

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

10 juillet 2018

*Faisant suite à l'examen du 03/04/2018, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 17/04/2018.*

*Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 10/07/2018.*

## CONCLUSIONS

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

Demandeur : MEDTRONIC France SAS (France)

Fabricant : MEDTRONIC Inc (Etats-Unis)

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

<p>Indications retenues :</p>	<p><b>Patient</b> avec sténose aortique sévère symptomatique (surface valvulaire aortique indexée &lt; 0,5 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) <b>à haut risque</b>. <i>Le haut risque 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) &gt; 15%.</i></p> <p><b>Patient</b> âgé d'au moins 75 ans (conformément aux indications de la notice CE) avec sténose aortique sévère symptomatique (surface valvulaire aortique indexée &lt; 0,5 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) <b>à risque intermédiaire</b>. <i>Le risque intermédiaire est caractérisé par un score STS compris entre 4 et 8%, une légère fragilité (évaluée par l'échelle de Katz associée à l'évaluation de la déambulation ou échelle équivalente), une atteinte viscérale ne pouvant être améliorée suite à l'intervention et un possible obstacle à la procédure.</i></p> <p>Il est rappelé la nécessité du respect de toutes les contre-indications figurant au marquage CE des dispositifs.</p> <p>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).</p>
<p>Service Attendu (SA) / Rendu (SR) :</p>	<p><b>SR suffisant pour les patients à haut risque et SA suffisant pour les patients à risque intermédiaire</b>, en raison de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>l'intérêt thérapeutique</b> des bioprothèses aortiques à implantation transartérielle pour le traitement des pathologies valvulaires aortiques,</li> <li>- <b>l'intérêt de santé publique</b> compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité des pathologies valvulaire aortiques.</li> </ul>

Comparateur retenu :	Quelle que soit l'indication retenue : chirurgie de remplacement valvulaire aortique
Amélioration du SA et du SR :	Pour les patients à haut risque : <b>ASR IV</b> Pour les patients à risque intermédiaire : <b>ASA IV</b>
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'au 15/08/2020, date de fin d'inscription sur la LPPR de la bioprothèse valvulaire aortique COREVALVE EVOLUT R.

Données analysées :	<p><b>Pour les patients à haut risque, données cliniques portant sur COREVALVE et COREVALVE AOA :</b> Les résultats de suivi à 3 ans de l'étude US COREVALVE high risk (gamme COREVALVE <i>versus</i> chirurgie de remplacement valvulaire aortique) ont été retenus. Les résultats de sécurité sur la population per protocole ont été analysés (750 patients dont 391 dans le groupe TAVI et 359 dans le groupe chirurgie).</p> <p><b>Pour les patients à risque intermédiaire, données cliniques portant sur COREVALVE AOA, COREVALVE EVOLUT AOA et COREVALVE EVOLUT R :</b> Les résultats de l'étude SURTAVI (gamme COREVALVE <i>versus</i> chirurgie de remplacement valvulaire aortique) ont été retenus. Le critère de jugement principal était un critère composite associant le taux de décès et d'accidents vasculaires cérébraux invalidants à 2 ans de suivi. Au total, 1746 patients ont été randomisés, 879 dans le groupe COREVALVE et 867 dans le groupe chirurgie.</p>
---------------------	---

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 :	<p><b>Environnement technique :</b> Les plateaux techniques de cardiologie interventionnelle et de chirurgie cardiaque doivent être regroupés sur le même site et dans le même bâtiment, au cas où une conversion en urgence serait nécessaire.</p> <p>La salle hybride doit avoir les caractéristiques techniques qui permettraient de réaliser indifféremment des actes de chirurgie cardiaque ou de cardiologie interventionnelle (ECMO en salle, qualité d'imagerie optimale, caractéristiques d'un site d'anesthésie, traitement de l'air conforme à celui d'un bloc opératoire, condition de température).</p> <p>Quelle que soit la voie d'abord, en cas d'intervention en salle de cathétérisme cardiaque, la salle doit être conditionnée comme un bloc opératoire de chirurgie cardio-vasculaire en termes d'asepsie et un site d'anesthésie conforme à celui d'un bloc doit être disponible.</p> <p>En cas d'intervention en bloc opératoire, la qualité de l'imagerie doit être la plus proche possible de celle d'une salle de cathétérisme cardiaque.</p> <p>En fonction de l'existence ou non de complications, les patients sont orientés en unité de surveillance continue, en unité de soins intensifs cardiologiques ou en réanimation.</p>

### **Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) :**

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

La réunion de concertation pluridisciplinaire doit impliquer un chirurgien cardiaque, un cardiologue interventionnel, un cardiologue clinicien et un anesthésiste-réanimateur. L'obtention de l'avis d'un gériatre est très fortement recommandée. Cette position se fonde sur les données de la littérature et sur l'avis des experts consultés.

### **Composition des équipes :**

La composition de l'équipe durant l'intervention est relative à la voie d'abord :

#### **– Voie Transfémorale**

Doivent être présents en salle d'intervention un anesthésiste-réanimateur formé à la chirurgie cardiaque, un infirmier anesthésiste et deux opérateurs qualifiés dont au moins un cardiologue interventionnel et en plus doivent être disponibles un cardiologue échographiste et un chirurgien cardio-vasculaire et thoracique ou un chirurgien vasculaire.

#### **– Voie Sous-clavière**

Doivent être présents en salle d'intervention un anesthésiste-réanimateur formé à la chirurgie cardiaque, un infirmier anesthésiste et deux opérateurs qualifiés dont au moins un chirurgien cardio-vasculaire et thoracique ou un chirurgien vasculaire et en plus doivent être disponibles un cardiologue échographiste et un cardiologue interventionnel.

#### **– Voie Aortique directe**

L'acte concernant la pose d'une bioprothèse valvulaire par voie aortique directe nécessite une mini-sternotomie.

***Cet acte n'est pas référencé à la CCAM et en l'état actuel des connaissances, cette voie d'abord ne peut être recommandée.***

### **Bilan préopératoire :**

Il est nécessaire de documenter correctement les items suivants (les examens à réaliser pour évaluer tous ces critères étant à adapter au cas par cas et devant respecter les recommandations en vigueur) :

- Taille de l'anneau et sa géométrie ;
- Nombre de cuspides aortiques et leur symétrie ;
- Géométrie sous-aortique ;
- Géométrie de la racine aortique (hauteur des ostia coronaires, profondeur des sinus de Valsalva) ;
- Aorte ascendante : diamètre, calcifications, athérosclérose, débris aortiques, axes (si possible) ;
- Anatomie vasculaire : diamètres, tortuosités, thrombus, calcifications, athérosclérose, repères ;
- Anatomie coronaire ;
- Fonction myocardique et valvulaire avec si besoin évaluation de la réserve contractile.

Ces évaluations s'accompagnent de la consultation spécialisée d'anesthésie au minimum 48 heures avant le geste (sauf urgence) et des examens

classiques nécessaires au bilan pré-opératoire d'un remplacement valvulaire aortique chirurgical avec un bilan biologique et bactériologique.

Une attention particulière doit être portée sur la prévention de toute insuffisance rénale post-procédurale. Le patient doit bénéficier d'une préparation adaptée en séparant dans le temps la procédure des examens pré-opératoires nécessitant l'utilisation de produits de contraste iodés.

**Formation requise :**

Tout opérateur d'un centre actuellement habilité ou amené à l'être doit :

- Appartenir à un centre pratiquant plus de 200 remplacements valvulaires aortiques par an ;
- Avoir l'expérience de la valvuloplastie par ballonnet ou une expérience des techniques de mise en place des endoprothèses aortiques thoraciques couvertes ou des ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) percutanées ;
- Avoir l'expérience du franchissement du rétrécissement aortique serré ;
- Avoir acquis, dans le cadre d'une formation initiale spécifique aux dispositifs implantés dans le centre ou dans un centre habilité, la connaissance nécessaire à cette activité et la maintenir ;
- Avoir une formation pratique par compagnonnage à la technique effectuée.

**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 notamment à :

- L'actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
- La transmission des données à long terme du registre FRANCE 2.
- La transmission des résultats des différentes cohortes de l'étude US COREVALVE, y compris les volets « continued access protocol ».
- Les résultats définitifs de l'étude TAVR 2.0.

La Commission prendra connaissance des données du registre France TAVI.

Population cible :

**Pour les patients à haut risque et à risque intermédiaire : environ 12 360 patients par an (estimation basse).**

Avis 2 définitif

## 01 NATURE DE LA DEMANDE

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) :

- demande de revalorisation du niveau d'amélioration du service rendu octroyé pour l'indication concernant les patients à haut risque.
- demande de prise en charge d'une indication supplémentaire pour les patients à risque intermédiaire.

### 01.1. MODELES ET REFERENCES

Les modèles de bioprothèse faisant l'objet de la demande sont repris dans le tableau suivant :

Références	Taille (mm)	Diamètre anneau aortique patient (mm)
<b>COREVALVE EVOLUT R</b>		
EVOLUTR-23	23	18-20
EVOLUTR-26	26	20-23
EVOLUTR-29	29	23-26
EVOLUTR-34	34	26-30

Les modèles de cathéter faisant l'objet de la demande sont, EnVeoR-L pour les tailles de 23, 26 et 29 mm et EnVeoR-N pour la taille 34 mm.

Les modèles de système de chargement faisant l'objet de la demande sont repris dans le tableau suivant :

Taille de la bioprothèse (mm)	Système de chargement	Références
23	EnVeo R LS	LS-EnVeoR-23
26, 29		LS-EnVeoR-2629
34		LS-EnVeoR-34

### 01.2. CONDITIONNEMENT

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

### 01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

Les indications revendiquées concernent :

- « les patients 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)  $> 15\%$ .
- Les patients avec sténose aortique sévère symptomatique (surface valvulaire aortique indexée  $< 0,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ) à **risque chirurgical intermédiaire**. Le risque chirurgical intermédiaire est caractérisé par un score STS compris entre 4 et 8% ou une estimation de la mortalité hospitalière  $\geq 4\%$  telle qu'évaluée par l'équipe cardiaque. »

## 01.4. COMPAREUR REVENDIQUÉ

Le comparateur revendiqué est la **chirurgie de remplacement valvulaire aortique**, quelle que soit l'indication demandée.

