

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

AVIS DE LA CNEDIMTS

23 septembre 2014

CONCLUSIONS

EDWARDS SAPIEN XT, valve aortique implantée par voie transapicale avec son cathéter d'insertion ASCENDRA+

Demandeur : EDWARDS LIFESCIENCES SAS (France)

Fabricant : EDWARDS LIFESCIENCES LLC (Etats-Unis)

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

Indications retenues :	Patients avec sténose aortique sévère (surface valvulaire aortique indexée < 0,5 cm²/m²) symptomatique et/ou insuffisance aortique par dégénérescence de la valve aortique bioprothétique chirurgicale et contre-indiqués à la chirurgie. L'indication du remplacement valvulaire aortique doit être posée et la contre-indication à la chirurgie évaluée lors d'une réunion multidisciplinaire en prenant en compte les scores de risque opératoire (Euroscore Logistique ≥ 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. 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).
Service Attendu (SA) :	Suffisant, en raison de : ► l'intérêt thérapeutique des bioprothèses aortiques à implantation transapicale 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 :	Prise en charge palliative
Amélioration du SA :	ASA de niveau I
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	15 août 2015

Données analysées :	Trois registres ont été fournis. Il s'agissait principalement d'analyses post-hoc non prévues au protocole. Au total, les données analysées portaient sur plus de 450 patients et documentaient la faisabilité de l'implantation de bioprothèse par voie transcathéter au sein de bioprothèses valvulaires aortiques chirurgicales dégénérantes.
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 : ► <u>Voie Transfémorale</u> 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. ► <u>Voie Transapicale</u> 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 pour le sous-groupe « valve-in-valve » (avec suivi à 1, 2 et 3 ans) pour obtenir des résultats à moyen terme sur la sécurité et l'efficacité sur la bioprothèse EDWARDS SAPIEN XT et en intégrant des données sur la qualité de vie. ▶ La transmission des résultats du registre SOURCE XT pour le sous-groupe « valve-in-valve » à plus long terme. La Commission prendra connaissance des données du registre France TAVI si celles-ci sont disponibles lors de la réévaluation.
Population cible :	Entre 88 et 155 patients par an.

Avis 1 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

	Système de 23 mm (9355AS323)	Système de 26 mm (9355AS326)
Valve cardiaque transcatheter EDWARDS SAPIEN XT	9300TFX (23 mm)	9300TFX (26 mm)
Système de mise en place ASCENDRA+ (1)	9355AS23	9355AS26
Ensemble de gaine d'introduction ASCENDRA+	9350IS23	9350IS26
Cathéter à ballonnet pour valvuloplastie aortique ASCENDRA	9100BAVC (20 mm)	
Sertisseur	9350CR	
Dispositifs de gonflage (x2)		

(1) Comprend une butée de sertissage

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

Utilisation chez les patients précisément sélectionnés souffrant d'une bioprothèse chirurgicale aortique implantée défailante, nécessitant un remplacement de valve et évaluée comme présentant un risque extrême de mortalité opératoire/procédurale par l'équipe cardiaque.

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Traitement médical.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

La valve EDWARDS SAPIEN XT 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 27/07/2012 (Journal officiel du 02/08/2012)¹.

¹ Arrêté du 27/07/2012 portant inscription de la bioprothèse valvulaire par voie transcutanée EDWARDS SAPIEN XT de la société EDWARDS Lifesciences SAS au chapitre 2 du titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 02/08/2012. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 11/08/2014]

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 DEKRA Certification B.V. (n°0344), Pays-Bas.

