

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

21 octobre 2014

CONCLUSIONS**COREVALVE**, valve aortique implantée par voie transartérielle avec son cathéter d'insertion ACCUTRAK

Demandeur : MEDTRONIC France SAS (France)

Fabricant : MEDTRONIC Inc (Etats-Unis)

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

Patients avec sténose aortique sévère symptomatique à haut risque chirurgical caractérisé par un score STS compris entre 8 et 10% et un risque de mortalité ou morbidité irréversible opératoire (jusqu'à 30 jours post-opératoires) > 15%. L'indication du remplacement valvulaire aortique doit être évaluée lors d'une réunion multidisciplinaire en prenant en compte les comorbidités et les scores dédiés. Cette réunion doit être assortie de la rédaction d'un compte rendu qui sera annexé au dossier médical du patient.

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

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

Service Attendu (SA) :	Suffisant , en raison de : ► l'intérêt thérapeutique des bioprothèses aortiques à implantation transartérielle pour le traitement des pathologies valvulaires aortiques, ► l'intérêt de santé publique compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité des pathologies valvulaire aortiques.
Comparateur retenu :	Chirurgie de remplacement valvulaire aortique
Amélioration du SA :	ASA de niveau IV
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	15 août 2015

Données analysées :	Un essai contrôlé randomisé visant à comparer le dispositif COREVALVE au remplacement valvulaire aortique chirurgical chez 795 patients à haut risque chirurgical. Le critère de jugement principal était le taux de décès à un an de suivi.
---------------------	--

Éléments conditionnant le SA :	
Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposée par le fabricant.
Modalités de prescription et d'utilisation :	Environnement technique : Les plateaux techniques de cardiologie interventionnelle et de chirurgie cardiaque doivent être regroupés sur le même site et dans le même bâtiment, au cas où une conversion en urgence serait nécessaire. La salle hybride doit avoir les caractéristiques techniques qui permettraient de réaliser indifféremment des actes de chirurgie cardiaque ou de cardiologie interventionnelle (ECMO en salle, qualité d'imagerie optimale, caractéristiques d'un site d'anesthésie, traitement de l'air conforme à celui d'un bloc opératoire, condition de température). Quelle que soit la voie d'abord, en cas d'intervention en salle de cathétérisme cardiaque, la salle doit être conditionnée comme un bloc opératoire de chirurgie cardio-vasculaire en termes d'asepsie et un site d'anesthésie conforme à celui d'un bloc doit être disponible. En cas d'intervention en bloc opératoire, la qualité de l'imagerie doit être la plus proche possible de celle d'une salle de cathétérisme cardiaque. En fonction de l'existence ou non de complications, les patients sont orientés en unité de surveillance continue, en unité de soins intensifs cardiologiques ou en réanimation. Composition des équipes : La sélection des patients éligibles à la procédure doit être réalisée lors d'une réunion multidisciplinaire impliquant 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.

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 Transapicale

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 et en plus doivent être disponibles un cardiologue échographiste et un cardiologue interventionnel.

▶ 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.

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 préopératoire 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 transartérielle 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 :	▶ La transmission des résultats intermédiaires du registre FRANCE 2 (avec suivi à 1, 2 et 3 ans) pour obtenir des résultats à moyen terme sur la sécurité et l'efficacité sur la bioprothèse COREVALVE ACCUTRAK et en intégrant des données sur la qualité de vie. ▶ La transmission des résultats de l'étude ADVANCE. La Commission prendra connaissance des données du registre France TAVI si celles-ci sont disponibles lors de la réévaluation.
Population cible :	Environ 2260 patients par an.

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de modification des conditions 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

	COREVALVE
Référence de la valve	MCS-P3-640 (26 mm) MCS-P3-943 (29 mm) MCS-P3-3143 (31 mm)
Cathéter de pose Accutrak de 18 Fr	DCS-C4-18FR
Système de compression et de chargement	CLS-3000-18FR

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire, stérile.

La stérilisation de valve prothétique est réalisée avec une solution tamponnée de glutaraldéhyde.

Les ancillaires sont stérilisés à l'oxyde d'éthylène.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

Patients présentant une sténose aortique sévère symptomatique, contre-indiqués à la chirurgie ou à haut risque opératoire. L'indication du remplacement valvulaire aortique doit être posée et le risque opératoire évalué lors d'une réunion multidisciplinaire en prenant en compte les comorbidités et les scores dédiés :

Indication TAVI	Inopérable	Haut risque chirurgical
Euroscore Logistique	≥ 20%	-
Score STS	≥ 10%	8 à 10%
Risque de mortalité ou morbidité irréversible opératoire (jusqu'à 30 jours post-opératoires)	> 50%	> 15%
Espérance de vie estimée	> 1 an	> 1 an

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. COMPAREUR REVENDIQUE

Remplacement valvulaire aortique chirurgical.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

La valve COREVALVE a été évaluée par la Commission en 2012. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 02/08/2013 (Journal officiel du 27/07/2012)¹.