## 02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Les bioprothèses valvulaires aortiques de la gamme COREVALVE sont actuellement prises en charge dans les indications suivantes :

- **Patient contre-indiqué à la chirurgie avec :**
  - sténose aortique sévère symptomatique (surface valvulaire aortique indexée < 0,5 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>),
  - sténose et/ou insuffisance aortique par dégénérescence d'une bioprothèse valvulaire aortique préalablement implantée.

*La contre-indication est caractérisée par un Euroscore logistique ≥ 20% ou un score STS ≥ 10%.*

- **Patient avec sténose aortique sévère symptomatique (surface valvulaire aortique indexée < 0,5 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>) 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%.*

COREVALVE EVOLUT R a été évaluée pour la première fois par la Commission en 2015. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite aux arrêtés du 23/10/2015 (Journal officiel du 27/10/2015) et du 30/06/2017 (Journal officiel du 04/07/2017).

L'ajout de la référence de 34 mm fait suite à l'évaluation par la Commission en 2017. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 09/08/2017 (Journal officiel du 15/08/2017).

Le tableau suivant reprend les conclusions des avis rendus par la CNEDiMTS :

Nom de marque	Date des derniers avis de la Commission	ASA/ASR et comparateurs
COREVALVE EVOLUT R	22/09/2015 <a href="#">[lien]</a>	Contre-indication (valve native et valve-in-valve) : <b>ASR I / traitement médical</b>  Haut risque : <b>ASR IV / chirurgie de remplacement valvulaire</b>
COREVALVE EVOLUT R 34 mm	18/04/2017 <a href="#">[lien]</a>	Contre-indication (valve native et valve-in-valve) & haut risque : <b>ASA V / COREVALVE EVOLUT R (23, 26 et 29 mm)</b>

## 03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 03.1. MARQUAGE CE

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

### 03.2. DESCRIPTION

Les bioprothèses de la gamme COREVALVE sont des valves biologiques en péricarde porcine montées sur une armature radio-opaque auto-expansible en Nitinol. Elles sont composées de 3 feuillets fixés sur une jupe avec des sutures de polytétrafluoroéthylène.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Elles sont implantées par voie rétrograde transfémorale, sous-clavière ou par voie transaortique directe (marquage CE).

Ces bioprothèses ne sont pas implantables par voie transapicale.

La bioprothèse COREVALVE EVOLUT R est disponible en 4 tailles (23, 26, 29 et 34 mm). Par rapport à la génération précédente, COREVALVE AOA, les sites d'attache de la trame au système de pose sont en forme de palettes et non de boucles. Elle dispose d'un traitement anti-calcification par acide alpha-amino oléique et est fournie avec le cathéter de pose de génération Enveo-R qui permet le repositionnement et la recapture de la bioprothèse.

### 03.3. FONCTIONS ASSUREES

L'objectif est le remplacement de la valve native avec rétrécissement serré.

Les bioprothèses aortiques implantées par voie transfémorale 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.

### 03.4. ACTE ASSOCIE

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 50, 01/01/2018), les actes associés à la pose d'une bioprothèse valvulaire par voie transartérielle 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 DE L'AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Lors de la dernière évaluation de la gamme COREVALVE en 2015, la Commission s'était appuyée sur les éléments de preuve suivants :

- l'étude **US COREVALVE extrem risk** (patients contre-indiqués à la chirurgie), prospective, multicentrique portant sur 489 patients implantés par voie iliofémorale, ainsi que le volet « **continued access protocol** » sur 1657 patients.
- L'étude **US COREVALVE high risk** (patients à haut risque), de non infériorité, randomisée, multicentrique, ouverte, comparative portant sur 795 patients randomisés (394 dans le groupe COREVALVE et 401 dans le groupe chirurgie), ainsi que le volet « **continued access protocol** » sur 1042 patients.
- Le registre national français **FRANCE 2** sur 4143 patients, dont 1413 patients implantés avec les systèmes COREVALVE.
- L'étude observationnelle **ADVANCE** prospective, multicentrique portant sur 1015 patients avec sténose aortique sévère contre-indiqués à la chirurgie ou considérés à haut risque.

Les produits étudiés dans ces études étaient le système historique COREVALVE et les systèmes COREVALVE AOA / EVOLUT AOA.

Lors de l'évaluation de 2017 du diamètre 34 mm de COREVALVE EVOLUT R, les données cliniques suivantes avaient été retenues :

- l'étude **MEDTRONIC COREVALVE EVOLUT R CE MARK CLINICAL STUDY (NCT01876420)**, prospective, multicentrique avec contrôle historique<sup>1</sup> spécifique à la bioprothèse valvulaire aortique COREVALVE EVOLUT R de diamètre 26 et 29 mm. Les objectifs de l'étude étaient de suivre l'efficacité et la sécurité du dispositif COREVALVE EVOLUT R chez des patients avec une sténose aortique symptomatique sévère ayant un haut risque chirurgical ou une contre-indication à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique. Le suivi à 30 jours était pour une cohorte de 60 patients.
- L'étude **MEDTRONIC COREVALVE EVOLUT R US CLINICAL STUDY (NCT02207569)**, prospective, multicentrique avec contrôle historique<sup>2</sup> spécifique à la bioprothèse valvulaire aortique COREVALVE EVOLUT R de diamètre 23, 26 et 29 mm. Les objectifs de l'étude étaient de suivre l'efficacité et la sécurité du dispositif COREVALVE EVOLUT R chez des patients ayant un haut risque chirurgical ou une contre-indication à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique. Le suivi à 30 jours était fourni pour une cohorte de 241 patients.
- L'étude **MEDTRONIC COREVALVE EVOLUT R US CLINICAL STUDY (EVOLUT 34R addendum, NCT02746809)** qui est une extension de l'étude MEDTRONIC COREVALVE EVOLUT R US CLINICAL STUDY pour évaluer la bioprothèse COREVALVE EVOLUT R de diamètre 34 mm. Le suivi à 30 jours était fourni pour une cohorte de 30 patients.

#### 04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES NON SPECIFIQUES

Concernant les patients à haut risque, ont été fournies les données cliniques suivantes :

- les publications de l'étude prospective, multicentrique, contrôlée randomisée **US COREVALVE high risk** comparant la bioprothèse COREVALVE ou COREVALVE AOA à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique :
  - les résultats cliniques jusqu'à 3 ans<sup>3</sup> de suivi. Ces données ont été retenues et sont décrites en suivant.
  - Les résultats sur l'état de santé des patients jusqu'à 1 an de suivi<sup>4</sup> en prenant en compte le questionnaire spécifiques KCCQ et les questionnaires généraux SF-12 et EQ-5D. Cette étude n'a pas été retenue au motif que ces résultats ont déjà été pris en compte par la Commission dans son évaluation du [21 octobre 2014](#). Pour rappel, les critères de jugement secondaires étaient analysés selon une méthode séquentielle hiérarchique et il était montré la non infériorité du TAVI *versus* la chirurgie sur le questionnaire KCCQ à 1 an de suivi. Les résultats liés à l'analyse du questionnaire SF-12 n'étaient pas interprétables au motif que l'analyse séquentielle hiérarchique ne le permettait pas (échec d'un test précédent). Par ailleurs la publication sur la description de l'état de santé des patients ne rapporte pas les résultats sur l'intégralité de la cohorte ayant bénéficié d'un TAVI mais sur des sous-groupes de patients selon la voie d'abord considérée.
- Le protocole et le rapport d'étude de l'étude **US COREVALVE high risk « continued access protocol »**. S'agissant d'une étude à simple bras, elle ne permet pas de comparer le TAVI avec la gamme COREVALVE et la chirurgie de remplacement valvulaire aortique. Pour cette raison, cette étude n'a pas été retenue.

<sup>1</sup> *versus* objectif de performance (revue de la littérature)

<sup>2</sup> *versus* objectif de performance (étude IDE et revue de la littérature)

<sup>3</sup> Deeb GM, Reardon MJ, Chetcuti S, Patel HJ, Grossman PM, Yakubov SJ, *et al.* 3-year outcomes in high-risk patients who underwent surgical or transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(22):2565-74.

<sup>4</sup> Arnold SV, Reynolds MR, Wang K, Magnuson EA, Baron SJ, Chinnakondapalli KM, *et al.* Health status after transcatheter or surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis at increased surgical risk: results from the COREVALVE US pivotal trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(9):1207-17.



- Le protocole et le rapport d'étude de l'étude **ADVANCE**. S'agissant d'une étude à simple bras, elle ne permet pas de comparer le TAVI avec la gamme COREVALVE et la chirurgie de remplacement valvulaire aortique. Pour cette raison, cette étude n'a pas été retenue.

Deeb et al. 2016<sup>3</sup>

Les résultats à 3 ans de l'étude US COREVALVE high risk ont été retenus. La méthode de cette étude a été décrite précédemment dans les avis de la Commission du [21 octobre 2014](#) et du [22 septembre 2015](#).

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

L'objectif est de comparer la sécurité et l'efficacité de l'implantation d'une valve COREVALVE par voie artérielle transcutanée par rapport à la chirurgie de remplacement valvulaire conventionnelle chez des patients ayant une sténose aortique symptomatique sévère considérés à haut risque. Les résultats à 3 ans sur la population per protocole sont fournis (750 patients dont 391 dans le groupe TAVI et 359 dans le groupe chirurgie).

