

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

03 juin 2014

CONCLUSIONS**LOTUS, Valve aortique implantée par voie transfémorale avec son cathéter de pose**

Demandeur : Boston Scientific SAS (France)

Fabricant : Boston Scientific Corp. (Etats-Unis)

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

Indications revendiquées :	Patients avec sténose aortique sévère symptomatique contre-indiqués à la chirurgie. L'indication du remplacement valvulaire aortique doit être posée et la contre-indication à la chirurgie évaluée lors d'une réunion multidisciplinaire en prenant en compte les scores de risque opératoire (Euroscore logistique $\geq 20\%$ ou STS $\geq 10\%$) et les comorbidités. Cette réunion doit être assortie de la rédaction d'un compte rendu qui sera annexé au dossier médical du patient.
Service Attendu (SA) :	Insuffisant L'intérêt thérapeutique de la valve aortique LOTUS implantée par voie transfémorale ne peut être établi dans les indications retenues compte tenu des limites méthodologiques des données fournies.

Données analysées :	Les données retenues sont issues d'une série de cas. <u>Etude REPRISE II</u> (120 patients inclus dans la cohorte principale) Cette étude observationnelle, prospective, multicentrique avait pour objectif d'évaluer sa sécurité et son efficacité chez des patients ayant une sténose aortique symptomatique sévère avec une contre-indication à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique. Le critère de jugement principal de la cohorte principale était l'évaluation du gradient de pression transvalvulaire moyen à 30 jours de suivi avec comme objectif de performance une valeur maximale de 18 mmHg.
----------------------------	--

Avis 2 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

- ▶ Système de valve LOTUS diamètre 23 mm (référence : H749LTV230) avec kit d'introduction (référence : H749NTR180).
- ▶ Système de valve LOTUS diamètre 27 mm (référence : H749LTV270) avec kit d'introduction (référence : H749 NTR200).

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire

Le système de valve est conditionné dans un blister thermoformé, lui-même inséré dans une pochette en Tyvek non enduit et en nylon transparent. La pochette est thermoscellée et insérée dans une boîte avec la notice d'utilisation.

Stérile

La stérilisation de la valve prothétique est réalisée avec une solution de glutaraldéhyde. Les ancillaires sont stérilisés par processus de rayonnement.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

Patients avec sténose aortique sévère symptomatique contre-indiqués à la chirurgie. L'indication du remplacement valvulaire aortique doit être posée et la contre-indication à la chirurgie évaluée lors d'une réunion multidisciplinaire en prenant en compte les scores de risque opératoire (EuroScore logistique $\geq 20\%$ ou STS $\geq 10\%$) et les comorbidités. Cette réunion doit être assortie de la rédaction d'un compte rendu qui sera annexé au dossier médical du patient.

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

Le refus de la chirurgie de remplacement valvulaire aortique ne constitue pas une indication à la technique de remplacement valvulaire aortique par voie transartérielle ou transapicale.

Les patients ayant une espérance de vie inférieure à 1 an compte tenu de facteurs extracardiaques (comorbidités) ne sont pas éligibles à la technique (non indication).

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

Valves de génération antérieure utilisées par abord transfémoral, les valves SAPIEN et COREVALVE.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

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

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 LOTUS se compose d'un stent radio-opaque auto expansible en Nitinol et d'une valve à 3 feuillets en péricarde bovin. La bioprothèse est dotée d'un joint nommé Adaptive Seal destiné à réduire les fuites paravalvulaires. Elle est montée sur un cathéter d'insertion en vue d'être implantée par voie rétrograde transfémorale sans retrait de la valve native par auto expansion. Le déploiement de la valve LOTUS est contrôlé avec une possibilité de retrait ou de repositionnement. Cette bioprothèse est disponible en 2 diamètres : 23 mm et 27 mm.

Le diamètre externe du cathéter d'insertion est de 6,9 mm et 7,2 mm pour les valves de 23 mm et 27 mm respectivement.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Les bioprothèses aortiques implantées par voie transartérielle 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 ne peut être envisagée.

03.4. ACTE ASSOCIE

L'acte concernant la pose de la bioprothèse valvulaire aortique LOTUS est référencé à la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) sous le nom « Pose d'une bioprothèse de la valve aortique, par voie artérielle transcutanée » (code DBLF001).