Les indications admises au remboursement sont les suivantes :

La prise en charge est assurée chez les patients contre-indiqués à la chirurgie ayant une sténose aortique sévère symptomatique. L'indication du remplacement valvulaire aortique doit être posée et la contre-indication à la chirurgie évaluée lors d'une réunion multidisciplinaire en prenant en compte les scores de risque opératoire (Euroscore Logistique ≥ 20 % ou STS ≥ 10 %) et les comorbidités. Cette réunion doit être assortie de la rédaction d'un compte rendu qui sera annexé au dossier médical du patient.

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

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

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

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III (DMI), notification par le NSAI (National Standards Authority of Ireland (n°0050, Irlande).

03.2. DESCRIPTION

La bioprothèse COREVALVE est une valve biologique en péricarde porcine montée sur une armature radio-opaque auto-expansible en Nitinol. La bioprothèse est composée de 3 feuillets fixés sur une jupe avec des sutures de polytétrafluoroéthylène. La bioprothèse est implantée par voie rétrograde transfémorale, sous-clavière ou par voie transaortique directe (marquage CE). Elle est disponible en 3 tailles :

- ▶ 26 mm pour un diamètre d'anneau natif compris entre 20 et 23 mm et un diamètre de l'aorte ascendante ≤ 40 mm ;
- ▶ 29 mm pour un diamètre d'anneau natif compris entre 23 et 27 mm et un diamètre de l'aorte ascendante ≤ 43 mm ;
- ▶ 31 mm pour un diamètre d'anneau natif compris entre 26 et 29 mm et un diamètre de l'aorte ascendante ≤ 43 mm.

¹ Arrêté du 27/07/2012 portant inscription de la bioprothèse valvulaire par voie transcutanée COREVALVE de la société MEDTRONIC France SAS au chapitre 2 du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 02/08/2012. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 23/09/2014]

Le cathéter de pose est équipé d'un revêtement nommé Accutrak destiné à isoler le corps flexible de l'introducteur et à favoriser la stabilisation du système durant le déploiement de la valve.

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

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

03.4. ACTE ASSOCIE

Les actes concernant la pose d'une bioprothèse valvulaire par voie transartérielle 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. RAPPEL DE L'AVIS PRECEDEMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 10/01/2012, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau V par rapport au dispositif COREVALVE REVALVING SYSTEM (système de génération antérieure), sur la base des éléments suivants :

- ▶ le rapport d'évaluation de la HAS d'octobre 2011 sur la prise en charge des valves aortiques implantées par voie transartérielle ou transapicale ;
- ▶ le registre FRANCE 2. Les résultats fournis portent sur une analyse intermédiaire (au 1er mars 2011) avec des résultats disponibles pour 121 patients implantés avec la valve COREVALVE ACCUTRAK par voie transfémorale ou sous-clavière avec une durée de suivi de 1 mois.

04.1.1.2. DONNEES NON SPECIFIQUES

Ont été retenues trois recommandations de pratique clinique.

Recommandations de pratique clinique sur la prise en charge des valvulopathies publiées par l'*European Society of Cardiology* (ESC) en 2012²

Ces recommandations actualisent celles publiées en 2007. Elles sont fondées sur des données scientifiques issues de la littérature et sur des accords professionnels enrichis des avis d'un groupe de lecture.

² 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.

Les patients considérés à haut risque chirurgical peuvent être candidats au remplacement valvulaire aortique chirurgical conventionnel ou par voie transcutanée. Pour ces patients, la décision doit être individualisée par l'intervention d'une équipe multidisciplinaire appelée « heart team ». Le remplacement par voie transcutanée peut être proposé après avoir pris en considération les avantages et inconvénients de chacune des techniques. Un Euroscore Logistique $\geq 20\%$ a été proposé comme étant une indication du remplacement aortique par voie transcutanée mais ce score est reconnu pour surestimer la mortalité opératoire. L'utilisation du score STS $> 10\%$ semble être une évaluation plus réaliste du risque opératoire. Néanmoins, la fragilité et certaines conditions comme une aorte porcelaine, des antécédents d'irradiation thoracique ou encore la perméabilité de pontages coronariens font qu'une chirurgie peut être moins appropriée malgré un Euroscore Logistique $< 20\%$ et un STS $< 10\%$. En l'absence d'un score dédié idéal, l'estimation du risque opératoire doit être évalué au regard des scores existants en association avec le jugement clinique de la « heart team ».

Au final, les recommandations de l'ESC sont les suivantes :

- ▶ le remplacement valvulaire aortique par voie transcutanée est indiqué chez les patients ayant une sténose aortique symptomatique sévère jugés inopérables par la « heart team », ayant une espérance de vie > 1 an (avec prise en compte des comorbidités associées) et pour qui une amélioration de la qualité de vie est attendue.
Recommandation de classe I, niveau de preuve B.
- ▶ Le remplacement valvulaire aortique par voie transcutanée peut être envisagé chez les patients ayant une sténose aortique symptomatique sévère jugés à haut risque chirurgical par la « heart team » après prise en compte du risque individuel et des conditions anatomiques. *Recommandation de classe IIa, niveau de preuve B.*

Recommandations de pratique clinique sur la prise en charge des valvulopathies publiées par la Society of Thoracic Surgeons (STS) en 2013³

Ces recommandations actualisent celles publiées en 2008. Elles sont fondées sur des données scientifiques issues de la littérature et sur des accords professionnels. Avant adoption, ces recommandations ont fait l'objet d'une consultation publique.

