage fluoroscopique	Age : 81,14±6,56 vs 80,99±7,29 (NS) Euroscore logistic 22,76±11,65 vs 18,46±9,63 (<0,001)	300 (99,67%) vs 159 (100%) (NS)	Mortalité toutes causes à 30 jours : 18 (5,9%) vs 5 (3,1%) (NS) Stimulateur cardiaque : 54 (17,8%) vs 5 (3,1%) (<0,001)
Amatos-Santos ²⁴ 2014 Am J	Cohorte prospective bi-centrique	27 patients 27 SAPIEN 3 Vs 50 SAPIEN XT	Paramètres hémodynamiques en peropératoire et à 30 jours (diamètre de l'anneau, FEVG)	Age : 83±6 vs 80±7 (NS) Euroscore logistic : 21,9±10,6 vs 18,4±10,8 (NS) STS : 7,1±2,8 vs 5,9±3,5 (NS)	Diamètre de l'anneau : 23,1±2,7 vs 22,8±2,3 (NS) FEVG : 52±9 vs 53±14 (NS)	Régurgitation paravalvulaires aortiques : Absence : 25 (93%) vs 29 (58%) Légère : 2 (7%) vs 17 (34%) Modérée : 0 vs 4 (8%) Sévère : 0 vs 0
Di-Mario ²⁵ 2012 Euro Interv	Cohorte prospective multicentrique	4571 patients 1943 COREVALVE Vs 2604 SAPIEN XT	Facteurs prédictifs des résultats à l'hôpital et des complications	Age 81,4±7,1 Euroscore logistic : 20,2±13,3	-	Conversion vers la chirurgie : 106 (5,5) vs 86 (3,3) (<0,01) Implantation d'une seconde valve : 31 (1,4) vs 60 (3,7) (<0,01) Stimulateur cardiaque : 115 (6,0) vs 321 (23,4) (<0,01) Durée d'hospitalisation >10 jours : 591 (28,3%) vs 386 (25,1) (0,04)

Mohr ²⁶ 2014 Eur J Cardiothorac Surg	Cohorte prospective multicentrique	13 860 patients	Elément non retenu, données spécifiques SAPIEN non spécifiées			
Kodali ²³ 2014 European Heart	Analyse poolée rétrospective	2434 patients Stratification des patients en fonction de la sévérité des fuites paravalvulaires : 1288 groupe 1 : absence/trace, vs 925 groupe 2 : légère vs 221 groupe 3 : modérée/sévère	Mortalité toutes causes hospitalière et à 30 jours	Age : 84,17±7,05 vs 84,71±7,22 vs 85,04 ± 7,52 (NS) Euroscore logistic : 25,74±16,06 vs 26,42±16,24 vs 29,79±17,05 (0,004) STS : 11,56±4,32 vs 11,31±3,85 vs 11,10±3,50 (NS)	3,1% vs 3,4% vs 4,5% (NS)	Taux AVC : 3,4% vs 3,7% vs 2,3% (NS) Mortalité toutes causes à 1 an : 15,9% vs 22,2% vs 35,1% (<0,0001) Mortalité cardiaque à 1 an : 6,1% vs 7,4% vs 16,3% (<0,0001) Re-hospitalisation à 1 an : 14,4% vs 23,0% vs 31,3 %,(<0,0001) Analyse multivariée : Association entre fuites paravalvulaires modérées/sévères et mortalité tardive élevée : HR : 2,18 , IC 95%: 1,57 à 3,02 , P , 0,0001 Association entre fuites paravalvulaires légères et mortalité tardive plus élevée : HR : 1,37 , IC 95%: 1,14 à 1,90 , P = 0,012
Fearon ²⁰ 2014 JACC	Comparaison post-hoc de 2 cohortes	Partner, 415 patients Registre NRCA, 1039 patients	Mortalité toutes causes à 30 jours et 1 an	Age : 83,57±7,59 vs 84,78±7,72 (0,007) Euroscore logistic : 28,14±16,94 vs 24,25±15,11 (<0,0001) STS : 11,58±4,50 vs 10,86±3,73 (0,004)	30 jours : 20 (4,8%) vs 44 (4,3%) (NS) 1 an : 105 (25,3%) vs 192 (19,0%) 0,009	Hospitalisations répétées à 1 an : 71 (18,9%) vs 185 (19,6%) (NS) Complications vasculaires majeures à 1 an : 15,7% vs 8,4% (< 0,0001)
Dvir ²¹ 2014 JACC	Comparaison post-hoc de 2 sous-groupes	Sous-groupe de patients atteints d'insuffisance respiratoire (IR) chronique 1445 patients sans IR Vs 1108 patients avec IR	Mortalité toutes causes à 30 jours et 1 an	Age : 85,8±6,8 vs 82,7±7,2 (<0,0001) Euroscore logistic : 25,9±16,0 vs 27,2±16,5 (NS) STS : 11,2±4,4 vs 11,9±4,1 (<0,0001)	30 jours : 5,5% vs 6,7% (NS) 1 an : 19,6% vs 23,4% (0,02)	Mortalité cardiovasculaire : 9,0% vs 10,2% (NS) Hospitalisation répétées : 16,5% vs 19,7% (NS)