03.2. DESCRIPTION

La bioprothèse EDWARDS SAPIEN XT se compose d'un stent radio-opaque en alliage chrome-cobalt, d'une valve à 3 feuillets en péricarde bovin et d'un manchon en tissu de polyéthylène téréphtalate. La valve est traitée pour empêcher la formation de calcification et est stérilisée dans une solution de glutaraldéhyde. La bioprothèse est implantée par voie transapicale avec le système d'insertion ASCENDRA+ après dilatation au ballonnet sans retrait de la valve native ou de la valve bioprothétique préexistante. Cette bioprothèse est disponible en 3 diamètres :

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

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Les bioprothèses aortiques implantées par voie transapicale ne nécessitent pas de réalisation d'une intervention « à cœur ouvert ». Elles sont implantées au niveau de l'apex après incision intercostale, dilatation de la valve aortique et placement de la bioprothèse, sans excision de la valve préexistante. Cette voie d'abord ne nécessite pas de sternotomie et peut être pratiquée sans circulation extracorporelle (CEC).

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

03.4. ACTE ASSOCIE

Les actes concernant la pose d'une bioprothèse valvulaire par voie transapicale est référencé à la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) sous le nom : « Pose d'une bioprothèse de la valve aortique, par abord de l'apex du cœur par thoracotomie sans CEC » (code DBLA004).

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. RAPPEL DE L'AVIS PRECEDEMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 25/09/2012, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant de la valve SAPIEN XT associée au système ASCENDRA+, avec une ASA de niveau V par rapport :

- ▶ au dispositif EDWARDS SAPIEN associé au système d'insertion ASCENDRA ;
- ▶ au dispositif EDWARDS SAPIEN XT associé au système d'insertion ASCENDRA ;
- ▶ au dispositif EDWARDS SAPIEN XT associé au système d'insertion ASCENDRA 2.

04.1.1.2. DONNEES NON SPECIFIQUES

Ont été retenues trois recommandations de pratique clinique et une conférence de consensus.

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.

Les recommandations dédient un chapitre à la prise en charge de patients ayant une bioprothèse valvulaire aortique défaillante. Il est constaté la faisabilité d'implantation d'une bioprothèse valvulaire par voie artérielle transcutanée ou par voie transapicale dans une bioprothèse aortique dégénéréscente préalablement implantée. Il est souligné que les preuves cliniques disponibles sont limitées et que cette technique ne peut pas être considérée comme étant une alternative thérapeutique au remplacement valvulaire conventionnel sauf chez les patients inopérables ou à haut risque chirurgical.

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.

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.

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.

Un paragraphe est dédié à la technique dite « valve-in-valve ». Elles distinguent deux cas :

- ▶ l'implantation en urgence d'une seconde valve par voie transcutanée suite à l'échec de l'implantation d'une première valve par voie transcutanée (mauvais positionnement, dysfonction) ;
- ▶ l'implantation d'une valve par voie transcutanée dans une bioprothèse valvulaire aortique dégénérante.

Dans le premier cas, il apparaît que la technique est faisable et potentiellement efficace. Dans le second cas, il est souligné que bien que l'expérience semble favorable, il est difficile d'évaluer toutes les combinaisons de types et de tailles de bioprothèse. Les conséquences pour la fonction valvulaire et la durabilité de la valve sont inconnues.

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 d'autres parties prenantes.

Les recommandations soulignent que l'utilisation des valves aortiques par voie transcathéter pour traiter une bioprothèse valvulaire aortique préalablement implantée avec l'approche dite du « valve-in-valve » est prometteuse mais n'est pas totalement validée dans l'état actuel des connaissances.

Conférence de consensus sur le remplacement valvulaire aortique par voie transcutanée publié par l'*ACCF/AATS/SCAI/STS* en 2012⁵

Cette conférence de consensus internationale, d'initiative américaine, a été réalisée par douze sociétés savantes européennes et américaines de chirurgie cardio-vasculaire, de cardiologie, d'anesthésie-réanimation et d'imagerie. Cette publication avait pour objectif de dresser un état des lieux sur la technique de remplacement valvulaire aortique par voie transcutanée et d'améliorer la prise en charge des patients à risque chirurgical extrême ou inopérables pouvant bénéficier de cette technique. La rédaction du document s'est appuyée sur l'analyse de la littérature existante qui était de faible niveau de preuve avec l'existence d'un seul essai contrôlé randomisé et la position d'experts. Avant adoption, cette conférence de consensus a fait l'objet d'une consultation publique.