Dans un premier temps, il est abordé la notion de risque opératoire :

- ▶ il est recommandé d'évaluer le score de risque opératoire par le score STS pour les patients éligibles au remplacement valvulaire aortique (quelle que soit la technique).
Recommandation de classe IIa, niveau de preuve B.
- ▶ Evaluer le score de risque opératoire constitue une aide à la détermination de la stratégie thérapeutique chez les patients à haut risque chirurgical (remplacement valvulaire aortique chirurgical conventionnel, par voie transcutanée ou traitement médical).
Recommandation de classe IIa, niveau de preuve C.

Selon la Society of Thoracic Surgeons :

- ▶ le haut risque chirurgical est défini par un chirurgien comme étant un risque de mortalité $> 15\%$ chez des patients ayant un STS $> 8\%$.
- ▶ Les patients inopérables sont évalués par deux chirurgiens et caractérisés par un risque de mortalité ou de morbidité irréversible $> 50\%$.

Dans un second temps, il est abordé la technique de remplacement valvulaire aortique par voie transcutanée par les valves expansibles par ballonnet. En effet, à l'heure de la rédaction des recommandations STS 2013, les valves auto-expansibles de type COREVALVE n'étant alors pas commercialisées sur le territoire américain, elles n'ont pas été prises en compte dans le document. Selon les recommandations :

³ 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.

- Une évaluation multidisciplinaire doit être réalisée par une équipe multidisciplinaire.
Recommandation de classe I, niveau de preuve A.
- La technique doit être réalisée par une équipe multidisciplinaire associant des cardiologues et des chirurgiens cardiovasculaires.
Recommandation de classe I, niveau de preuve A.
- L'approche transfémorale est recommandée pour les patients inopérables si l'espérance de vie du patient est supérieure à 1 an.
Recommandation de classe I, niveau de preuve A.
- Les autres voies d'abord peuvent être considérées chez les patients éligibles à la chirurgie ayant une mortalité chirurgicale estimée > 15% et un score STS > 10% (par deux évaluations chirurgicales indépendantes).
Recommandation de classe I, niveau de preuve A.

Recommandations de pratique clinique sur la prise en charge des valvulopathies publiées par l'American College of Cardiology (ACC) / American Heart Association (AHA) Task Force en 2014⁴

Ces recommandations actualisent celles publiées en 2008. Elles sont fondées sur des données scientifiques issues de la littérature. Avant adoption, ces recommandations ont fait l'objet d'une lecture critique par des représentants de sociétés savantes et autres parties prenantes.

Dans un premier temps, il est proposé une évaluation précise de la notion de risque opératoire :

	Bas risque*	Risque intermédiaire**	Risque élevé**	Risque prohibitif†
Score STS	< 4%	Entre 4 et 8%	> 8%	Risque de mortalité opératoire ou de morbidité irréversible > 50%
	OU	ET	ET	
Fragilité***	Aucune	Légère	Modérée à sévère	
	OU	ET	ET	ET
Défaillance (multi)viscérale ne pouvant être améliorée suite à l'intervention	Aucune	1 système atteint	Pas plus de 2 systèmes	3 systèmes ou plus
	OU	ET	ET	ET
Obstacle à la procédure†	Aucun	Possible	Possible	Certain

* Tous les critères de la colonne doivent être remplis

** Au moins un critère de la colonne doit être rempli

*** Évaluée par l'échelle de Katz associée à l'évaluation de la déambulation. D'autres échelles (non précisées) peuvent également être utilisées.

† Exemples : irradiation thoracique, déformation thoracique, thorax irradié, aorte porcelaine...

Dans un second temps sont abordées les recommandations de remplacement valvulaire aortique par voie transcutanée :

- le remplacement valvulaire aortique par voie transcutanée est recommandé chez les patients ayant une sténose aortique sévère et un risque chirurgical prohibitif (*cf* tableau précédent) mais avec une espérance de vie > 12 mois.
Recommandation de classe I, niveau de preuve B.

⁴ 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.

- ▶ Le remplacement valvulaire aortique par voie transcutanée est une alternative à la chirurgie chez les patients ayant une sténose aortique sévère et un risque chirurgical élevé (cf tableau précédent).
Recommandation de classe IIa, niveau de preuve B.
- ▶ Dans les cas où le choix de la technique de remplacement valvulaire se pose, la décision est discutée par une équipe multidisciplinaire afin de proposer la meilleure alternative au patient. *Recommandation de classe I, niveau de preuve C.*

Au total, les recommandations retenues sont de bonne qualité méthodologique. Les objectifs sont décrits clairement avec une mise en place d'un système de gradation et une revue par des experts externes. Les conflits d'intérêts de chaque collaborateur ont été pris en compte. Les sources de financement ont été annoncées pour les recommandations de l'ESC et de l'AHA/ACC. A l'exception des recommandations de l'AHA/ACC, la méthodologie d'élaboration, notamment la stratégie de recherche documentaire, n'est pas ou peu décrite ainsi que les critères d'inclusion ou de non inclusion des preuves. Néanmoins, le guide de rédaction disponible sur le site www.escardio.org indique qu'une revue de la littérature est effectuée via différentes bases de données⁵.