Makkar ²² 2014 JACC	Comparaison post-hoc de 2 sous-groupes	Sous-groupe de patients inopérables : 85 patients inopérables pour des raisons techniques 284 patients inopérables pour des raisons cliniques	Mortalité toutes causes à 30 jours	Age : 73,4±10,0 vs 83,6±8,6 (<0,0001) Euroscore logistic : 14,5±12,0 vs 26,9±17,2 (<0,0001) STS : 5,4±2,9 vs 12,0±5,8 (<0,0001)	4,7% (4) vs 8,8% (25) (NS)	Mortalité cardiovasculaire à 30 jours : 3,6% (3) vs 7,8% (22) (NS) Complications vasculaires majeures à 30 jours : 5,9% (5) vs 9,5% (27) (NS) Hospitalisations répétées : 6,0% (5) vs 8,3% (22) (NS)
Tarantini ¹⁹ 2014 Eurointerv	Cohorte prospective monocentrique Ajustement par score de propension	189 patients 160 SAPIEN XT 29 SAPIEN 3 Après appariement 29 SAPIEN XT Vs 29 SAPIEN 3	Taux d'implantation de stimulateur cardiaque permanent à 30 jours	Age : 80,0±6,9 vs 79,7±6,4 (NS) Euroscore logistic : 19,0±13,6 vs 19,9±12,7 (NS) STS : 11,3±10,0 vs 16,7±9,1 (0,001)	Résultat avec appariement : 1 (3,4%) versus 6 (20,7%) (<0,0001)	Mortalité à 30 jours : 1 (3,4%) vs 1 (3,4%) (NS)

Ces études observationnelles apportent des informations descriptives, notamment en termes de mortalité à court et moyen terme chez des sous-groupes de patients constitués à partir de cohortes préexistantes (PARTNER A, PARTNER B, Registres). Les comparaisons effectuées ne peuvent exclure des biais de sélection.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Les données disponibles sur les événements indésirables, portant sur un grand nombre de patients implantés avec les systèmes de la gamme SAPIEN XT, en vie réelle et publiées, proviennent du registre SOURCE XT²⁷. Les complications post-opératoires à 30 jours et 12 mois sont retranscrites ci-après :

	Taux d'événements Analyse KM à 30 jours	Taux d'événements Analyse KM à 1 an
	Population totale N=2688	Population totale N=2688
Mortalité toutes causes	6,3%	19,4%
Mortalité d'origine cardiaque	3,0%	9,5%
Infarctus du myocarde	0,6%	1,8%
AVC	3,6%	6,3%
Complications vasculaires majeures	6,5%	7,2%
Hémorragies majeures engageant pronostic vital	14,9%	17,2%
Implantation d'un pacemaker	9,5%	11%
Insuffisance rénale sévère	17,8%	20,6%
Endocardites	0,2%	1,1%
Réhospitalisation	6,4%	29,5%
Fuites paravalvulaires modérées à sévères	5,5%	6,2%

Les données de matériovigilance rapportées par le demandeur portent sur la période de 2012 à mars 2015. Durant cette période 208 événements au niveau Européen* ont été rapportés dont 29 en France concernant les valves SAPIEN XT et SAPIEN 3.