Un paragraphe est dédié à la technique dite « valve-in-valve ». Dans quelques séries de cas, la technique « valve-in-valve » semble être une option sûre pour la prise en charge de patients à haut risque chirurgical de remplacement valvulaire aortique conventionnel et ayant une valve bioprotétique défectueuse préalablement implantée. L'anatomie coronaire doit alors être bien étudiée afin de minimiser la possibilité d'obstruction coronaire par la nouvelle valve implantée. Enfin, pour éviter une inadéquation entre les tailles du TAVI et de la valve préalablement implantée, cette dernière doit être assez large.

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.

⁵ 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.

Au total, les recommandations retenues sont de bonne qualité méthodologique et la conférence de consensus de faible qualité méthodologique. Les objectifs des recommandations sont décrits clairement avec une mise en place d'un système de gradation et une revue par des experts externes. Néanmoins, toutes les recommandations retenues n'ont pas fait pas l'objet de gradation pour l'indication dite du « valve-in-valve ». 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, de l'AHA/ACC et la conférence de consensus. 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 données⁶.

04.1.1.3. DONNEES SPECIFIQUES

Quatre registres ont été fournis.

Registre VIVID⁷

Le fabricant a soumis une étude publiée dans *Circulation* en 2012 portant sur 202 patients. Cette étude a fait l'objet d'une publication plus récente (2014) dans *le Journal of American Medical Association* (JAMA). Les résultats de cette étude portant sur une cohorte plus importante (459 patients), seuls ces résultats ont été retenus.

Il s'agit d'un registre visant à décrire toutes les implantations « valve-in-valve » dans 55 centres internationaux. Ce registre a été initié en 2010 avec des inclusions rétrospectives et prospectives entre 2007 et mi-2013. Au total, 459 patients ont été implantés : 213 avec une valve de type COREVALVE et 246 avec une valve de type EDWARDS. L'objectif de la l'étude était de décrire la survie des patients après une procédure « valve-in-valve ».

Les patients étaient âgés de 77,6 ans $\pm$ 9,8, étaient de sexe masculin pour 56% des patients, avaient un gradient transvalvulaire moyen de 36,2 mmHg $\pm$ 18,4 et une classe NYHA III/IV (92,2%). Les scores de risque étaient respectivement de 29 % [19,1 – 42,3] et 10 [6,2 – 16,1] pour l'Euroscore Logistique et le STS. Les voies d'abord utilisées étaient majoritairement la voie transfémorale (58,8%) et la voie transapicale (37,3%). En termes de mécanisme de dégénérescence, 181 patients avaient une sténose, 139 une régurgitation et 139 une dégénérescence et une sténose combinées. En moyenne, 9 ans ([6 – 12]) s'étaient écoulés entre la chirurgie de remplacement valvulaire et la procédure (TAVI).

Le succès procédural était de 93,1% et les principaux résultats sont détaillés dans le tableau suivant :

Patients, % (n)	Tous patients n=459	COREVALVE n=213	EDWARDS n=246	p
30 jours				
Décès toutes causes	7,6% (35)	7% (15)	8,1% (20)	NS
Décès cardiovasculaire	6,5% (30)	5,6% (12)	7,3% (18)	NS
Accident vasculaire cérébral majeur	1,7% (8)	0,9% (2)	2,4% (6)	NS

⁶ <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Documents/ESC%20Guidelines%20for%20Guidelines%20Update%202012%20for%20web.pdf> [consulté le 12/06/2014]

⁷ Dvir D, Webb JG, Bleiziffer S, Pasic M, Waksman R, Kodali S, et al. Transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic surgical valves. JAMA 2014;312(2):162-70.