04.1.1.3. DONNEES SPECIFIQUES

Un essai prospectif, multicentrique, contrôlé, randomisé, en ouvert est disponible (Etude U.S. Corevalve High Risk Study⁶). Sont fournis la publication de cet essai, le protocole et le plan d'étude statistique. Les résultats détaillés sont disponibles dans le résumé tabulé (Annexe 1). Cette étude a porté sur la génération COREVALVE avec son cathéter de pose ACCUTRAK.

L'objectif de l'étude était de comparer la sécurité et l'efficacité de l'implantation d'une valve COREVALVE par voie transcutanée par rapport à la chirurgie de remplacement valvulaire conventionnelle chez des patients ayant une sténose aortique symptomatique sévère considérés à haut risque chirurgical. Le haut risque chirurgical était caractérisé par un risque de mortalité $\geq 15\%$ à 30 jours.

Le critère de jugement principal était le taux de décès à 1 an de suivi. Il s'agissait d'une analyse en non infériorité suivie d'une analyse en supériorité, le cas échéant. Les critères de jugement secondaires étaient liés à l'évaluation du taux de MACCE (critère composite), des complications, des données échocardiographiques, de la symptomatologie et de la qualité de vie des patients. Le nombre de sujets nécessaires a été calculé a priori sur le critère de jugement principal mais également sur le taux de MACCE à 30 jours. Un test hiérarchisé a été mis en place afin d'évaluer successivement le gradient transvalvulaire moyen, la surface aortique effective, la symptomatologie, la qualité de vie selon le questionnaire KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire), le taux de MACCE et la qualité de vie selon le questionnaire SF-12.

Au total, 747 patients ont été considérés dans la population per protocole (390 dans le groupe COREVALVE et 357 dans le groupe chirurgie) et 795 patients dans la population en intention de traiter (394 dans le groupe COREVALVE et 401 dans le groupe chirurgie). Les analyses liées au critère de jugement principal ont été réalisées sur la population en intention de traiter et la population per protocole. Les analyses liées aux critères de jugement secondaires ont quant à elles été réalisées sur la population per protocole.

⁵ <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Documents/ESC%20Guidelines%20for%20Guidelines%20Update%202012%20for%20web.pdf> [consulté le 23/09/2014]

⁶ 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.

En termes de taux de décès à 1 an de suivi, il a été démontré la non infériorité puis la supériorité des résultats dans le groupe COREVALVE par rapport à la chirurgie conventionnelle sur les populations per protocole (14,2% vs 19,1%, $p=0,04$) et en intention de traiter (13,9% vs 18,7%, $p=0,04$).

Concernant le taux de MACCE, aucune différence significative n'a été relevée à 30 jours de suivi (7,7% vs 10,4%, NS) mais les résultats étaient en faveur du groupe COREVALVE à 1 an de suivi (20,4% vs 27,3%, $p=0,03$).

La mise en place des tests hiérarchisés a permis de montrer une non infériorité du traitement COREVALVE par rapport à la chirurgie de remplacement valvulaire conventionnelle entre l'inclusion et 1 an de suivi pour l'amélioration du gradient transvalvulaire moyen, de la surface aortique effective, de la symptomatologie et de la qualité de vie (selon le questionnaire KCCQ).

En termes de données échocardiographiques, il est noté plus de fuites totales et de fuites paravalvulaires avec le dispositif COREVALVE à 1 mois et 1 an de suivi. Enfin, chaque technique a ses propres complications : plus de saignements, d'insuffisances rénales et de fibrillations auriculaires dans le groupe chirurgie et plus de complications vasculaires, de perforations cardiaques et d'implantations de stimulateur cardiaque dans le groupe COREVALVE.

Au total, il s'agit d'une étude de bonne qualité méthodologique avec l'utilisation de définitions harmonisées pour tous les critères de jugement analysés. Néanmoins, il est noté l'absence des résultats liés aux analyses de sensibilité sur le critère de jugement principal et un seuil du risque d'erreur de première espèce deux fois plus important avec un risque plus important de conclure à tort (5% au lieu de 2,5%, en unilatéral).

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Les données de matériovigilance fournies concernent la période comprise entre le 1^{er} juillet 2012 et le 4 avril 2014. Il a été recensé ■ événements au niveau européen sur un total de ■ valves commercialisées. Parmi ces événements, ont été rapportés : ■

04.1.1.5. DONNEES MANQUANTES

Des données sur la survie des patients à long terme et la durabilité de la valve faisant l'objet de la demande restent manquantes.

Au total, par rapport à la précédente évaluation, un nouvel essai contrôlé randomisé a été fourni. Cette étude a fait l'objet d'une publication mettant en évidence un gain de survie à 1 an de suivi avec la valve COREVALVE par rapport à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique.

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^{2,3,4}. Les bioprothèses valvulaires sont bien tolérées et ne favorisent pas la formation de thrombus mais leur longévité est inférieure à celle des prothèses mécaniques⁴.

Les bioprothèses sont implantées préférentiellement chez les sujets de plus de 65 ans et ceux chez qui un traitement anticoagulant est contre-indiqué^{2,3,4}.