**NB : pour un événement le type de valve n'a pas été identifié.*

Cent vingt-quatre (124) événements ont concerné la valve SAPIEN XT, majoritairement des mauvais positionnements de la valve (35), des embolisation de la valve (12), des dysfonctionnements du système de largage (12), des éclatements du ballon (9) et des dégénération de la valve (4).

Quatre-vingt-trois (83) événements ont concerné la valve SAPIEN 3.

Sur la période de 2011 à 2014, un total de 8 984 systèmes SAPIEN (XT et 3) a été vendu en France et 43 625 en Europe.

04.1.1.4. DONNEES MANQUANTES

Des données 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. Les résultats de l'étude CHOICE rendent compte d'un taux de mortalité toutes causes à 30 jours sans différence statistiquement significative entre le groupe traité par SAPIEN XT et le groupe traité par COREVALVE.

Les données à 5 ans de l'étude PARTNER A ne mettent pas de différence statistiquement significative en termes de survie entre le groupe traité par la valve SAPIEN et le groupe traité par la chirurgie de remplacement valvulaire aortique.

A 5 ans, les données de l'étude PARTNER B confirment un gain de survie en faveur du groupe traité par la valve SAPIEN. Il est rappelé que ces études portent sur des valves de générations antérieures.

L'étude PARTNER II (cohorte A et B) apporte des données descriptives de mortalité à moyen terme, les évaluations des critères de jugement des différentes cohortes restent à venir.

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^{29,30,31}. Les bioprothèses valvulaires sont bien tolérées et ne favorisent pas la formation de thrombus mais leur longévité est inférieure à celle des prothèses mécaniques³¹. Les bioprothèses sont implantées préférentiellement chez les sujets de plus de 65 ans et ceux chez qui un traitement anticoagulant est contre-indiqué^{29,30,31}.

Lorsqu'une intervention chirurgicale conventionnelle de remplacement d'une valve aortique native ou 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 ayant un haut risque chirurgical ou pour lesquels la chirurgie est récusée.

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'INTERET DU PRODUIT

La Commission estime que la valve SAPIEN XT (NOVAFLEX+) a un intérêt dans la prise en charge des sténoses aortiques sévères symptomatiques chez les patients à haut risque chirurgical ou les patients ayant une contre-indication à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique (incluant le remplacement d'une bioprothèse valvulaire chirurgicale dégénérescente préalablement implantée pour les systèmes 23 et 26 mm).

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.

²⁹ 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.

³⁰ 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.

³¹ 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.

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 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 an³².

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. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Le profil étiologique de la sténose valvulaire aortique s'est modifié au cours des dernières années. Les atteintes dégénératives sont actuellement les plus fréquentes alors que l'origine rhumatismale est en déclin. Le diagnostic de cette pathologie a souvent lieu au cours de la sixième décennie. Les études épidémiologiques estiment la prévalence du rétrécissement aortique chez le sujet âgé de plus de 75 ans à 5% et à 3% pour un rétrécissement aortique serré. La moitié de ces patients sont 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 associées³³.

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 ans³⁴.