Les résultats de sécurité sont repris en suivant :

	COREVALVE	Chirurgie
Décès toutes causes ou AVC	142 (37,3%)	160 (46,7%)
Décès toutes causes	125 (32,9%)	132 (39,1%)
Décès d'origine cardiovasculaire	83 (22,9%)	85 (27,2%)
Tous AVC	45 (12,6%)	58 (19%)
AVC majeur	29 (8,1%)	35 (11,8%)
AVC mineur	18 (5,4%)	26 (8,5%)
AIT	9 (2,6%)	6 (2%)
Décès toutes causes ou AVC majeur	133 (35%)	142 (41,6%)
Réintervention	9 (2,5%)	1 (0,4%)
Chirurgicale	3 (0,8%)	1 (0,4%)
Percutanée	6 (1,7%)	0 (0%)
MACCE	153 (40,2%)	164 (47,9%)
Saignement majeur ou engageant le pronostic vital	72 (19,1%)	144 (41,3%)
Saignement majeur	125 (32,8%)	139 (40%)
Complications vasculaires majeures	27 (7,1%)	7 (2%)
Insuffisance rénale aiguë	24 (6,2%)	54 (15,1%)
Infarctus du myocarde	9 (2,7%)	8 (2,7%)
Hospitalisation liée à la valve	95 (27,6%)	64 (21,9%)
Implantation d'un stimulateur cardiaque	102 (28%)	46 (14,5%)
Endocardite	3 (0,9%)	5 (1,7%)

Les résultats échocardiographiques sont repris en suivant :

	COREVALVE	Chirurgie
Gradient transvalvulaire moyen		
n	190	140
mmHg	7,62 ± 3,57	11,40 ± 6,81
Surface valvulaire effective		
n	179	133
cm <sup>2</sup>	1,79 ± 0,48	1,53 ± 0,52
FEVG (%)	56,8 ± 11,0	58,0 ± 9,2
Fuites paravalvulaires		
n	188	135
Aucune	91 (48,4%)	112 (83%)
1+	86 (45,7%)	23 (17%)
2+	11 (5,9%)	0 (0%)
3+	0 (0%)	0 (0%)
4+	11 (5,9%)	0 (0%)

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Les résultats liés à la symptomatologie des patients sont décrits ci-dessous :

	COREVALVE	Chirurgie
n	195	146
Classe I	52,3%	55,5%
Classe II	40%	35,6%
Classe III	6,2%	8,2%
Classe IV	1,5%	0,7%

#### 04.1.1.3. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Pour les patients à risque intermédiaire, l'étude SURTAVI est disponible (voir résumé tabulé en annexe I). Le protocole et la publication des résultats à 2 ans de suivi sont fournis<sup>5</sup>. Il s'agit d'une étude contrôlée, randomisée (1:1), prospective, multicentrique visant à comparer le TAVI avec la gamme COREVALVE *versus* la chirurgie de remplacement valvulaire aortique chez des patients avec sténose aortique sévère symptomatique à risque chirurgical intermédiaire. Le risque chirurgical intermédiaire était caractérisé par un risque de mortalité opératoire estimé entre 3 et 15% dans les 30 jours suivant l'intervention (calcul de scores de risque opératoire et avis d'une « heart team »).

L'objectif de l'étude était de montrer la non infériorité du TAVI *versus* la chirurgie sur un critère composite associant la mortalité toutes causes et les accidents vasculaires cérébraux à 2 ans de suivi (perte d'efficacité consentie = 7% en valeur absolue). Cette étude avait la puissance pour également tester en méthode séquentielle hiérarchique plusieurs critères de jugement secondaires, à la fois en non infériorité mais également en supériorité. Le calcul du nombre de sujets nécessaire a été réalisé et visait à inclure 1600 patients sur la population en intention de traiter modifiée. L'analyse statistique reposait sur une méthode Bayésienne.

Au total, les populations d'analyse étaient les suivantes :

- intention de traiter : 879 patients dans le groupe TAVI et 867 patients dans le groupe chirurgie ;
- intention de traiter modifiée : 864 patients dans le groupe TAVI et 796 patients dans le groupe chirurgie ;
- implantée : 863 dans le groupe TAVI et 794 dans le groupe chirurgie.

<sup>5</sup> Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Sondergaard L, Mumtaz M, *et al.* Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Eng J Med.* 2017 ;376(14):1321-31.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient les suivantes :

	TAVI n=879	Chirurgie n=867
Age	79,9 ans ± 6,2	79,8 ans ± 6,0
Genre masculin	508 (57,8%)	484 (55,8%)
Classification NYHA		
II	350 (39,8%)	367 (42,3%)
III	480 (54,6%)	448 (51,7%)
IV	49 (5,6%)	52 (6,0%)
Score STS	4,4% ± 1,5	4,5% ± 1,6
Euroscore logistique	11,9% ± 7,6	11,6% ± 8,0
Diabète	302 (34,4%)	290 (33,4%)
Créatinine sérique > 2 mg/dl	14 (1,6%)	21 (2,4%)
Hypertension	816 (92,8%)	787 (90,8%)
Antécédent d'AVC	59 (6,7%)	65 (7,5%)
Antécédent d'accident ischémique transitoire	59 (6,7%)	52 (6,0%)
Pathologie vasculaire périphérique	269 (30,6%)	264 (30,4%)
Stimulateur cardiaque	86 (9,8%)	76 (8,8%)
Maladie coronarienne	549 (62,5%)	556 (64,1%)
Antécédent de pontage aorto-coronarien	142 (16,2%)	145 (16,7%)
Antécédent d'intervention coronarienne percutanée	187 (21,3%)	182 (21,0%)
Antécédent d'infarctus du myocarde	125 (14,2%)	116 (13,4%)
Insuffisance cardiaque congestive	839 (95,4%)	834 (96,2%)
Arythmie	279 (31,7%)	271 (31,3%)
Fibrillation atriale	247 (28,1%)	230 (26,5%)

En termes de données procédurales, les diamètres de valve implantée étaient les suivants :

- TAVI : 23 mm (0,9%), 26 mm (21%), 29 mm (46%), 31 mm (32,1%);
- Chirurgie : 17 mm (0,1%), 19 mm (6,3%), 21 mm (27,8%), 23 mm (36,5%), 25 mm (22,6%), 27 mm (5,8%), 29 mm (0,9%).

Dans le groupe TAVI, la bioprothèse COREVALVE AOA a été implantée dans 83% des cas, la bioprothèse COREVALVE EVOLUT AOA dans 0,9% des cas et la bioprothèse COREVALVE EVOLUT R dans 16,1% des cas. Dans le groupe chirurgie, 22,1% de la cohorte a bénéficié d'un pontage aorto-coronarien concomitant.

La non infériorité sur le critère de jugement principal associant les décès toutes causes et les accidents vasculaires cérébraux à 2 ans de suivi a été montrée par une méthode d'analyse Bayésienne sur la population en intention de traiter modifiée lorsque 1400 patients avaient atteints le suivi de 12 mois (analyse intermédiaire prévue au protocole). Cette analyse a également été confirmée sur la population en intention de traiter :

	TAVI	Chirurgie	IC95%	Proba. post. non inf
mITT	12,6%	14%	-5,2% ; 2,3%	> 0,999
ITT	13,2%	14,1%	-4,7% ; 2,7%	> 0,999

Des analyses de sensibilité (prise en compte des patients perdus de vue) ont également été réalisées et n'ont pas remis en cause ces résultats. Le switch en supériorité prévu au protocole n'a pas permis démontrer que le TAVI était supérieur à la chirurgie sur le critère de jugement principal.

Les résultats liés aux critères de jugement secondaires selon la méthode séquentielle hiérarchique prévue au protocole sont repris en suivant (les résultats suivant le premier échec n'ont pas été rapportés) :

	Cohorte	TAVI	Chir.	Diff. (TAVI-chir.) IC <sub>95%</sub>	Proba post.	Seuil	Résultat
<b>NON INFERIORITE</b>							
Gradient moy. 12M - mmHg	Implanté	8,29 ± 3,96 (n=590)	11,70 ± 5,55 (n=500)	-4,00 ; -2,83	1,00	0,95	☑
Surf. aor. eff. 12M - cm <sup>2</sup>	Implanté	2,15 ± 0,61 (n=545)	1,76 ± 0,62 (n=455)	0,32 ; 0,47	1,00	0,95	☑
NYHA (12M-basal) - pts	mITT	1,30 ± 0,81 (n=604)	1,27 ± 0,77 (n=508)	-0,07 ; 0,12	1,00	0,95	☑
KCCQ (J30-basal) - pts	mITT	18,39 ± 22,76 (n=819)	5,88 ± 27,02 (n=700)	9,97 ; 15,06	1,00	0,95	☑
<b>SUPERIORITE</b>							
Durée séjour - j	mITT	5,75 ± 4,85 (n=863)	9,75 ± 8,03 (n=795)	-4,65 ; -3,36	1,00	0,975	☑
Gradient moy. 12M - mmHg	Implanté	8,29 ± 3,96 (n=590)	11,710 ± 5,55 (n=500)	-4,00 ; -2,83	1,00	0,975	☑
Surf. aor. eff. 12M - cm <sup>2</sup>	Implanté	2,15 ± 0,61 (n=545)	1,76 ± 0,62 (n=455)	0,32 ; 0,47	1,00	0,975	☑
KCCQ (J30-basal) - pts	mITT	18,39 ± 22,76 (n=819)	5,88 ± 27,02 (n=700)	9,97 ; 15,06	1,00	0,975	☑
Nb j en vie hors hôpital 12M - j	mITT	312,01 ± 93,89 (n=864)	302,74 ± 99,76 (n=796)	-0,08 ; 18,67	0,97	0,975	☒

Les résultats liés à l'analyse du questionnaire KCCQ montrent une amélioration de l'état clinique des patients plus rapide avec le TAVI à J30 avec des résultats non significativement différents entre les deux groupes de traitement à 6 et 12 mois.