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 chirurgical ou pour lesquels la chirurgie est refusée.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données, la Commission estime que la valve COREVALVE a un intérêt dans la prise en charge des sténoses aortiques sévères symptomatiques chez des patients ayant un haut risque 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 avec une survie moyenne de 15 à 50 % à 5 ans².

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 refusés à la chirurgie de remplacement valvulaire en raison de comorbidités associées⁷.

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 ans⁸.

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 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.

04.2.3. IMPACT

Les données cliniques actuellement disponibles concernent les patients ayant une sténose aortique dégénérative symptomatique contre-indiqués à la chirurgie conventionnelle ou à haut risque chirurgical (Euroscore logistique ≥ 20 et/ou score STS ≥ 10).

L'implantation d'une valve par voie 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 randomisée montre que la prise en charge des patients contre-indiqués à la chirurgie est améliorée avec l'implantation d'une valve aortique par voie transartérielle par rapport au traitement médical standard avec un net gain de survie à 1 an⁹. 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 chirurgical, deux études contrôlées randomisées sont disponibles. La première montre la non infériorité de l'implantation de valve aortique par voie rétrograde transfémorale ou transapicale par rapport à la chirurgie conventionnelle en termes de taux de décès à 1 an de suivi¹⁰. La seconde met en évidence la supériorité de la technique transcutanée par rapport à la chirurgie conventionnelle sur le même critère⁶. En outre, chaque alternative présente ses risques et ses complications.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, la valve aortique implantée par voie transartérielle COREVALVE a un intérêt de santé publique pour les patients à haut risque chirurgical.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est suffisant pour la modification des conditions d'inscription sur la liste des Produits et Prestations et prévue 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 :

Patients avec sténose aortique sévère symptomatique à haut risque chirurgical caractérisé par un score STS compris entre 8 et 10% et un risque de mortalité ou morbidité irréversible opératoire (jusqu'à 30 jours post-opératoires) > 15%. L'indication du remplacement valvulaire aortique doit être évaluée lors d'une réunion multidisciplinaire en prenant en compte les comorbidités et les scores dédiés. Cette réunion doit être assortie de la rédaction d'un compte rendu qui sera annexé au dossier médical du patient.

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

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

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 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.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

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.

Composition des équipes :

La sélection des patients éligibles à la procédure doit être réalisée lors d'une réunion multidisciplinaire impliquant 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.

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 Transapicale

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 et en plus doivent être disponibles un cardiologue échographiste et un cardiologue interventionnel.

► 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.

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 préopératoire 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 transartérielle 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.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Au regard de l'essai contrôlé randomisé fourni, le compareur retenu est la chirurgie de remplacement valvulaire aortique.

06.2. NIVEAU D'ASA

L'analyse de l'étude comparative disponible confirme l'avantage de la valve COREVALVE par rapport à la technique de référence de remplacement valvulaire aortique chirurgical. Néanmoins, les complications vasculaires et les implantations de stimulateur cardiaque restent les principales complications de la technique.

La Commission s'est prononcée pour une l'amélioration mineure du service attendu (ASA IV) par rapport à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

La Commission conditionne le renouvellement d'inscription à la présentation des résultats suivants :

- ▶ La transmission des résultats intermédiaires du registre FRANCE 2 (avec suivi à 1, 2 et 3 ans) pour obtenir des résultats à moyen terme sur la sécurité et l'efficacité sur la bioprothèse COREVALVE avec cathéter de pose ACCUTRAK et en intégrant des données sur la qualité de vie.
- ▶ La transmission des résultats de l'étude ADVANCE.

La Commission prendra connaissance des données du registre France TAVI si celles-ci sont disponibles lors de la réévaluation.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

Jusqu'au 15 août 2015.

08 POPULATION CIBLE

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 transcutanée¹¹. Cette étude s'est basée sur une revue systématique de la littérature associée à la réalisation d'une méta-analyse. Au total, le modèle met en évidence :

- ▶ 3,4% des patients de plus de 75 ans ont une sténose aortique sévère ;
- ▶ parmi ces patients, 45,6% d'entre eux sont symptomatiques ;
- ▶ parmi ces patients, 59,5% d'entre eux sont opérables ;
- ▶ parmi ces patients, 5,2% d'entre eux ont un score STS > 10% ;
- ▶ parmi ces patients, 80% sont éligibles à un remplacement valvulaire aortique par voie transcutanée.

¹¹ 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.

Au 1^{er} janvier 2014, selon les données de l'INSEE, le nombre de Français âgés de plus de 75 ans était de 5 881 500. Ainsi, le nombre de patients à haut risque chirurgical potentiellement éligibles à la pose d'une valve COREVALVE est de 2 260. Cette estimation est une estimation basse car les indications retenues par la Commission concernent un score STS > 8%.