Autre complication vasculaire majeure	9,2% (42)	7,5% (16)	10,6% (26)	NS
Saignement majeur ou engageant le pronostic vital	8,1% (37)	4,7% (10)	11% (27)	0,01
Implantation de stimulateur cardiaque	8,3% (38)	12,2% (26)	4,9% (12)	0,005
NYHA III/IV	7,4% (25)	7% (12)	7,8% (13)	NS
Gradient transvalvulaire moyen – mmHg	15,8 ± 8,9	14,1 ± 7,3	17,2 ± 9,7	<0,001
Régurgitation aortique modérée à sévère	5,4% (25)	8,9% (19)	2,4% (6)	0,002
1 an				
Décès toutes causes	16,8% (62)	15% (25)	18,7% (37)	NS
NYHA III/IV	13,8% (26)	18,4% (10)	17,6% (16)	NS
Gradient transvalvulaire moyen – mmHg	16,9 ± 9,1	13,5 ± 7	19,4 ± 9,6	<0,001

Concernant les résultats liés au gradient transvalvulaire moyen, parmi les 429 patients suivis, 26,8% (n=115) avaient un gradient ≥ 20 mmHg.

Une analyse multivariée a été réalisée afin de déterminer les facteurs prédictifs de mortalité à un an. Il a été retrouvé l'influence de la taille de la bioprothèse préalablement implantée (valve de diamètre ≤ 21 mm, HR 2,04 IC_{95%} [1,14 – 3,67]), du mode de dégénérescence (sténose, HR 3,07 IC_{95%} [1,33 – 7,08]) et de la voie d'abord (approche transapicale, HR 2,25 IC_{95%} [1,26 – 4,02]).

Il s'agit d'un registre dont les résultats ne distinguent pas les inclusions prospectives et rétrospectives. Les définitions des complications ainsi que les générations de valves utilisées ne sont pas décrites. La publication de l'étude ne précise pas si les analyses multivariées étaient prévues au protocole.

Registre Suisse-Allemand⁸

A partir d'un registre prospectif réalisé sur 9 centres en Allemagne et en Suisse entre 2005 et 2010 sur 1545 patients, un sous-groupe de 47 patients dits « valve-in-valve » a été analysé. Douze ont été implantés avec une valve de gamme COREVALVE et 35 avec une valve de gamme EDWARDS. Les données pour l'analyse de ce sous-groupe ont été collectées rétrospectivement. L'objectif était de documenter les données cliniques de patients bénéficiant d'une implantation « valve-in-valve ».

Les patients étaient âgés de 79,8 ans $\pm$ 7,1, étaient principalement de sexe masculin (n=28) et avaient une classe NYHA III/IV (n=45/47). Les scores de risque étaient respectivement de 35% $\pm$ 18,5 et 11,6 $\pm$ 8,5 pour l'Euroscore Logistique et le STS. Les voies d'abord utilisées étaient la voie transfémorale pour 25 patients et la voie transapicale pour 22 patients. En termes de mécanisme de dégénérescence, 22 patients avaient une sténose, 15 une régurgitation et 10 une dégénérescence et une sténose combinées. En moyenne, 113 mois $\pm$ 65 s'étaient écoulés entre la procédure et la précédente chirurgie de remplacement valvulaire.

En termes de données procédurales, 1 (2%) patient est décédé, 6 (13%) patients ont eu des complications au site d'accès vasculaire et 2 (4%) patients ont eu une implantation d'une deuxième valve TAVI. Aucune conversion chirurgicale en urgence et aucun accident vasculaire cérébral n'ont été recensés. Durant le séjour hospitalier, 5 (11%) patients ont eu une implantation de stimulateur cardiaque et 7 (15%) autres patients sont décédés dont 3 décès sont imputables à une infection non liée à la valve. Suite à la procédure, 1 (2%)

⁸ Eggebrecht H, Schäfer U, Treede H, Boekstegers P, Babin-Ebell J, Ferrari M, *et al.* Valve-in-valve transcatheter aortic valve implantation for degenerated bioprosthetic heart valves. JACC Cardiovasc Interv 2011;4(11):1218-27.

patient avait une fuite aortique modérée. Le gradient transvalvulaire moyen était de 17 mmHg $\pm$ 10 (durée de suivi non renseignée) avec 44% (effectif non renseigné) des patients avec un gradient supérieur à 20 mmHg.