Les résultats à la sortie de l'hôpital mettent en évidence plus de fuites paravalvulaires dans le groupe TAVI :

	TAVI (n=820)	Chir. (n=675)
Aucune	217 (26,5%)	571 (84,6%)
1+	299 (36,5%)	73 (10,8%)
2+	276 (33,7%)	29 (4,3%)
3+	27 (3,3%)	2 (0,3%)
4+	1 (0,1%)	0 (0,0%)

Les résultats liés à la sécurité sont repris en suivant :

	A 30 jours de suivi		
	TAVI (n=864)	Chir. (n=796)	IC <sub>95%</sub>
Saignements majeurs ou engageant le pronostic vital	12,2%	9,3%	-0,1 ; 5,9
Insuffisance rénale aiguë (st. 2/3)	1,7%	4,4%	-4,4 ; -1,0
Obstruction de l'artère coronaire	0,2%	0,0%	-0,2 ; 0,8
Complications vasculaires majeures	6,0%	1,1%	3,2 ; 6,7
Perforation cardiaque	1,7%	0,9%	-0,2 ; 2,0
Choc cardiogénique	1,1%	3,8%	-4,2 ; -1,1
Stimulateur cardiaque	25,9%	6,6%	15,9 ; 22,7
Fibrillation atriale	12,9%	43,4%	-34,7 ; -26,

	0 – J30			0 – 12M			0 – 24M		
	TAVI	Chir	IC <sub>95%</sub>	TAVI	Chir	IC <sub>95%</sub>	TAVI	Chir	IC <sub>95%</sub>
Décès & AVC invalidants	2,7	3,2	-2,2 ; 1,1	8,3	8,8	-3,3 ; 2,2	13,2	14,1	-4,7 ; 2,7
Décès toutes causes	2,0	1,3	-0,5 ; 1,9	7,0	6,8	-2,3 ; 2,7	12,0	11,6	-3,2 ; 3,9
Décès cardiovasculaires	2,0	1,3	-0,5 ; 1,9	5,2	5,6	-2,6 ; 1,9	8,3	8,3	-3,0 ; 3,0
Décès liés à la valve	0,1	0,1	-0,3 ; 0,3	0,1	0,3	-0,7 ; 0,3	0,2	0,4	-0,9 ; 0,5
Réintervention	0,7	0,2	-0,2 ; 1,1	2,0	0,5	0,3 ; 2,6	2,7	0,7	0,6 ; 3,4
AVC & AIT	3,4	5,3	-3,9 ; 0,1	8,5	8,5	-2,8 ; 2,7	10,0	11,0	-4,1 ; 2,3
Tous AVC	2,6	4,8	-4,0 ; -0,4	5,5	6,8	-3,7 ; 1,1	6,1	8,5	-5,1 ; 0,3
AVC invalidant	1,1	2,2	-2,3 ; 0,2	2,2	3,7	-3,2 ; 0,2	2,6	4,6	-4,0 ; 0,0
AVD non invalidant	1,6	2,8	-2,6 ; 0,2	3,6	3,8	-2,1 ; 1,7	4,1	4,6	-2,7 ; 1,6
AIT	0,9	0,7	-0,7 ; 1,1	3,4	2,0	-0,2 ; 3,0	4,4	3,0	-0,6 ; 3,5
Infarctus du myocarde	0,9	0,7	-0,7 ; 1,1	2,0	1,7	-1,0 ; 1,7	2,9	2,4	-1,3 ; 2,2
Hospitalisation liée à la valve	2,4	2,9	-2,0 ; 1,0	9,0	8,7	-2,6 ; 3,1	13,3	11,0	-1,1 ; 5,8
MACCE*	5,0	6,1	-3,3 ; 1,0	13,4	12,8	-2,7 ; 3,9	19,0	18,7	-3,9 ; 4,4

\* MACCE = décès toutes causes + infarctus du myocarde + tous les AVC + réintervention.

*Il s'agit d'une étude contrôlée, randomisée de grande ampleur avec une méthodologie permettant de tester plusieurs critères et trouvant une définition précise des critères de jugement analysés. Au total, la non infériorité du TAVI avec valve auto-expansible est montrée par rapport à la chirurgie sur un critère composite associant la mortalité toutes causes et les accidents vasculaires cérébraux à 2 ans de suivi. Il est également mis en évidence une amélioration de l'état clinique des patients plus rapide suite à la réalisation d'un TAVI (échelle KCCQ). Néanmoins, à plus long terme, l'état clinique des patients dans les deux groupes de traitement s'équilibre. Par ailleurs, il est noté que les pertes d'efficacité consenties sur les critères de jugement secondaires ne trouvent pas de justification clinique. De même, la pertinence clinique des supériorités constatées ne sont pas discutées. Les populations d'analyse sur lesquelles les tests ont été réalisés ne sont pas les populations d'analyse conventionnelles. Notamment, pour les essais de non infériorité la confirmation sur la population en intention de traiter n'est pas retrouvée pour les critères de jugement secondaires et les tests en supériorité n'ont pas été réalisés sur la population en intention de traiter. Enfin, il est noté que l'étude a porté sur plusieurs générations de la gamme COREVALVE avec peu de patients ayant bénéficié de la génération EVOLUT R (16% de la cohorte). Par ailleurs, de plus nombreux retraits de consentement ont été relevés dans le groupe chirurgie. Enfin, plus de 15% des patients ont été inclus avec un score de risque opératoire faible (score STS ≤ 3%).*

#### 04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Les données de matériovigilance rapportées concernent la période 2013-2017 à la fois pour la France et l'Europe :

- **France** → [REDACTED] unités vendues, 2 événements (1 dysfonctionnement structurel et 1 décès),
- **Europe** → [REDACTED] unités vendues, 22 événements (7 décès, 6 dysfonctionnements structurels, 6 migrations, 1 occlusion coronaire, 1 hypotension, 1 AVC).

*Pour les patients à haut risque, les résultats à 3 ans de l'étude US COREVALVE high risk ont une valeur descriptive mais ne permettent pas de conclure sur la supériorité d'une technique par rapport à l'autre. Cette étude montre un maintien des résultats cliniques dans le temps pour le groupe de patients ayant bénéficié de la pose d'une bioprothèse de COREVALVE ou COREVALVE AOA.*

*L'étude SURTAVI pour les patients à risque intermédiaire montre la non infériorité de la technique transcutanée par rapport à la chirurgie en termes de taux de décès et d'accidents vasculaires cérébraux invalidants à deux ans de suivi. La technique transcutanée met en évidence des performances hémodynamiques de bioprothèse supérieures par rapport à la*

*technique chirurgicale, une durée de séjour à l'hôpital moindre et une amélioration de la qualité de vie des patients plus rapide au prix d'implantations de stimulateurs cardiaques plus importantes et de fuites paravalvulaires plus fréquentes.*

*Des données de durabilité à long terme des bioprothèses de la gamme COREVALVE restent manquantes.*

#### **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<sup>6,7,8</sup>. Les bioprothèses valvulaires sont bien tolérées et ne favorisent pas la formation de thrombus mais leur longévité est inférieure à celle des prothèses mécaniques<sup>8</sup>.

Les bioprothèses sont implantées préférentiellement chez les sujets de plus de 65 ans et ceux chez qui un traitement anticoagulant est contre-indiqué<sup>6,7,8</sup>.

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 transartérielle ou transapicale peut permettre un remplacement valvulaire chez des patients ayant un haut risque ou pour lesquels la chirurgie est récusée.

Concernant les patients symptomatiques à risque chirurgical intermédiaire ayant une sténose aortique sévère, la stratégie de référence reste le remplacement valvulaire aortique chirurgical avec une durabilité des prothèses démontrée<sup>9</sup>. Néanmoins, les recommandations américaines et européennes les plus récentes envisagent le remplacement valvulaire aortique par voie transcathéter comme étant une alternative raisonnable au remplacement valvulaire aortique chirurgical pour ces patients. Les recommandations américaines précisent que le TAVI peut être envisagé notamment au regard des risques procéduraux spécifiques, des valeurs et des préférences (IIa-B)<sup>10</sup>. Ces recommandations sont basées sur un essai contrôlé randomisé<sup>11</sup> ayant montré la non infériorité de l'implantation d'une bioprothèse par voie mini-invasive par rapport au remplacement valvulaire aortique

<sup>6</sup> 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(4):S1-44.

<sup>7</sup> 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(6 Suppl):S1-66.

<sup>8</sup> 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(1):e1-132.

<sup>9</sup> European Society of Cardiology, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Eur Heart J. 2012;33(19):2451-96.

<sup>10</sup> Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 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 clinical practice guidelines. J Am Coll Cardiol. 2017;pii:S0735-1097(17):36019-9.

<sup>11</sup> Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. N Engl J Med. 2016;374(17):1609-20.

chirurgical sur un critère composite associant la mortalité et les accidents vasculaires cérébraux invalidants à 2 ans de suivi. Les recommandations européennes considèrent que la décision d'intervention entre le TAVI et la chirurgie se discute par une équipe multidisciplinaire après prise en compte des scores de risques opératoires (score STS ou EuroSCORE II  $\geq$  4% ou EuroSCORE logistique  $\geq$  10%) ou d'autres facteurs de risque non inclus dans ces scores (tels que la fragilité, l'aorte porcelaine, thorax irradié) et selon les caractéristiques individuelles des patients (I-B)<sup>12</sup>. Le TAVI est recommandé chez les patients âgés de plus de 75 ans avec un abord fémoral adapté. Ces recommandations sont basées sur 4 essais contrôlés et une méta-analyse<sup>11,13,14,15,16</sup>.

Cependant, les données de durabilité de ces prothèses sur le long terme restent manquantes.

*Au vu des données, la Commission estime que l'implantation transartérielle d'une bioprothèse, pour permettre le remplacement valvulaire aortique chez les patients à risque chirurgical intermédiaire et à haut risque chirurgical répond à un besoin déjà couvert.*

### **04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT**

**La Commission estime que la valve COREVALVE EVOLUT R a un intérêt dans la prise en charge des sténoses aortiques sévères symptomatiques chez les patients à risque intermédiaire et les patients à haut risque.**

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

## **04.2. 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 an<sup>17</sup>.

<sup>12</sup> Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, *et al.* 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: the task force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2017. doi:10.1093/eurheartj/ehx391.

<sup>13</sup> Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, Herrmann HC, Williams M, Babaliaros V, *et al.* Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet*. 2016;387(10034):2218/25.

<sup>14</sup> Thyregod HG, Steinbruchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, *et al.* Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic valve stenosis: 1-year results from the all-comers NOTION randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2184–2194.

<sup>15</sup> Siontis GC, Praz F, Pilgrim T, Mavridis D, Verma S, Salanti G, *et al.* Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2016;37:3503–3512.

<sup>16</sup> Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Sondergaard L, Mumtaz M, *et al.* Surgical or transcatheter aortic valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2017;376:1321–1331.

<sup>17</sup> 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.