ANNEXE I DONNEES CLINIQUES

Référence	U.S. Corevalve High Risk Study Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, <i>et al.</i> Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. N Engl J Med. 2014 May8;370(19):1790-8. Protocole et plan d'analyse statistique fournis.
Type de l'étude	Etude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert.
Date et durée de l'étude	Période d'inclusion : de février 2011 à septembre 2012.
Objectif de l'étude	Comparer la sécurité et l'efficacité de l'implantation d'une valve COREVALVE par voie transcutanée par rapport à la chirurgie de remplacement valvulaire conventionnelle chez des patients considérés à haut risque chirurgical.
METHODE	
Critères de sélection	<u>Critères d'inclusion :</u> ▶ risque de mortalité $\geq 15\%$ et risque de mortalité ou de morbidité irréversible $< 50\%$ dans les 30 jours suivant la procédure (évaluation par un cardiologue et deux chirurgiens cardiovasculaires). ▶ Sténose aortique sévère définie par : ● gradient transvalvulaire moyen > 40 mmHg ou pic de vélocité $> 4,0$ m/s. ● Surface valvulaire aortique $\leq 0,8$ cm² (ou surface valvulaire indexée $\leq 0,5$ cm²/m²). ▶ Classe NYHA $\geq$ II. <u>Principaux critères de non inclusion :</u> ▶ Cliniques : ● infarctus du myocarde survenu dans les 30 jours précédant l'intervention. ● Pose de stent nu dans les 30 jours précédant l'intervention ou de stent actif dans les 6 mois précédant l'intervention (stent coronaire ou périphérique). ● Coronaropathie nécessitant une revascularisation. ● Dysfonction ventriculaire sévère caractérisée par une FEVG $< 20\%$. ● Accident vasculaire cérébral survenu dans les 6 mois précédant l'intervention. ● Insuffisance rénale caractérisée par une clairance < 20 cm³/min. ● Espérance de vie < 12 mois. ▶ Anatomiques : ● antécédent de chirurgie valvulaire avec pose de prothèse, quelle que soit la position. ● Coexistence de sténose et insuffisance aortique (avec insuffisance prédominante (3+-4+)). ● Insuffisance mitrale modérée à sévère (3+-4+) ou insuffisance tricuspide sévère (4+). ● Sténose mitrale modérée à sévère. ● Existence de thrombus, masse ou végétation intracardiaque. ● Malformation congénitale de la valve aortique (unicuspidie ou bicuspidie).
Cadre et lieu de l'étude	45 sites aux Etats-Unis.
Produits étudiés	COREVALVE (génération non précisée) vs chirurgie de remplacement valvulaire conventionnelle.
Critère de jugement principal	Taux de décès (toutes causes) à un 1 de suivi.

Critères de jugement secondaires	▶ Taux de MACCE (<i>Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events</i>) à 30 jours et 1 an de suivi. Critère composite défini par les taux de : décès (toutes causes), infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, réintervention (critères respectant les définitions du <i>Valve Academic Research Consortium – VARC</i>). ▶ Classification NYHA. ▶ Qualité de vie : Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire et SF-12. ▶ Données échocardiographiques : surface valvulaire aortique, indice de perméabilité aortique, gradient transvalvulaire aortique moyen. ▶ Complications liées à la procédure.
Taille de l'échantillon	Calcul du nombre de sujets nécessaires. Essais de non infériorité sur le critère de jugement principal : ▶ hypothèse : taux de mortalité à 1 an de 20% dans les deux groupes. ▶ Non infériorité si la borne supérieure de l'IC_{95%} n'est pas supérieure à 7,5%. ▶ Puissance $(1 - \beta) = 80\%$. ▶ Risque de première espèce en unilatéral $\alpha = 5\%$. ▶ Estimation du taux de perdus de vue : 10%. Estimation de la taille de chaque bras : 355 patients, 395 patients en prenant en compte l'estimation du taux de perdus de vue. Calcul de puissance réalisé pour le taux de MACCE à 30 jours et pour tester la supériorité de COREVALVE : ▶ hypothèse : taux de MACCE à 1 mois de 20% dans le groupe chirurgie et de 12,1% dans le groupe COREVALVE. ▶ Si 355 patients par bras. Estimation de la puissance : $(1 - \beta) = 81,9\%$ avec un risque de première espèce en unilatéral de $\alpha = 2,5\%$.
Méthode de randomisation	Randomisation 1:1, stratifiée sur le site et pour les patients ayant un remplacement valvulaire par voie transcutanée selon la voie d'abord (accès fémoral ou non). Les 3 premiers patients inclus dans chaque site étaient alloués au groupe COREVALVE afin que les opérateurs acquièrent l'expérience nécessaire avec le dispositif.
Méthode d'analyse des résultats	Analyses d'interaction sur le critère de jugement principal (âge, sexe, indice de masse corporelle, score STS, FEVG, antécédents d'hypertension artérielle, de pontage, de maladie vasculaire périphérique et de diabète). Mise en place d'une procédure de tests hiérarchisés pour les critères de jugement secondaires afin de comparer les groupes COREVALVE et chirurgie, dans l'ordre suivant : ▶ différence de gradient transvalvulaire moyen entre l'inclusion et 1 an de suivi (borne de non infériorité = 15 mmHg). ▶ Différence de surface aortique effective entre l'inclusion et 1 an de suivi (borne de non infériorité = 0,375 cm²). ▶ Evolution de la classification NYHA à 1 an entre l'inclusion et 1 an de suivi (borne de non infériorité = 0,375). ▶ Evolution de la qualité de vie (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ) entre l'inclusion et 1 an de suivi (borne de non infériorité = 5). ▶ Différence sur le taux de MACCE à 30 jours (supériorité). <i>NB : l'évaluation de ce critère dans la procédure de tests hiérarchisés est mentionnée dans la publication mais pas dans le protocole de l'étude.</i> ▶ Evolution de la qualité de vie (SF-12) entre l'inclusion et 30 jours de suivi (supériorité). Test statistiques utilisés : ▶ critère de jugement principal : test de Farrington et Manning pour la non infériorité et test z pour la supériorité, tests unilatéraux avec un risque de première espèce $\alpha = 5\%$. ▶ Selon la nature des autres variables, utilisation du test t, du test des rangs signés de Wilcoxon et du test de Cochran-Mantel-Haenszel, du test exact de Fischer et du test du χ^2. ▶ Pour les 4 premiers tests hiérarchisés : test de non-infériorité unilatéral avec un risque de première espèce $\alpha = 5\%$. Gestion des données manquantes : pas de prise en compte des données manquantes dans le test de non infériorité. Pour évaluer l'impact potentiel de ces données manquantes, mise en place de deux analyses de sensibilité : ▶ meilleur cas possible → données manquantes COREVALVE = vivant, données manquantes chirurgie = décédé. ▶ Pire cas possible → données manquantes COREVALVE = décédé, données manquantes chirurgie = vivant.