Il s'agit de l'étude d'un sous-groupe de patients non prévue au protocole avec une collecte de données rétrospective. Les résultats ont donc une valeur exploratoire. Les effectifs considérés sont limités et la durée de suivi est courte. Enfin, la valve EDWARDS SAPIEN XT faisant l'objet de la demande n'est pas étudiée spécifiquement.

Registres SOURCE et SOURCE XT

Il s'agit de deux registres multicentriques, européens mis en place par le fabricant suite à la commercialisation des valves EDWARDS SAPIEN et EDWARDS SAPIEN XT, respectivement. Le registre SOURCE a inclus de 2307 patients dans 37 centres sur la période de novembre 2007 à décembre 2009. Le registre SOURCE XT, dont les données sont spécifiques à la valve faisant l'objet de la demande, a inclus de 2706 patients sur 94 centres sur la période de juillet 2010 à octobre 2011.

L'objectif des deux registres était de documenter l'efficacité et la sécurité de tous les patients ayant reçu une valve EDWARDS SAPIEN ou EDWARDS SAPIEN XT ayant une sténose aortique symptomatique sévère.

L'implantation dite « valve-in-valve » était une contre-indication au marquage CE à la date de mise en place des registres. Ainsi, aucune analyse spécifique n'avait été prévue au protocole pour ce sous-groupe de patients et les données fournies constituent donc une analyse post hoc. Les protocoles de ces deux registres ont été fournis mais aucun rapport d'étude n'est disponible dans l'indication revendiquée. Seule une simple extraction de données est disponible.

Les caractéristiques des patients étaient les suivantes :

	Registre SOURCE		Registre SOURCE XT	
	Population « valve-in-valve » (n=22)	Population globale (n=2307)	Population globale (n=59)	Population globale (n=2706)
Age (ans)	77,7 $\pm$ 7,9	81,1 $\pm$ 6,9	77,7 $\pm$ 9,4	81,3 $\pm$ 6,6
Genre féminin	19 (45,5%)	1321 (57,3%)	24 (40,7%)	1561 (57,7%)
Euroscore Logistique	32,6% $\pm$ 19,7	26,1% $\pm$ 15,5	28,4% $\pm$ 15,8	20,5% $\pm$ 12,6
Score STS	7% $\pm$ 5,4	Non disponible	8,1% $\pm$ 6	8,5% $\pm$ 7
Classe NYHA III/IV	18 (81,8%)	1814 (83%)	41 (69,5%)	2063 (76,6%)
Antécédent de pontage coronarien	8 (36,4%)	495 (21,5%)	22 (37,3%)	438 (16,2%)

En termes de complications procédurales :

- ▶ 1 occlusion coronaire, 1 cas d'implantation de deux valves EDWARDS SAPIEN, 1 complication vasculaire majeure et 1 arrêt cardiaque ont été recensés dans le registre SOURCE.
- ▶ 1 difficulté d'accès, 2 complications vasculaires majeures, 5 complications vasculaires mineures et 1 saignement majeur ont été recensés dans le registre SOURCE XT.