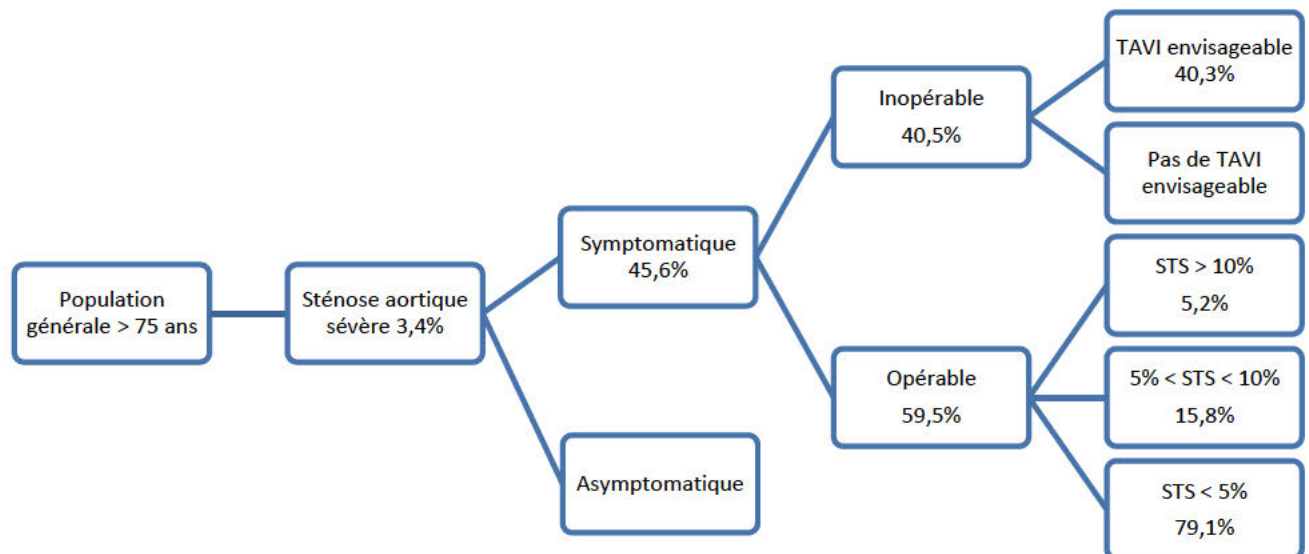
L'absence de traitement adapté des sténoses sévères natives engage le pronostic vital des patients à haut risque.

#### 04.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Le profil étiologique de la sténose valvulaire aortique s'est modifié au cours des dernières années. Les atteintes dégénératives sont actuellement les plus fréquentes alors que l'origine rhumatismale est en déclin. Le diagnostic de cette pathologie a souvent lieu au cours de la sixième décennie. Les études épidémiologiques estiment la prévalence du rétrécissement aortique chez le sujet âgé de plus de 75 ans à 5% et à 3% pour un rétrécissement aortique serré. La moitié de ces patients sont asymptomatiques. Cette même étude montre que 31,8% des patients ayant une valvulopathie sévère symptomatique sont récusés à la chirurgie de remplacement valvulaire en raison de comorbidités associées<sup>18</sup>.

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 ans<sup>19</sup>.

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 transcutanée<sup>20</sup>. 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 :



<sup>18</sup> 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.

<sup>19</sup> 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.

<sup>20</sup> Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modelling study. J Am Coll Cardiol 2013;62(11):1002-12.



### 04.2.3. IMPACT

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.

Concernant les patients à haut risque, des études contrôlées randomisées sont disponibles. Selon ces études, il est montré la non infériorité<sup>21</sup> ou la supériorité<sup>22</sup> de la technique transcutanée par rapport à la chirurgie conventionnelle en termes de taux de décès à 1 an de suivi. En outre, chaque alternative présente ses risques et ses complications. Les résultats à plus long terme de ces études ne remettent pas en cause l'intérêt de la technique transcutanée.

Concernant les patients à risque intermédiaire, les études disponibles montrent une non infériorité et l'absence de supériorité de l'implantation de bioprothèses par voie transcathéter par rapport à la chirurgie conventionnelle sur un critère composite associant les décès toutes causes et les accidents vasculaires cérébraux à 2 ans de suivi<sup>23,5</sup>. Par ailleurs, il est mis en évidence une durée de séjour à l'hôpital réduite avec les techniques transcathéter, une amélioration plus rapide de la qualité de vie des patients et des performances hémodynamiques de la prothèse améliorée par rapport à la chirurgie conventionnelle. Toutefois, ces bénéfices sont à mettre en regard des implantations de stimulateurs cardiaques et des fuites paravalvulaires plus fréquentes.

COREVALVE EVOLUT R répond à un besoin déjà couvert.

### 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 COREVALVE EVOLUT R a un intérêt de santé publique dans les indications revendiquées.**

---

<sup>21</sup> 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.

<sup>22</sup> 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(19):1790-8.

<sup>23</sup> Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, *et al.* Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. N Engl J Med. 2016;374(17):1609-20.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est suffisant pour l'inscription sur la Liste des Produits et Prestations prévues à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes :

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

*Le haut risque 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)  $> 15\%$ .*

- Patient âgé d'au moins 75 ans (conformément aux indications de la notice CE) avec sténose aortique sévère symptomatique (surface valvulaire aortique indexée  $< 0,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ) à risque intermédiaire.

*Le risque intermédiaire est caractérisé par un score STS compris entre 4 et 8%, une légère fragilité (évaluée par l'échelle de Katz associée à l'évaluation de la déambulation ou échelle équivalente), une atteinte viscérale ne pouvant être améliorée suite à l'intervention et un possible obstacle à la procédure.*

Il est rappelé la nécessité du respect de toutes les contre-indications figurant au marquage CE des dispositifs.

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.

#### – Voie Sous-clavière

Doivent être présents en salle d'intervention un anesthésiste-réanimateur formé à la chirurgie cardiaque, un infirmier anesthésiste et deux opérateurs qualifiés dont au moins un chirurgien cardio-vasculaire et thoracique ou un chirurgien vasculaire et en plus doivent être disponibles un cardiologue échographiste et un cardiologue interventionnel.

#### – Voie Aortique directe

L'acte concernant la pose d'une bioprothèse valvulaire par voie aortique directe nécessite une mini-sternotomie.

***Cet acte n'est pas référencé à la CCAM et en l'état actuel des connaissances, cette voie d'abord ne peut être recommandée.***

### **Bilan préopératoire :**

Il est nécessaire de documenter correctement les items suivants (les examens à réaliser pour évaluer tous ces critères étant à adapter au cas par cas et devant respecter les recommandations en vigueur) :

- Taille de l'anneau et sa géométrie ;
- Nombre de cuspidés aortiques et leur symétrie ;
- Géométrie sous-aortique ;
- Géométrie de la racine aortique (hauteur des ostia coronaires, profondeur des sinus de Valsalva) ;
- Aorte ascendante : diamètre, calcifications, athérosclérose, débris aortiques, axes (si possible) ;
- Anatomie vasculaire : diamètres, tortuosités, thrombus, calcifications, athérosclérose, repères ;
- Anatomie coronaire ;
- Fonction myocardique et valvulaire avec si besoin évaluation de la réserve contractile.

Ces évaluations s'accompagnent de la consultation spécialisée d'anesthésie au minimum 48 heures avant le geste (sauf urgence) et des examens classiques nécessaires

au bilan 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 / RENDU**

---

### **06.1. COMPAREUR RETENU**

Au regard des résultats de la publication de Deeb *et al.*<sup>3</sup> et de Reardon *et al.*<sup>5</sup>, le comparateur retenu est la chirurgie de remplacement valvulaire aortique, quelle que soit l'indication retenue.

### **06.2. NIVEAU D'ASA / ASR**

Pour les patients à haut risque, les résultats de l'étude Deeb *et al.*<sup>3</sup> sont de nature descriptive ne permettent pas de conclure sur la supériorité de la technique transcutanée par rapport à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique conventionnelle à 3 ans de suivi.

Concernant les patients à risque intermédiaire, les résultats de l'étude de Reardon *et al.*<sup>5</sup> mettent en évidence une non infériorité des bioprothèses COREVALVE AOA, COREVALVE EVOLUT AOA et COREVALVE EVOLUT R par rapport à la chirurgie en termes de taux de décès et d'accidents vasculaires cérébraux invalidants à deux ans de suivi. La technique transcutanée met en évidence des performances hémodynamiques de bioprothèse supérieures par rapport à la technique chirurgicale, une durée de séjour à l'hôpital moindre et une amélioration de la qualité de vie des patients plus rapide (différence observable à 30 jours de suivi) au prix d'implantations de stimulateurs cardiaques plus importantes et de fuites paravalvulaires plus fréquentes.

La Commission s'est prononcée pour une :

- Amélioration du Service Rendu mineure (ASR IV) de COREVALVE EVOLUT R par rapport à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique pour les patients à haut risque,
- Amélioration du Service Attendu mineure (ASA IV) de COREVALVE EVOLUT R par rapport à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique pour les patients à risque intermédiaire.

## 07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

### 07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Le renouvellement d'inscription sera conditionné notamment à :

- L'actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
- La transmission des données à long terme du registre FRANCE 2.
- La transmission des résultats des différentes cohortes de l'étude US COREVALVE, y compris les volets « continued access protocol ».
- Les résultats définitifs de l'étude TAVR 2.0.

La Commission prendra connaissance des données du registre France TAVI.

### 07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

Jusqu'au 15/08/2020, date de fin d'inscription sur la LPPR de la bioprothèse COREVALVE EVOLUT R.

## 08 POPULATION CIBLE

D'après les recommandations de la Société Française de Cardiologie 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*<sup>6</sup>, 47,1% des patients ayant une sténose aortique sont symptomatiques (classe III ou IV selon la classification NYHA).

Rapporté à la population française (INSEE 2017), le nombre de patients âgés de plus de 75 ans ayant une sténose aortique sévère symptomatique s'élève à 86 257 patients. 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.

La méta-analyse de Osnabrugge *et al.*<sup>20</sup> 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 :

- 5,2% des patients opérables seraient à haut risque chirurgical (STS-PROM >10%), soit rapporté à la population française **3 060 patients**.
- 15,8% des patients opérables seraient à risque chirurgical intermédiaire (STS-PROM compris entre 5 et 10%) soit rapporté à la population française **9 300 patients**.

Cette estimation est une estimation basse car les indications retenues par la Commission concernent un score STS > 4%.