RESULTATS

Nombre de sujets analysés	Population per protocole : 747 patients (390 dans le groupe COREVALVE et 357 dans le groupe chirurgie).
	Population en intention de traiter : 795 patients (394 dans le groupe COREVALVE et 401 dans le groupe chirurgie).
	La principale raison de la différence du nombre de patients dans les populations per protocole et en intention de traiter pour le groupe chirurgie est le retrait de consentement du patient (n=31).

Durée du suivi	Suivi disponible : 1 an. Suivi prévisionnel : une fois par an jusqu'à 5 ans de suivi.
-----------------------	---

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes		Intention de traiter		Per protocole	
	% (n)	COREVALVE n=394	Chirurgie n=401	COREVALVE n=390	Chirurgie n=357
	Age	83,2 ± 7,1	83,5 ± 6,3	83,1 ± 7,1	83,2 ± 6,4
	Sexe féminin	46,4% (183)	47,1% (189)	46,9% (183)	47,6% (170)
	Classe NYHA				
	Classe II	14,2% (56)	13,2% (53)	14,4% (56)	13,2% (47)
	Classe III	65,5% (258)	69,1% (277)	65,4% (255)	69,5% (248)
	Classe IV	20,3% (80)	17,7% (71)	20,3% (79)	17,4% (62)
	Score STS	7,3% ± 3,0	7,5% ± 3,2	7,3% ± 3,0	7,5% ± 3,4
	Euroscore Logistique	17,6 ± 3,0	18,4 ± 12,8	17,7 ± 13,1	18,6 ± 13,0
	Diabète	34,5% (136)	42,9% (172)	34,9% (136)	45,4% (162)
	Insuffisance rénale (stade 4 ou 5)	12,3% (48/390)	13,1% (52/396)	12,2% (47/386)	12,8% (45/352)
	Maladie vasculaire périphérique	41,7% (163/391)	42,5% (169/398)	41,1% (159/387)	41,7% (148/355)
	Antécédent d'accident vasculaire cérébral	12,9% (51/394)	13,2% (53/400)	12,6% (49/390)	14% (50/356)
	Facteur de risque cardiaque				
	Maladie coronarienne	75,4% (297/394)	76,3% (306/401)	75,4% (294/390)	75,9% (271/357)
	Antécédent de pontage coronarien	29,7% (117/394)	30,2% (121/401)	29,5% (115/390)	31,1% (111/357)
	Antécédent d'intervention coronarienne percutanée	33,8% (133/394)	37,9% (152/401)	34,1% (133/390)	37,5% (134/357)
	Stimulateur ou défibrillateur cardiaque pré-existant	23,4% (92/394)	20,7% (83/401)	23,3% (91/390)	21,3% (76/357)
	Antécédent d'infarctus du myocarde	25,6% (101/394)	24,4% (98/401)	25,4% (99/390)	25,2% (90/357)
	Différence statistiquement significative sur la population per protocole sur le critère diabète : p=0,003.				

Résultats inhérents au critère de jugement principal	Taux de mortalité à 1 an de suivi				
		COREVALVE	Chirurgie	Borne supérieure de l'IC_{95%}	p non infériorité
	Per protocole	14,2%	19,1%	-0,4	p<0,001
	Intention de traiter	13,9%	18,7%	-0,4	p<0,001
	Aucun test d'interaction (9 sous-groupes analysés) statistiquement significatif.				