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES

Des données non spécifiques issues du registre national FRANCE 2, d'essais contrôlés randomisés et d'une étude observationnelle sont fournies. Ces données ont pour objectif de décrire l'efficacité de la technique d'implantation des valves aortiques implantées par voie transfémorale et les problèmes de sécurité pouvant exister (fuites paravalvulaires, notamment).

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Deux études observationnelles non publiées sont fournies.

► REPRISE I :

Il s'agit d'une étude observationnelle de faisabilité, prospective, multicentrique visant à décrire l'efficacité et la sécurité de l'implantation de la valve LOTUS chez 11 patients ayant un haut risque chirurgical. Le suivi prévisionnel de ces patients était de 30 jours, 3 mois, 6 mois, 1 an puis une fois par an jusqu'à 4 ans. Les résultats à 1 an sont fournis. Toutefois, disposant de résultats d'efficacité et de sécurité sur une cohorte plus importante de patients (voir étude suivante nommée REPRISE II), cette étude n'a pas été retenue.

► REPRISE II :

Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective, multicentrique visant à évaluer la sécurité et la performance de la valve LOTUS.

Il s'agit d'une étude composée de deux cohortes avec une cohorte principale visant à inclure 120 patients et une extension de cohorte visant à inclure 130 patients supplémentaires.

Cette étude comporte deux objectifs de jugement principaux :

- Un critère principal d'efficacité visant à évaluer le gradient de pression transvalvulaire moyen à J30 avec comme objectif de performance une valeur maximale de 18 mmHg (revue de la littérature). Il a été défini *a priori* que l'observation de la **cohorte principale des 120 patients** devait permettre l'atteinte de cet objectif.
- Un critère principal de sécurité visant à évaluer le taux de mortalité à J30 avec comme objectif de performance une valeur maximale de 16% (selon la revue de la littérature : 9,8%, valeur à laquelle il est ajouté une perte d'efficacité consentie de 6,2%). Il a été défini *a priori* que l'observation **des deux cohortes (principale + extension), soit 250 patients**, devait permettre l'atteinte de cet objectif.

Les résultats fournis portent sur la cohorte principale de 120 patients ayant un haut risque chirurgical (objectivé par un score STS ≥ 8 et/ou une décision prise en réunion multidisciplinaire) suivis à 1 et 6 mois. Le critère de jugement principal d'efficacité était l'évaluation du gradient de pression transvalvulaire moyen comparé à un objectif de performance déterminé suite à une analyse de la littérature (fixé à 18 mmHg). Le critère de jugement principal de sécurité était l'évaluation du taux de mortalité toutes causes à 30 jours.

Les critères de jugement secondaires étaient liés à l'évaluation de la performance du dispositif, du succès de la procédure et les critères de sécurité tels que définis dans le VARC 1¹ et 2². Le suivi prévisionnel des patients était fixé à la sortie de l'hospitalisation, 1 mois, 3 mois, 6 mois, 1 an puis une fois par an jusqu'à 4 ans. Les résultats fournis concernent le suivi à 1 et 6 mois.

Les principales caractéristiques des 120 patients à l'inclusion étaient les suivantes :

Score STS	
Décision de l'équipe multidisciplinaire sur la prise en compte des comorbidités pour la définition du haut risque chirurgical	
Antécédent de pathologie vasculaire périphérique	
Aorte porcelaine	
Thorax hostile	
Broncho-pneumopathie chronique obstructive	
Stimulateur cardiaque pré-existant	
NYHA classe III / IV	
Surface valvulaire aortique	
Gradient de pression transvalvulaire moyen	

L'analyse a été réalisée sur la population *per protocole*.

Les données liées à l'évaluation du critère de jugement principal d'efficacité étaient exploitables pour [REDACTED] patients. Le gradient de pression transvalvulaire moyen mesuré à J30 était de [REDACTED] avec un maintien à 6 mois [REDACTED].

La mortalité toutes causes à 1 mois de suivi, critère de jugement principal de sécurité, s'élevait à [REDACTED].