Les données du PMSI permettent d'apprécier la population rejointe ayant bénéficié de la pose d'un TAVI quel que soit le risque opératoire du patient (indications admises au remboursement ou non) sur les 5 dernières années :

Code	Libellé	2012	2013	2014	2015	2016
DBLF001	Pose d'une bioprothèse de la valve aortique par voie artérielle transcutanée	2 493	3 372	4 725	6 619	8 578
DBLA004	Pose d'une bioprothèse de la valve aortique par abord de l'apex du cœur par thoracotomie sans CEC	518	442	439	478	488
TOTAL		3 011	3 814	5 164	7 097	9 066

**Ainsi, la population cible de la bioprothèse COREVALVE EVOLUT R implantée par voie artérielle transcutanée pour les patients à haut risque et à risque intermédiaire est au minimum de 12 360 patients par an en France. Depuis les cinq dernières années, le nombre d'implantations de bioprothèses valvulaires aortiques par voie mini-invasive est en croissance constante.**

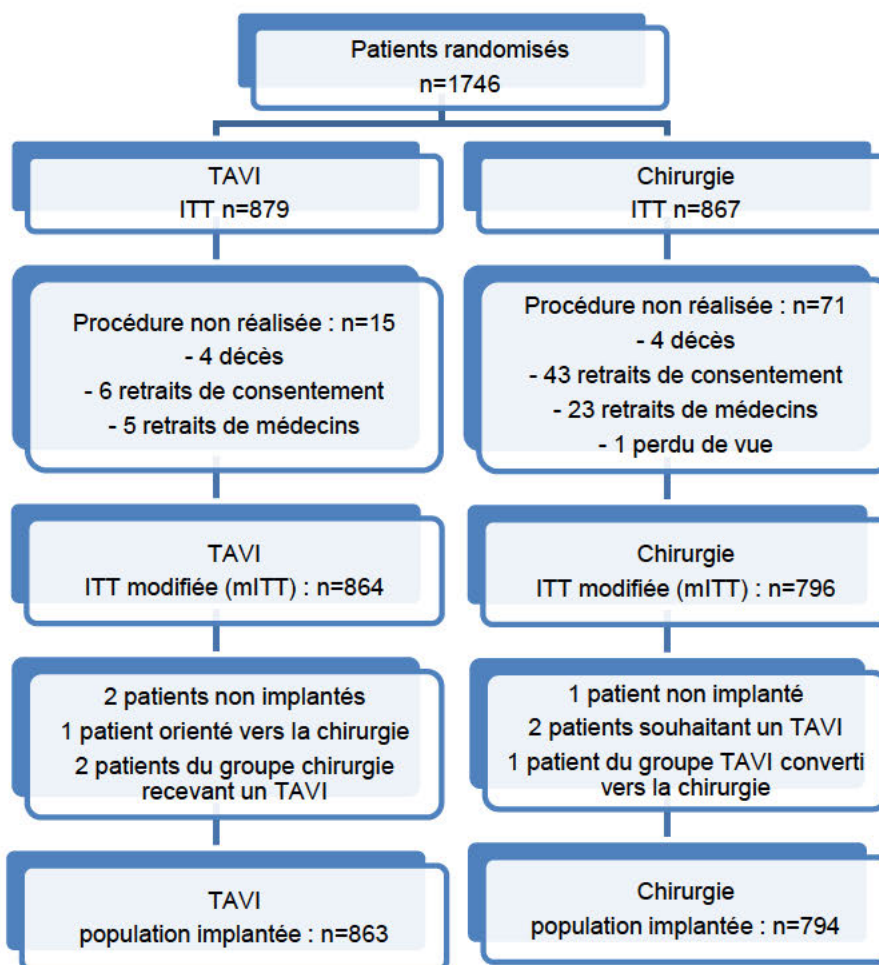
<b>Référence</b>	<b>Etude SURTAVI (protocole et publication des résultats à 24 mois fournis)</b> Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Sondergaard L, Mumtaz M, <i>et al.</i> Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. N Eng J Med. 2017 ;376(14):1321-31.					
<b>Type de l'étude</b>	Etude contrôlée, randomisée, prospective, multicentrique, en ouvert.					
<b>Date et durée de l'étude</b>	Inclusions entre juin 2012 et juin 2016. Suivi à 2 ans disponible. Suivi prévisionnel de 5 ans.					
<b>Objectif de l'étude</b>	Comparer l'efficacité et la sécurité du TAVI avec une valve auto-expansible <i>versus</i> la chirurgie de remplacement valvulaire aortique conventionnelle pour les patients avec sténose aortique sévère à risque chirurgical intermédiaire.					
<b>METHODE</b>						
<b>Critères de sélection</b>	<u>Principaux critères d'inclusion :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Risque de mortalité opératoire estimé entre 3 et 15% dans les 30 jours suivant l'intervention.</li> <li>- Evaluation des patients par une heart team (prise en compte du score STS et des comorbidités associées).</li> <li>- Sténose aortique sévère symptomatique dégénérative (gradient moyen &gt; 40 mmHg ou vitesse d'éjection supérieure à 4 m/s et une surface valvulaire aortique &lt; 1,0 cm<sup>2</sup> ou une surface valvulaire effective &lt; 0,6 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>).</li> <li>- Classification NYHA ≥ II.</li> </ul> <u>Principaux critères de non inclusion :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Valve cardiaque prothétique préexistante, quelle que soit la position anatomique.</li> <li>- Patients refusant la chirurgie.</li> </ul>					
<b>Cadre et lieu de l'étude</b>	87 centres aux Etats-Unis, Canada et Europe.					
<b>Produits étudiés</b>	COREVALVE AOA / EVOLUT AOA / COREVALVE EVOLUT R. Chirurgie de remplacement valvulaire aortique conventionnelle.					
<b>Critère de jugement principal</b>	Critère composite associant la mortalité et les accidents vasculaires cérébraux invalidants à 24 mois (non infériorité, perte d'efficacité consentie (valeur absolue) = 7%).					
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<u>Méthode séquentielle hiérarchique pour les critères de jugement secondaires suivants :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gradient transvalvulaire moyen à 12 mois (non infériorité, perte d'efficacité consentie → TAVI &lt; chirurgie + 5 mmHg).</li> <li>- Surface valvulaire aortique effective à 12 mois (non infériorité, perte d'efficacité consentie → TAVI &gt; chirurgie - 0,1 cm<sup>2</sup>).</li> <li>- Modification de la classification NYHA à 12 mois par rapport à l'état basal (non infériorité, perte d'efficacité consentie → TAVI &gt; chirurgie - 0,375).</li> <li>- Modification du score KCCQ à 30 jours par rapport à l'état basal (non infériorité, perte d'efficacité consentie → TAVI &gt; chirurgie - 5).</li> </ul> Si tous ces critères sont démontrés deux analyses parallèles seront menées : <table border="1" style="width: 100%; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Analyse 1</th> <th style="text-align: center;">Analyse 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 5px;">Critère composite associant la mortalité et les accidents vasculaires cérébraux invalidants à 24 mois (en supériorité)</td> <td style="padding: 5px;">Groupe 2 en méthode séquentielle hiérarchique (voir infra)</td> </tr> </tbody> </table>		Analyse 1	Analyse 2	Critère composite associant la mortalité et les accidents vasculaires cérébraux invalidants à 24 mois (en supériorité)	Groupe 2 en méthode séquentielle hiérarchique (voir infra)
Analyse 1	Analyse 2					
Critère composite associant la mortalité et les accidents vasculaires cérébraux invalidants à 24 mois (en supériorité)	Groupe 2 en méthode séquentielle hiérarchique (voir infra)					

	<p><u>Groupe 2 :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Durée du séjour hospitalier (supériorité : TAVI &lt; chirurgie).</li> <li>- Gradient transvalvulaire moyen à 12 mois (supériorité: TAVI &lt; chirurgie).</li> <li>- Surface valvulaire aortique effective à 12 mois (supériorité : TAVI &gt; chirurgie).</li> <li>- Modification du score KCCQ à 12 mois par rapport à l'état basal (supériorité : TAVI &gt; chirurgie).</li> <li>- Nombre de jours en vie en dehors de l'hôpital à 12 mois (supériorité : TAVI &gt; chirurgie).</li> <li>- Nombre de jours en vie en dehors de l'hôpital à 24 mois (supériorité : TAVI &gt; chirurgie).</li> <li>- Modification du score SF-36 (composante physique) à 3 mois par rapport à l'état basal (supériorité : TAVI &gt; chirurgie).</li> <li>- Modification du score EQ-5D à 3 mois par rapport à l'état basal (supériorité : TAVI &gt; chirurgie).</li> <li>- Taux de MACCE à la sortie de l'hôpital ou à 30 jours (supériorité : TAVI &lt; chirurgie).</li> <li>- Taux de complications vasculaires majeures à la sortie de l'hôpital ou à 30 jours (supériorité : TAVI &lt; chirurgie).</li> <li>- Taux de saignements majeurs ou engageant le pronostic vital (supériorité : TAVI &lt; chirurgie).</li> <li>- Accidents vasculaires cérébraux (supériorité : TAVI &lt; chirurgie).</li> <li>- Insuffisance aortique importante à sévère (supériorité : TAVI &lt; chirurgie).</li> <li>- Taux d'implantation de stimulateurs cardiaques à la sortie de l'hôpital ou à 30 jours (TAVI &lt; 30%).</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>Calcul du nombre de sujets nécessaires. Etude de non infériorité sur le critère de jugement principal en utilisant une méthode Bayésienne :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypothèse : critère composite alliant les décès toutes causes et les accidents vasculaires cérébraux à 24 mois : 17% dans les deux groupes.</li> <li>- Perte d'efficacité consentie (borne supérieure de l'IC<sub>95%</sub> n'est pas supérieure à 7%).</li> <li>- Risque <math>\alpha</math> = 5%.</li> <li>- Puissance : 95%.</li> <li>- Probabilité postérieure de non infériorité &gt; 0,971.</li> <li>- Estimation du taux de perdus de vue : 6%</li> <li>- Prise en compte de la perte de puissance statistique nécessaire induite par le plan d'analyse séquentielle hiérarchique en deux temps : 12,5%.</li> </ul> <p>Estimation de la taille de l'échantillon : 1600 patients sur la population ITT modifiée et 1400 pour l'analyse intermédiaire Bayésienne pré-spécifiée au protocole ayant atteint le suivi à 12 mois.</p>
<b>Méthode de randomisation</b>	<p>Randomisation 1:1, stratifiée par centre et par nécessité de revascularisation coronarienne. Randomisation centralisée, aléatoire par bloc de taille différente.</p>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p>Analyse Bayésienne : imputation d'un critère sans le connaître à 24 mois selon un modèle statistique pré-spécifié (basé sur le dernier statut connu du patient au temps de suivi le plus long).</p> <p>Analyses de sensibilité réalisées sur le critère de jugement principal en tenant compte des perdus de vue et des retraits de consentement.</p> <p>Utilisation d'un test Bayésien analogue du test t à deux échantillons pour les variables continues et d'une cersion Bayésienne pour la comparaison des proportions pour les variables catégorielles.</p> <p>Les taux d'événements sont rapportés comme les médianes postérieures (estimateur Bayésien) avec des intervalles de confiance à 95% (2,5% et 97,5% percentiles).</p> <p>Réalisation d'analyse de survie selon la méthode de Kaplan-Meier.</p>



## RESULTATS

### Nombre de sujets analysés



### Durée du suivi

Suivi prévisionnel à 30 jours, 3 mois, 6 mois, 12 mois, 18 mois, 24 mois, 3 ans, 4 ans et 5 ans.

### Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes

	TAVI n=879	Chirurgie n=867
Age	79,9 ans ± 6,2	79,8 ans ± 6,0
Genre masculin	508 (57,8%)	484 (55,8%)
Classification NYHA		
II	350 (39,8%)	367 (42,3%)
III	480 (54,6%)	448 (51,7%)
IV	49 (5,6%)	52 (6,0%)
Score STS	4,4 ± 1,5	4,5 ± 1,6
Euroscore logistique	11,9% ± 7,6	11,6% ± 8,0
Diabète	302 (34,4%)	290 (33,4%)
Créatinine sérique > 2 mg/dl	14 (1,6%)	21 (2,4%)
Hypertension	816 (92,8%)	787 (90,8%)
Antécédent d'AVC	59 (6,7%)	65 (7,5%)
Antécédent d'accident ischémique transitoire	59 (6,7%)	52 (6,0%)
Pathologie vasculaire périphérique	269 (30,6%)	264 (30,4%)
Stimulateur cardiaque	86 (9,8%)	76 (8,8%)
Maladie coronarienne	549 (62,5%)	556 (64,1%)
Antécédent de pontage aorto-coronarien	142 (16,2%)	145 (16,7%)
Antécédent d'intervention coronarienne percutanée	187 (21,3%)	182 (21,0%)
Antécédent d'infarctus du myocarde	125 (14,2%)	116 (13,4%)
Insuffisance cardiaque congestive	839 (95,4%)	834 (96,2%)
Arythmie	279 (31,7%)	271 (31,3%)
Fibrillation atriale	247 (28,1%)	230 (26,5%)

Les caractéristiques des patients sont également fournies pour la population ITT modifiée sans mettre en évidence de différence par rapport à la population ITT.

<p><b>Données procédurales</b></p>	<p><u>TAVI :</u>  Durée procédure : 52,3 minutes ± 32,7.  Voie d'abord : ilio-fémorale (93,6%), aortique directe (4,1%), sous-clavière (2,3%).  Anesthésie générale : 75,7%.  Valvuloplastie pré-TAVI : 47,2%, valvuloplastie post-TAVI : 29%.  Diamètres de valve implantée : 23 mm (0,9%), 26 mm (21%), 29 mm (46%), 31 mm (32,1%).  COREVALVE AOA : 83% ; COREVALVE EVOLUT AOA : 0,9% ; COREVALVE EVOLUT R : 16,1%.</p> <p><u>Chirurgie :</u>  Durée procédure : 203,7 minutes ± 69,1.  Durée CEC : 97,8 minutes ± 39,3.  Durée clampage : 74,3 minutes ± 30,4.  Diamètres de valve implantée : 17 mm (0,1%), 19 mm (6,3%), 21 mm (27,8%), 23 mm (36,5%), 25 mm (22,6%), 27 mm (5,8%), 29 mm (0,9%).  22,1% de pontage aorto-coronarien concomitant.</p>																																																																																																																
<p><b>Résultats inhérents au critère de jugement principal</b></p>	<p><u>Critère composite associant les décès toutes causes et les AVC invalidants à 24 mois de suivi :</u></p> <p>Analyse Bayésienne réalisée sur la population mITT lorsque 1400 patients ont atteints le suivi de 12 mois (analyse intermédiaire prévue au protocole). Cette analyse a également été réalisée sur la population ITT :</p> <table border="1" data-bbox="587 922 1302 1003"> <thead> <tr> <th></th> <th>TAVI</th> <th>Chirurgie</th> <th>IC<sub>95%</sub></th> <th>Proba. post. non inf</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>mITT</td> <td>12,6%</td> <td>14%</td> <td>-5,2% ; 2,3%</td> <td>&gt; 0,999</td> </tr> <tr> <td>ITT</td> <td>13,2%</td> <td>14,1%</td> <td>-4,7% ; 2,7%</td> <td>&gt; 0,999</td> </tr> </tbody> </table> <p>Analyses de sensibilité (prise en compte des patients perdus de vue) ne remettant pas en cause les résultats précédents.</p>		TAVI	Chirurgie	IC <sub>95%</sub>	Proba. post. non inf	mITT	12,6%	14%	-5,2% ; 2,3%	> 0,999	ITT	13,2%	14,1%	-4,7% ; 2,7%	> 0,999																																																																																																	
	TAVI	Chirurgie	IC <sub>95%</sub>	Proba. post. non inf																																																																																																													
mITT	12,6%	14%	-5,2% ; 2,3%	> 0,999																																																																																																													
ITT	13,2%	14,1%	-4,7% ; 2,7%	> 0,999																																																																																																													
<p><b>Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires</b></p>	<p>Critères secondaires rapportés selon la séquence hiérarchique prévue au protocole. Les résultats des critères suivant un test non probant ne sont pas rapportés.</p> <table border="1" data-bbox="459 1220 1441 1729"> <thead> <tr> <th></th> <th>Cohorte</th> <th>TAVI</th> <th>Chir.</th> <th>Diff. (TAVI-chir.) IC<sub>95%</sub></th> <th>Proba post.</th> <th>Seuil</th> <th>Résultat</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="8"><b>NON INFÉRIORITÉ</b></td> </tr> <tr> <td>Gradient moy. 12M - mmHg</td> <td>Implanté</td> <td>8,29 ± 3,96 (n=590)</td> <td>11,70 ± 5,55 (n=500)</td> <td>-4,00 ; -2,83</td> <td>1,00</td> <td>0,95</td> <td>☑</td> </tr> <tr> <td>Surf. aor. eff. 12M - cm<sup>2</sup></td> <td>Implanté</td> <td>2,15 ± 0,61 (n=545)</td> <td>1,76 ± 0,62 (n=455)</td> <td>0,32 ; 0,47</td> <td>1,00</td> <td>0,95</td> <td>☑</td> </tr> <tr> <td>NYHA (12M-basal) - pts</td> <td>mITT</td> <td>1,30 ± 0,81 (n=604)</td> <td>1,27 ± 0,77 (n=508)</td> <td>-0,07 ; 0,12</td> <td>1,00</td> <td>0,95</td> <td>☑</td> </tr> <tr> <td>KCCQ (J30-basal) - pts</td> <td>mITT</td> <td>18,39 ± 22,76 (n=819)</td> <td>5,88 ± 27,02 (n=700)</td> <td>9,97 ; 15,06</td> <td>1,00</td> <td>0,95</td> <td>☑</td> </tr> <tr> <td colspan="8"><b>SUPERIORITÉ</b></td> </tr> <tr> <td>Durée séjour - j</td> <td>mITT</td> <td>5,75 ± 4,85 (n=863)</td> <td>9,75 ± 8,03 (n=795)</td> <td>-4,65 ; -3,36</td> <td>1,00</td> <td>0,975</td> <td>☑</td> </tr> <tr> <td>Gradient moy. 12M - mmHg</td> <td>Implanté</td> <td>8,29 ± 3,96 (n=590)</td> <td>11,710 ± 5,55 (n=500)</td> <td>-4,00 ; -2,83</td> <td>1,00</td> <td>0,975</td> <td>☑</td> </tr> <tr> <td>Surf. aor. eff. 12M - cm<sup>2</sup></td> <td>Implanté</td> <td>2,15 ± 0,61 (n=545)</td> <td>1,76 ± 0,62 (n=455)</td> <td>0,32 ; 0,47</td> <td>1,00</td> <td>0,975</td> <td>☑</td> </tr> <tr> <td>KCCQ (J30-basal) - pts</td> <td>mITT</td> <td>18,39 ± 22,76 (n=819)</td> <td>5,88 ± 27,02 (n=700)</td> <td>9,97 ; 15,06</td> <td>1,00</td> <td>0,975</td> <td>☑</td> </tr> <tr> <td>Nb j en vie hors hôpital 12M - j</td> <td>mITT</td> <td>312,01 ± 93,89 (n=864)</td> <td>302,74 ± 99,76 (n=796)</td> <td>-0,08 ; 18,67</td> <td>0,97</td> <td>0,975</td> <td>☒</td> </tr> </tbody> </table> <p>A noter pour le questionnaire KCCQ (effectifs non rapportés) – amélioration par rapport à l'état basal :</p> <table border="1" data-bbox="561 1839 1327 1944"> <thead> <tr> <th></th> <th>TAVI</th> <th>Chir.</th> <th>IC<sub>95%</sub></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>J30</td> <td>18,4 ± 22,8</td> <td>5,9 ± 27,0</td> <td>10,0 ; 15,1</td> </tr> <tr> <td>M6</td> <td>21,8 ± 22,3</td> <td>21,3 ± 22,3</td> <td>-1,9 ; 2,8</td> </tr> <tr> <td>M12</td> <td>20,9 ± 22,2</td> <td>20,6 ± 22,2</td> <td>-2,2 ; 2,9</td> </tr> </tbody> </table> <p>Une amélioration du score KCCQ de 10 points ou plus par rapport à l'état basal constitue une amélioration importante de l'état clinique du patient.</p>		Cohorte	TAVI	Chir.	Diff. (TAVI-chir.) IC <sub>95%</sub>	Proba post.	Seuil	Résultat	<b>NON INFÉRIORITÉ</b>								Gradient moy. 12M - mmHg	Implanté	8,29 ± 3,96 (n=590)	11,70 ± 5,55 (n=500)	-4,00 ; -2,83	1,00	0,95	☑	Surf. aor. eff. 12M - cm <sup>2</sup>	Implanté	2,15 ± 0,61 (n=545)	1,76 ± 0,62 (n=455)	0,32 ; 0,47	1,00	0,95	☑	NYHA (12M-basal) - pts	mITT	1,30 ± 0,81 (n=604)	1,27 ± 0,77 (n=508)	-0,07 ; 0,12	1,00	0,95	☑	KCCQ (J30-basal) - pts	mITT	18,39 ± 22,76 (n=819)	5,88 ± 27,02 (n=700)	9,97 ; 15,06	1,00	0,95	☑	<b>SUPERIORITÉ</b>								Durée séjour - j	mITT	5,75 ± 4,85 (n=863)	9,75 ± 8,03 (n=795)	-4,65 ; -3,36	1,00	0,975	☑	Gradient moy. 12M - mmHg	Implanté	8,29 ± 3,96 (n=590)	11,710 ± 5,55 (n=500)	-4,00 ; -2,83	1,00	0,975	☑	Surf. aor. eff. 12M - cm <sup>2</sup>	Implanté	2,15 ± 0,61 (n=545)	1,76 ± 0,62 (n=455)	0,32 ; 0,47	1,00	0,975	☑	KCCQ (J30-basal) - pts	mITT	18,39 ± 22,76 (n=819)	5,88 ± 27,02 (n=700)	9,97 ; 15,06	1,00	0,975	☑	Nb j en vie hors hôpital 12M - j	mITT	312,01 ± 93,89 (n=864)	302,74 ± 99,76 (n=796)	-0,08 ; 18,67	0,97	0,975	☒		TAVI	Chir.	IC <sub>95%</sub>	J30	18,4 ± 22,8	5,9 ± 27,0	10,0 ; 15,1	M6	21,8 ± 22,3	21,3 ± 22,3	-1,9 ; 2,8	M12	20,9 ± 22,2	20,6 ± 22,2	-2,2 ; 2,9
	Cohorte	TAVI	Chir.	Diff. (TAVI-chir.) IC <sub>95%</sub>	Proba post.	Seuil	Résultat																																																																																																										
<b>NON INFÉRIORITÉ</b>																																																																																																																	
Gradient moy. 12M - mmHg	Implanté	8,29 ± 3,96 (n=590)	11,70 ± 5,55 (n=500)	-4,00 ; -2,83	1,00	0,95	☑																																																																																																										
Surf. aor. eff. 12M - cm <sup>2</sup>	Implanté	2,15 ± 0,61 (n=545)	1,76 ± 0,62 (n=455)	0,32 ; 0,47	1,00	0,95	☑																																																																																																										
NYHA (12M-basal) - pts	mITT	1,30 ± 0,81 (n=604)	1,27 ± 0,77 (n=508)	-0,07 ; 0,12	1,00	0,95	☑																																																																																																										
KCCQ (J30-basal) - pts	mITT	18,39 ± 22,76 (n=819)	5,88 ± 27,02 (n=700)	9,97 ; 15,06	1,00	0,95	☑																																																																																																										
<b>SUPERIORITÉ</b>																																																																																																																	
Durée séjour - j	mITT	5,75 ± 4,85 (n=863)	9,75 ± 8,03 (n=795)	-4,65 ; -3,36	1,00	0,975	☑																																																																																																										
Gradient moy. 12M - mmHg	Implanté	8,29 ± 3,96 (n=590)	11,710 ± 5,55 (n=500)	-4,00 ; -2,83	1,00	0,975	☑																																																																																																										
Surf. aor. eff. 12M - cm <sup>2</sup>	Implanté	2,15 ± 0,61 (n=545)	1,76 ± 0,62 (n=455)	0,32 ; 0,47	1,00	0,975	☑																																																																																																										
KCCQ (J30-basal) - pts	mITT	18,39 ± 22,76 (n=819)	5,88 ± 27,02 (n=700)	9,97 ; 15,06	1,00	0,975	☑																																																																																																										
Nb j en vie hors hôpital 12M - j	mITT	312,01 ± 93,89 (n=864)	302,74 ± 99,76 (n=796)	-0,08 ; 18,67	0,97	0,975	☒																																																																																																										
	TAVI	Chir.	IC <sub>95%</sub>																																																																																																														
J30	18,4 ± 22,8	5,9 ± 27,0	10,0 ; 15,1																																																																																																														
M6	21,8 ± 22,3	21,3 ± 22,3	-1,9 ; 2,8																																																																																																														
M12	20,9 ± 22,2	20,6 ± 22,2	-2,2 ; 2,9																																																																																																														