Les principales complications post procédurales recensées sont les suivantes :

	SOURCE (n=22)			SOURCE XT (n=59)	
	1 mois	1 an	2 ans	1 mois	1 an
Mortalité toutes causes	3 (13,6%)	4 (18,2%)	10 (51,3%)	3 (5,1%)	10 (25,1%)
Mortalité d'origine cardiaque	1 (4,5%)	1 (4,5%)	2 (11,4%)	2 (3,5%)	6 (15,7%)
Infarctus du myocarde	0	0	0	1 (1,7%)	1 (1,7%)
Accident vasculaire cérébral	0	0	0	1 (1,7%)	1 (1,7%)
Complications vasculaires majeures	1 (4,5%)	1 (4,5%)	1 (4,5%)	2 (3,4%)	2 (3,4%)
Saignements	0	0	0	4 (6,8%)	5 (10,3%)
Implantation d'un stimulateur cardiaque	0	0	0	5 (8,5%)	5 (8,5%)
Insuffisance rénale	0	0	0	1 (1,7%)	1 (1,7%)
Reprise chirurgicale	0	0	0	2 (3,4%)	2 (3,4%)

Les données échocardiographiques mettent en évidence des gradients transvalvulaires moyens de 26,3 mmHg $\pm$ 13,6 (n=9) et 18,5 mmHg $\pm$ 5,4 (n=15) à 1 an de suivi, respectivement pour les registre SOURCE et SOURCE XT. Aucune fuite paravalvulaire modérée à sévère n'a été notée.

Il s'agit d'une étude en sous-groupe non prévue au protocole avec l'absence de rapport clinique détaillé. Cette analyse a une valeur exploratoire. Les effectifs sont limités et les résultats liés aux performances de la valve sont grevés de nombreuses données manquantes. Enfin, les complications rapportées ne revêtent pas de définitions standardisées et les résultats par voie d'abord ne sont pas disponibles.

Au total, des données cliniques sont disponibles pour plus de 450 patients ayant bénéficié de la pose d'un TAVI suite à la dégénérescence de leur bioprothèse préalablement implantée. Les patients avaient des scores de risque opératoire élevés (Euroscore Logistique $\geq$ 20% ou STS $\geq$ 10%). Les résultats sont convergents mais sont issus d'études observationnelles dont les patients peuvent être inclus dans le registre international VIVID (centres planteurs et période d'inclusion en commun). Seule une étude est spécifique à la valve EDWARDS SAPIEN XT sans que les résultats puissent être distingués selon la voie d'abord. Les conséquences cliniques à plus long terme du gradient transvalvulaire moyen plus élevé par rapport à la technique TAVI conventionnelle restent à évaluer. L'influence du type et de la taille de bioprothèse préalablement implantée sur la durabilité de la procédure « valve-in-valve » reste à évaluer.

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Un évènement de matériovigilance a été recensé depuis le 30 janvier 2014, date d'obtention du marquage CE pour les patients dits « valve-in-valve ». Il s'agissait d'un gradient transvalvulaire moyen élevé (45 mmHg) à 1 mois de suivi chez un patient ayant reçu une valve EDWARDS SAPIEN XT dans une bioprothèse valvulaire aortique préalablement implantée.

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, quatre registres ont été fournis. Ces études documentent la faisabilité d'implantation d'une bioprothèse valvulaire aortique par voie transcathéter au sein d'une bioprothèse valvulaire aortique chirurgicale dégénéréscente préalablement implantée.

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 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.

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

Au vu des données, la Commission estime que l'implantation de bioprothèses valvulaires par voie transcutanée au sein d'une bioprothèse valvulaire chirurgicale dégénéréscente préalablement implantée chez des patients ayant une contre-indication au remplacement valvulaire aortique chirurgical répond à un besoin non couvert.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au vu des données, la Commission estime que la valve EDWARDS SAPIEN XT a un intérêt dans la prise en charge de patients ayant une contre-indication à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique avec une bioprothèse valvulaire chirurgicale préalablement implantée dégénéréscente.

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.

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 an⁹.