Les résultats de sécurité sont répertoriés dans le tableau suivant :

	30 jours	Entre 30 jours et 6 mois
Mortalité toutes causes	[REDACTED]	[REDACTED]
Accident vasculaire cérébral	[REDACTED]	[REDACTED]
Autres complications vasculaires	[REDACTED]	[REDACTED]
Saignements majeurs ou engageant le pronostic vital	[REDACTED]	[REDACTED]
Infarctus du myocarde	[REDACTED]	[REDACTED]
Implantation d'un stimulateur cardiaque	[REDACTED]	[REDACTED]
Fibrillation atriale	[REDACTED]	[REDACTED]

¹ Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, Blackstone EH, Cutlip DE, Kappetein AP, *et al.* Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. Eur Heart J 2011;32(2):205-17.

² Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, Piazza N, van Mieghem M, *et al.* Updated standardized endpoint definition for transcatheter aortic valve implantation, the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document, J Am Coll Cardiol 2012;60(15):1438-54.

Les résultats d'efficacité et les effectifs sont rappelés dans le tableau suivant :

	30 jours	Entre 30 jours et 6 mois
Surface valvulaire aortique		
Fuites paravalvulaires		
Aucune		
Trace		
Faible		
Modérée		
Sévère		

Il s'agit d'une étude observationnelle à simple bras en cours de réalisation avec des résultats à court terme. Il est noté que même si tous les patients ont bénéficié de l'accord d'une équipe multidisciplinaire pour la pose de la valve LOTUS, le score de risque opératoire STS reste inférieur aux recommandations de la HAS et des indications revendiquées. Par ailleurs, l'analyse des résultats est réalisée en *per protocole* et il existe de nombreuses données manquantes pour les données de performance et d'efficacité. Les résultats de la seule « cohorte principale » ne permettent pas de conclure sur le critère de jugement principal de sécurité, les résultats de l'« extension de cohorte » sont nécessaires pour conclure sur le taux de mortalité.

Par ailleurs, une comparaison indirecte de l'étude REPRISE II avec les résultats de 45 études ayant porté sur les valves de gamme EDWARDS SAPIEN ou COREVALVE est fournie. Pour ce faire, deux méta-analyses ont été réalisées pour produire des valeurs de référence pour les valves de la gamme EDWARDS SAPIEN ou COREVALVE. La méthodologie pour réaliser les méta-analyses est bien détaillée avec la description de l'objectif, la description de la recherche des essais, la sélection des essais, la liste des essais exclus ainsi que leur raisons. Pour l'exploitation des résultats, un modèle à effet aléatoire a été choisi compte tenu d'une hétérogénéité importante des études incluses. Cependant, les résultats de cette étude interne non publiée ne sont pas rapportés. Cette comparaison indirecte non publiée est une simple mise en perspective de résultats à court terme de faible qualité méthodologique :

- ▶ l'extraction des données par plusieurs personnes n'est pas décrite ;
- ▶ les résultats de différentes générations de valves ont été rassemblés alors que certaines ne sont plus utilisées ;
- ▶ de nombreuses études portent sur le début de la courbe d'apprentissage des centres implantateurs ce qui induit un biais d'évaluation ;
- ▶ les études incluses et les populations correspondantes sont disparates ;
- ▶ les critères analysés correspondent à des taux absolus d'événements susceptibles de varier en fonction du risque de base des patients et au cours du temps ;
- ▶ il s'agit de comparaisons naïves issues aussi bien d'études observationnelles que de bras d'essais contrôlés randomisés, sans contrôle des facteurs de confusion propres à chaque étude ;
- ▶ la fiabilité des données incluses dans les méta-analyses sont discutables (nombreuses données manquantes, problèmes liés aux publications multiples des mêmes données) ;
- ▶ absence d'analyse de sensibilité ;
- ▶ le choix des critères de jugement analysés n'est pas argumenté au regard de l'absence de certains critères cliniquement pertinents non pris en compte dans l'analyse tel que l'implantation de stimulateur cardiaque ;
- ▶ les complications rapportées ne revêtent pas des définitions harmonisées³.

³ Les définitions harmonisées du VARC ont été publiées en 2011. Or la majorité des études incluses sont antérieures à cette date.

Au total, les conclusions de cette mise en perspective de résultats dépassent la portée des résultats obtenus. Elles ne permettent pas de documenter l'intérêt thérapeutique spécifique de la valve LOTUS dans la prise en charge sténoses aortiques sévères symptomatiques chez des patients ayant une contre-indication à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique conventionnelle.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Il n'existe pas de donnée de matériovigilance compte tenu de la commercialisation récente du dispositif. Les seules données disponibles relatives aux complications sont issues des études cliniques REPRISE I et REPRISE II.