A 30 jours sur la population mITT :

	TAVI (n=864)	Chir. (n=796)	IC <sub>95%</sub>
Saignements majeurs ou engageant le pronostic vital	12,2%	9,3%	-0,1 ; 5,9
Insuffisance rénale aiguë (st. 2/3)	1,7%	4,4%	-4,4 ; -1,0
Obstruction de l'artère coronaire	0,2%	0,0%	-0,2 ; 0,8
Complications vasculaires majeures	6,0%	1,1%	3,2 ; 6,7
Perforation cardiaque	1,7%	0,9%	-0,2 ; 2,0
Choc cardiogénique	1,1%	3,8%	-4,2 ; -1,1
Stimulateur cardiaque	25,9%	6,6%	15,9 ; 22,7
Fibrillation atriale	12,9%	43,4%	-34,7 ; -26,

Sur la population en ITT durant le suivi (effectifs non renseignés) - % :

	0 – J30			0 – 12M			0 – 24M		
	TAVI	Chir	IC <sub>95%</sub>	TAVI	Chir	IC <sub>95%</sub>	TAVI	Chir	IC <sub>95%</sub>
† & AVC inv.	2,7	3,2	-2,2 ; 1,1	8,3	8,8	-3,3 ; 2,2	13,2	14,1	-4,7 ; 2,7
† ttes causes	2,0	1,3	-0,5 ; 1,9	7,0	6,8	-2,3 ; 2,7	12,0	11,6	-3,2 ; 3,9
† cardio.	2,0	1,3	-0,5 ; 1,9	5,2	5,6	-2,6 ; 1,9	8,3	8,3	-3,0 ; 3,0
† valve	0,1	0,1	-0,3 ; 0,3	0,1	0,3	-0,7 ; 0,3	0,2	0,4	-0,9 ; 0,5
Réinterv.	0,7	0,2	-0,2 ; 1,1	2,0	0,5	0,3 ; 2,6	2,7	0,7	0,6 ; 3,4
AVC & AIT	3,4	5,3	-3,9 ; 0,1	8,5	8,5	-2,8 ; 2,7	10,0	11,0	-4,1 ; 2,3
Ts AVC	2,6	4,8	-4,0 ; -0,4	5,5	6,8	-3,7 ; 1,1	6,1	8,5	-5,1 ; 0,3
AVC inv.	1,1	2,2	-2,3 ; 0,2	2,2	3,7	-3,2 ; 0,2	2,6	4,6	-4,0 ; 0,0
AVD non inv	1,6	2,8	-2,6 ; 0,2	3,6	3,8	-2,1 ; 1,7	4,1	4,6	-2,7 ; 1,6
AIT	0,9	0,7	-0,7 ; 1,1	3,4	2,0	-0,2 ; 3,0	4,4	3,0	-0,6 ; 3,5
IDM	0,9	0,7	-0,7 ; 1,1	2,0	1,7	-1,0 ; 1,7	2,9	2,4	-1,3 ; 2,2
Hosp. liée à la valve	2,4	2,9	-2,0 ; 1,0	9,0	8,7	-2,6 ; 3,1	13,3	11,0	-1,1 ; 5,8
MACCE*	5,0	6,1	-3,3 ; 1,0	13,4	12,8	-2,7 ; 3,9	19,0	18,7	-3,9 ; 4,4

\* MACCE = décès toutes causes + infarctus du myocarde + tous les AVC + réintervention.

Fuites paravalvulaires à la sortie de l'hôpital :

	TAVI (n=820)	Chir. (n=675)
Aucune	217 (26,5%)	571 (84,6%)
1+	299 (36,5%)	73 (10,8%)
2+	276 (33,7%)	29 (4,3%)
3+	27 (3,3%)	2 (0,3%)
4+	1 (0,1%)	0 (0,0%)

**Evénements indésirables**

<p><b>Commentaires</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La définition des événements indésirables est décrite avec précision dans les annexes de la publication.</li> <li>- La sténose aortique sévère est caractérisée par une surface valvulaire aortique indexée <math>&lt; 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2</math> (critère d'inclusion).</li> <li>- L'étude a porté sur deux générations de COREVALVE. La COREVALVE EVOLUT R a été implantée sur un faible nombre de patients (16% de la cohorte TAVI).</li> <li>- De nombreux retraits de consentement ont été relevés dans le groupe chirurgical par rapport au groupe TAVI.</li> <li>- Inclusion de patients ayant un score de risque opératoire faible (plus de 15% des patients avec un score STS <math>\leq 3\%</math>).</li> <li>- Profils de diamètres de valve implantée différent entre les deux groupes de traitement. (TAVI : diamètre 29 mm ou plus <math>\rightarrow 78,1\%</math> ; chirurgie : diamètre 21 à 27 mm <math>\rightarrow 92,7\%</math>). Dans le groupe chirurgical, possibilité de mismatch ? influence sur les performances hémodynamiques ?</li> <li>- Concernant les critères de jugement secondaires testés sur une méthode séquentielle hiérarchique : <ul style="list-style-type: none"> <li>• testés en non infériorité : <ol style="list-style-type: none"> <li>1- absence de justification clinique des pertes d'efficacité consenties ;</li> <li>2- populations d'analyses disparates (population en mITT ou sur la population implantée sans confirmation sur la population en ITT) et absence d'analyse de sensibilité.</li> </ol> </li> <li>• testés en supériorité : <ol style="list-style-type: none"> <li>1- absence de discussion de la pertinence clinique des différences constatées ;</li> <li>2- analyses réalisées sur la population en mITT ou sur la population implantée. Elles n'ont pas été réalisées sur la population en ITT.</li> </ol> </li> </ul> </li> </ul>
----------------------------	---