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires

Taux de MACCE – Population per protocole

% (n)	30 jours			1 an		
	COREVALVE	Chirurgie	p	COREVALVE	Chirurgie	p
MACCE	7,7% (13)	10,4% (37)	NS	20,4% (79)	27,3% (96)	0,03
Décès						
Toutes causes	3,3% (13)	4,5% (16)	NS	14,2% (55)	19,1% (67)	0,04
Cardiovasculaire	3,1% (12)	4,5% (16)	NS	10,4% (40)	12,8% (44)	NS
AVC	4,9% (19)	6,2% (22)	NS	8,8% (33)	12,6% (42)	NS
Majeur	3,9% (15)	3,1% (11)	NS	5,8% (22)	7% (23)	NS
Mineur	1% (4)	3,4% (12)	0,03	3% (11)	6% (20)	NS
Accident ischémique transitoire	0,8% (3)	0,3% (1)	NS	1,6% (6)	1,6% (5)	NS
Infarctus du myocarde	0,8% (3)	0,8% (3)	NS	1,9% (7)	1,5% (5)	NS
Réintervention	0,8% (3)	0	NS	1,9% (7)	0	0,01

NS : non significatif

Tests hiérarchisés

	Marge non infériorité	COREVALVE	CHIRURGIE	Différence	Limite de l'IC	p	Résultat
Gradient transvalvulaire moyen (J0-Y1)	15 mmHg	39,04 ± 13,63	35,42 ± 15,42	3,62	1,49	<0,0001	Passe
Surface valvulaire aortique effective (J0-Y1)	0,375 cm²	1,20 ± 0,53	0,81 ± 0,50	0,39	0,31	<0,0001	Passe
Classe NYHA (J0-Y1)	0,375	1,46 ± 0,76	1,46 ± 0,81	-0,001	-0,11	<0,0001	Passe
KCCQ (J0-Y1)	5	23,20 ± 25,56	21,88 ± 26,57	1,32	-2,84	0,0063	Passe
MACCE à J30	Supériorité	8,21%	10,93%	-2,73%	1,51%	NS	Echec
SF-12 (J0-J30)	Supériorité	Non rapporté car échec du test précédent					

Données échocardiographiques

	1 mois		1 an	
	COREVALVE	Chirurgie	COREVALVE	Chirurgie
Gradient transvalvulaire moyen (mmHg)	n=356 8,88 ± 3,87	n=311 11,71 ± 5,71	n=291 9,07 ± 3,49	n=224 12,40 ± 7,38
Surface aortique effective (cm²)	n=344 1,95 ± 0,56	n=280 1,60 ± 0,51	n=274 1,91 ± 0,51	n=206 1,57 ± 0,49
Régurgitation totale	n=359	n=308	n=297	n=223
Aucune	12,3% (44)	65,3% (201)	28,6% (85)	68,2% (152)
Trace	41,2% (148)	22,7% (70)	35,4% (105)	21,5% (48)
Légère	36,5% (131)	10,7% (33)	29% (86)	9% (20)
Modérée	8,1% (29)	1,3% (4)	6,7% (20)	0,9% (2)
Sévère	1,9% (7)	0	0,3% (1)	0,4% (1)
Régurgitation paravalvulaire	n=356	n=307	n=295	n=221
Aucune	16,9% (60)	85,7% (263)	38,3% (113)	86% (190)
Trace	38,5% (137)	10,1% (31)	29,8% (88)	9% (20)
Légère	35,7% (127)	3,3% (10)	25,8% (76)	4,5% (10)
Modérée	7,3% (26)	1% (3)	5,8% (17)	0,5% (1)
Sévère	1,7% (6)	0	0,3% (1)	0

Complications liées à la procédure – Population per protocole				
	1 mois		1 an	
	COREVALVE	Chirurgie	COREVALVE	Chirurgie
Complications vasculaires majeures	5,9% (23)	1,7% (6)	6,2% (24)	2% (7)
Saignements				
Engageant le pronostic vital	13,6% (53)	35% (125)	16,6% (64)	38,4% (136)
Majeur	28,1% (109)	34,5% (123)	29,5% (114)	36,7% (130)
Insuffisance rénale aiguë	6% (23)	15,1% (54)	6% (23)	15,1% (54)
Choc cardiogénique	2,3% (9)	3,1% (11)	2,3% (9)	3,1% (11)
Perforation cardiaque	1,3% (5)	0	1,3% (5)	0
Implantation de stimulateur cardiaque	19,8% (76)	7,1% (25)	22,3% (85)	11,3% (38)
Apparition ou aggravation d'une fibrillation auriculaire	11,7% (45)	30,5% (108)	15,9% (60)	32,7% (115)
Dans le groupe COREVALVE : 2 conversions chirurgicales en urgence et 4,1% des patients ont eu l'implantation de 2 valves COREVALVE.				
Commentaires	▶ Etude financée par Medtronic.			
	▶ Essai en ouvert.			
	▶ Essai de bonne qualité méthodologique.			
	▶ Analyses de sensibilité sur le critère de jugement principal non disponibles dans la publication.			
	▶ Seuil du risque d'erreur de première espèce deux fois plus important que les évaluations avec un risque plus élevé de conclure à tort (5% au lieu de 2,5%, en unilatéral).			
	▶ Taux de MACCE évalué sur la population per protocole.			
	▶ Utilisation de définitions standardisées pour les critères de jugement.			
	▶ Etude spécifique à la valve COREVALVE associée à son cathéter de pose ACCUTRAK.			