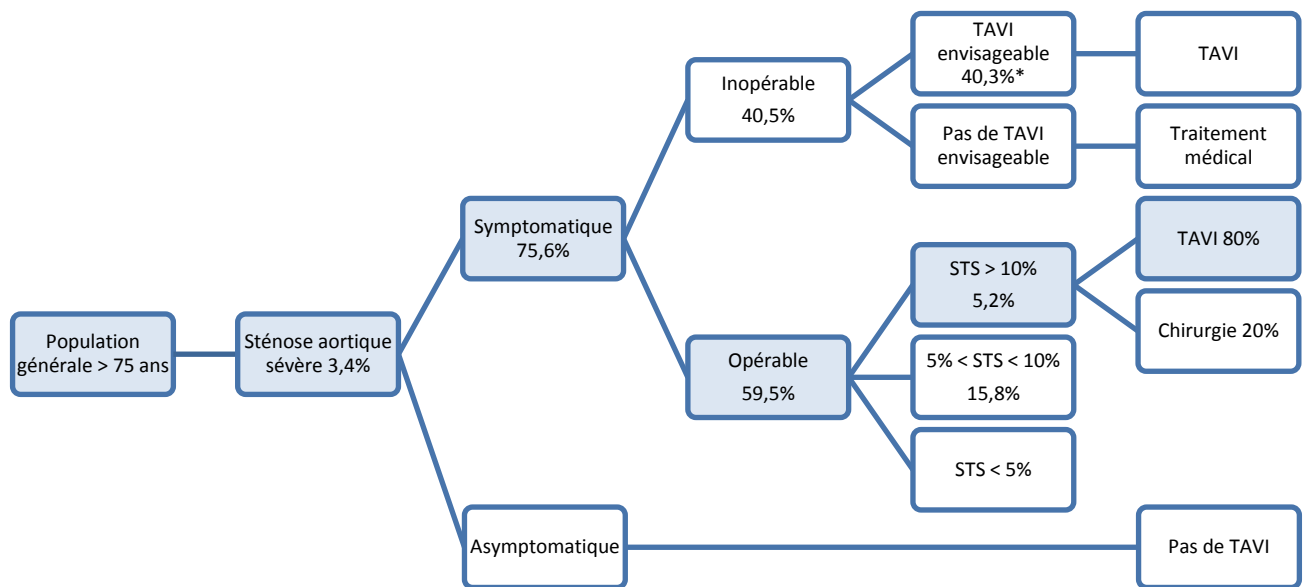
Une étude récente sur la prévalence de la sténose aortique a permis l'élaboration d'un modèle permettant d'évaluer le nombre de patients potentiellement éligibles au remplacement valvulaire aortique par voie transcatéter³⁵. Cette étude s'est basée sur une revue systématique de la littérature associée à la réalisation d'une méta-analyse. Au total, le modèle proposé est résumé dans le schéma suivant :

³² 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.

³³ 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.

³⁴ 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.

³⁵ Osnabrügge 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.



*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 an⁸. 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 confirment le gain de survie chez les patients implantés avec une valve aortique par voie transartérielle¹¹.

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 suivi⁸. 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 groupe¹³. La seconde étude disponible met en évidence la supériorité de la technique transcutanée par rapport à la chirurgie conventionnelle sur le même critère³⁶. En outre, chaque alternative présente ses risques et ses complications.

³⁶ Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, *et al.* Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014;370:1790-8.

Les bioprothèses chirurgicales sont implantées préférentiellement chez les sujets de plus de 65 ans et ceux chez qui un traitement anticoagulant est contre-indiqué³³. 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'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, la valve aortique implantée par voie artérielle transcutanée SAPIEN XT (NOVAFLEX+) a un intérêt de santé publique dans les indications retenues.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu est suffisant pour le renouvellement d'inscription et le Service attendu est suffisant pour la modification des conditions d'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**

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 / RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Environnement technique :

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

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

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

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

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

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.

Bilan pré-opératoire :

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 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.

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 planteur avec une évaluation cardiaque et gériatrique.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU ET RENDU

06.1. COMPARATEURS RETENUS

Au regard des résultats des études PARTNER A et B à 5 ans :

- le comparateur retenu pour la contre-indication à la chirurgie (incluant le remplacement d'une bioprothèse valvulaire chirurgicale dégénérante préalablement implantée) 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/ASR

Les données de l'étude PARTNER B à 5 ans confirment le gain de survie en faveur du groupe traité par SAPIEN par rapport au groupe traité par traitement médical de référence.

Les données de l'étude PARTNER A avaient montré à 1 an la non-infériorité de la valve SAPIEN de première génération par rapport à la chirurgie de remplacement valvulaire sur le taux de mortalité. Les résultats à 5 ans ne mettent pas de différence statistiquement significative en termes de survie entre les groupes.

La Commission s'est prononcée pour :

- **une amélioration majeure du service rendu (ASR 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 RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Le renouvellement d'inscription sera conditionné à :

- La transmission des données à long terme du registre FRANCE 2
- La transmission des résultats des différentes cohortes de l'étude PARTNER II

La Commission prendra connaissance des données du registre France TAVI.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

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 Cardiologie³³ 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*²⁹, 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.*³⁵ 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 dégénérissante (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 SAPIEN XT dans les indications retenues par la Commission est au minimum de 10 250 patients.