Au total, l'étude REPRISE II ne permet pas de conclure sur l'efficacité et la sécurité de la valve LOTUS. Dans son avis du 26 octobre 2011, la HAS avait exigé pour toute nouvelle valve de fournir des données cliniques d'efficacité et de sécurité comparatives la comparant aux prothèses prises en charge en France. Des comparaisons indirectes peuvent être fournies si elles répondent aux standards méthodologiques de la HAS⁴. Par ailleurs, la Commission note l'existence d'un protocole en cours de rédaction d'une étude contrôlée randomisée nommée REPRISE III visant à comparer la valve LOTUS à une autre bioprothèse valvulaire aortique implantée par voie transfémorale en termes de données d'efficacité et de sécurité chez des patients contre-indiqués au remplacement valvulaire conventionnel ou chez les patients à haut risque chirurgical. Les données disponibles ne remplissent pas les exigences de la HAS concernant les données minimales à fournir notamment la nécessité de disposer de données comparatives portant sur l'efficacité clinique et la sécurité par rapport aux autres prothèses valvulaires prises en charge en France. A ce titre, l'intérêt de la valve LOTUS ne peut être établi, dans les indications revendiquées.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

Les prothèses mécaniques sont très résistantes mais nécessitent un traitement anticoagulant à vie. Les bioprothèses valvulaires sont bien tolérées et ne favorisent pas la formation de thrombus mais leur longévité est inférieure à celle des prothèses mécaniques^{5,6}.

Les bioprothèses sont implantées préférentiellement chez les sujets de plus de 65 ans et ceux chez qui un traitement anticoagulant est contre-indiqué⁵.

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

⁴ Haute Autorité de Santé. Les comparaisons indirectes – Méthodes et validité. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010 [\[lien\]](#) [consulté le 6 mai 2014]

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

⁶ Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task force on practice guidelines. JACC. 2006 ; 48 : 598-675

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

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

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Les patients atteints de sténose aortique peuvent rester asymptomatiques pendant une longue période. L'évolution de la pathologie est variable en fonction des individus : âge, lésions associées, fonction ventriculaire gauche, comorbidités... À l'apparition des symptômes fonctionnels, le pronostic devient sévère à court ou moyen terme. La survie moyenne est comprise entre 2 et 5 ans⁷ après apparition de l'angor et des signes d'insuffisance ventriculaire gauche et 31,8% des patients ayant une valvulopathie sévère symptomatique sont récusés à la chirurgie de remplacement valvulaire en raison notamment des nombreuses comorbidités associées⁸. Le taux de décès à 1 an des patients contre-indiqués à la chirurgie conventionnelle pris en charge médicalement est de 49,7%⁹.

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 asymptomatiques⁷.

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 ans¹⁰.

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).

⁷ 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

⁸ Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, *et al.* A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. Eur Heart J 2003;24(13):1231-43.

⁹ Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, *et al.* Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. N Engl J Med 2010;363(17):1597-607.

¹⁰ 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.

L'implantation d'une valve par voie transartérielle ou transapicale est effectuée sans circulation extracorporelle et peut être réalisée sous anesthésie locale pour la voie d'abord rétrograde transfémorale.

Une étude contrôlée randomisée⁹ montre que la prise en charge des patients contre-indiqués à la chirurgie est améliorée avec l'implantation d'une valve aortique par voie transartérielle par rapport au traitement médical standard avec un net gain de survie à 1 an. Cette même étude montre cependant un taux d'accident vasculaire cérébral et un taux de complications vasculaires significatif après l'implantation de ce type de valve.

Concernant les patients à haut risque chirurgical¹¹, une seconde étude contrôlée randomisée ne met pas en évidence de gain de survie à 1 an suite à l'implantation de valve aortique par voie rétrograde transfémorale ou transapicale par rapport à la chirurgie conventionnelle. En outre, chaque alternative présente ses risques et ses complications avec des saignements pour le remplacement valvulaire aortique chirurgical et des accidents vasculaires cérébraux puis des complications vasculaires pour le remplacement valvulaire aortique transcutané.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

La valve aortique LOTUS implantée par voie transfémorale répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

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

¹¹ 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.