L'absence de traitement adapté des sténoses ou insuffisances de bioprothèses valvulaires aortiques chirurgicales préalablement implantées engage le pronostic vital des patients ayant une contre-indication au remplacement valvulaire aortique conventionnel.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

D'après une enquête prospective menée en Europe¹⁰, les valvulopathies sont d'origine native pour 71,9 % des patients et 28,1 % des patients ont déjà subi une intervention (parmi lesquels 81,6 % ont eu un remplacement valvulaire). Les atteintes dégénératives sont actuellement les plus fréquentes alors que l'origine rhumatismale est en déclin. Les patients ayant une valvulopathie, sévère, symptomatique, 31,8 % ont une contre-indication à la chirurgie en raison de comorbidités associées.

D'après cette même enquête, parmi les atteintes valvulaires aortiques natives, 76,5 % des patients avaient une sténose et 23,5 % une insuffisance. Les sténoses aortiques étaient traitées systématiquement par un remplacement valvulaire avec une répartition de 49 % pour les prothèses mécaniques contre 50 % pour des bioprothèses. Concernant les insuffisances aortiques, lorsque qu'un remplacement de la valve était réalisé, la proportion entre prothèse mécanique et bioprothèse était le suivant 76,5 % / 17,6 %.

04.2.3. IMPACT

Les bioprothèses chirurgicales sont implantées préférentiellement chez les sujets de plus de 65 ans et ceux chez qui un traitement anticoagulant est contre-indiqué⁹. Par conséquent, les patients concernés par l'implantation d'une bioprothèse valvulaire aortique par voie transapicale au sein d'une première bioprothèse chirurgicale dégénérée ont des antécédents de chirurgie cardiaque et peuvent être âgés. En fonction de l'évaluation de leurs comorbidités associées, ces patients peuvent être récusés à une seconde chirurgie de remplacement valvulaire aortique les laissant sans alternative thérapeutique, hormis le traitement médical bien conduit.

⁹ 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.

¹⁰ Jung 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.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, la valve aortique implantée par voie transapicale EDWARDS SAPIEN XT a un intérêt de santé publique pour les patients ayant une contre-indication à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique avec une bioprothèse valvulaire chirurgicale préalablement implantée dégénéréscente.

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

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

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

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

Compte tenu de l'indication retenue, le compareur est la prise en charge palliative.

06.2. NIVEAU D'ASA

Les pathologies concernées sont graves. Le besoin n'est pas couvert, il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

La Commission s'est prononcée pour une l'amélioration majeure (ASA I) par rapport à la prise en charge palliative.

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 :

- ▶ La transmission des résultats intermédiaires du registre FRANCE 2 pour le sous-groupe « valve-in-valve » (avec suivi à 1, 2 et 3 ans) pour obtenir des résultats à moyen terme sur la sécurité et l'efficacité sur la bioprothèse EDWARDS SAPIEN XT et en intégrant des données sur la qualité de vie.
- ▶ La transmission des résultats du registre SOURCE XT pour le sous-groupe « valve-in-valve » à plus long terme.

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

La HAS avait estimé la population cible des patients pouvant bénéficier de la pose d'une bioprothèse valvulaire aortique par voie transcathéter à 5 175 patients par an. Ce calcul se basait sur les données du PMSI et l'étude de Lung et al.¹⁰ et prenait en considération tous les patients symptomatiques récusés à la chirurgie, y compris les patients ayant une bioprothèse valvulaire aortique chirurgicale préalablement implantée dégénéréscente.

Au vu des données fournies (registres FRANCE 2 et Nordique), la fréquence de réalisation de la procédure dite « valve-in-valve » est comprise entre 1,7 et 3% de tous les patients ayant un remplacement valvulaire aortique par voie transcathéter. Ainsi, parmi les 5 175 patients éligibles à la technique, entre 88 et 155 ont une bioprothèse valvulaire aortique chirurgicale dégénéréscente (population rejointe). Aucune donnée ne permet d'approcher plus précisément la population cible de cette indication.