

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

AVIS DE LA CNEDIMTS

10 mars 2015

CONCLUSIONS

EDWARDS SAPIEN 3 modèle 9600 TFX avec cathéter de pose COMMANDER, bioprothèse valvulaire aortique implantée par voie artérielle transcutanée

Demandeur : EDWARDS LIFESCIENCES SAS (France)

Fabricant : EDWARDS LIFESCIENCES LLC (Etats-Unis)

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

Indications retenues :	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 :	Des données spécifiques à la gamme EDWARDS SAPIEN ont été fournies : - les résultats à 2 ans de l'étude contrôlée randomisée PARTNER A, comparant la valve EDWARDS SAPIEN à la chirurgie conventionnelle chez 699 patients à haut risque chirurgical - les résultats à 30 jours de l'étude contrôlée randomisée CHOICE comparant la valve EDWARDS SAPIEN XT à la valve COREVALVE chez 241 patients à haut risque chirurgical - les résultats à 30 jours de l'étude observationnelle non comparative spécifique à la valve EDWARDS SAPIEN 3 chez 150 patients à haut risque chirurgical et risque intermédiaire.
---------------------	--

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

► 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.

► Voie aortique directe

L'acte concernant la pose d'une bioprothèse valvulaire par voie aortique directe nécessite une mini-sternotomie. Cet acte n'est pas référencé à la CCAM et en l'état actuel des connaissances, cette voie d'abord ne peut être recommandée.

Bilan préopératoire :

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

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

Ces évaluations s'accompagnent de la consultation spécialisée d'anesthésie au minimum 48 heures avant le geste (sauf urgence) et des examens classiques nécessaires au bilan 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 :	Le renouvellement d'inscription sera conditionné à : ▶ la transmission des résultats intermédiaires du registre FRANCE 2 ; ▶ la transmission des résultats de la cohorte S3 de l'étude PARTNER II La Commission prendra connaissance des données du registre France TAVI si celles-ci sont disponibles lors de la réévaluation.
Population cible :	Environ 2 260 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 S3FTF123	Système de 26 mm S3FTF126	Système de 29 mm S3FTF129
Valve EDWARDS SAPIEN 3	9600 TFX (23 mm)	9600 TFX (26 mm)	9600 TFX (29 mm)
Système de mise en place COMMANDER	9610TF23	9610TF26	9610TF29
Gaine d'introduction eSheath	9610ES14 (14 Fr)		9610ES16 (16 Fr)
Cathéter à ballonnet transfémoral Edwards	9350BC20	9350BC23	9350BC25
Sertisseur	9600CR		
Dispositif de gonflage	96402 (2 unités)		96406 (2 unités)

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire

La valve est conditionnée dans un flacon en plastique scellé. Ce flacon est contenu dans un boîtier en polystyrène expansé ayant un indicateur de température.

Le système de mise en place et les accessoires sont fournis dans des pochettes et le dispositif de gonflage dans un plateau pelliculé thermoformé.

Stérile

La stérilisation de la valve prothétique est réalisée avec une solution de glutaraldéhyde. Les ancillaires sont stérilisés à l'oxyde d'éthylène.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

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 morbidités 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).

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

La chirurgie de remplacement valvulaire aortique

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

La valve SAPIEN 3 avec cathéter de pose COMMANDER a été évaluée par la Commission en avril 2014. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 29/08/2014 (Journal officiel du 03/09/2014)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 *DEKRA Certification B.V.* (n°0344), Pays-Bas.

03.2. DESCRIPTION

La bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 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. Cette valve dispose d'une jupe externe sur la partie inférieure du stent destinée à réduire les fuites paravalvulaires. La bioprothèse est implantée par voie rétrograde transfémorale après dilatation au ballonnet sans retrait de la valve native. Cette bioprothèse est disponible en 3 diamètres : 23 mm, 26 mm et 29 mm.

La bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 est une évolution de la bioprothèse EDWARDS SAPIEN XT. Elle est le résultat de modifications apportées au niveau de la plate-forme en termes de forme de maille et d'épaisseur du stent, du dessin des feuillets, de la réduction des diamètres des systèmes d'insertion ; de l'ajout de marqueurs radio-opaques et d'une jupe externe en polyéthylène téréphtalate sur la partie inférieure du stent.

¹ Arrêté du 29 août 2014 relatif à l'inscription de la bioprothèse valvulaire aortique par voie transcutanée EDWARDS SAPIEN 3 modèle 9600TFX 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 03/09/2014. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 27/02/2015]

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Les bioprothèses aortiques implantées par voie transartérielle ne nécessitent pas de chirurgie avec sternotomie. Elles sont conçues pour être implantées sans geste chirurgical, par insertion par l'artère fémorale puis avancée par l'aorte et la crosse aortique (voie rétrograde) pour placement au niveau de la valve aortique sténosée.

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

03.4. ACTE ASSOCIE

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 39.10, 01/01/2015), l'acte associé à la pose d'une bioprothèse valvulaire par voie transartérielle est référencé sous le chapitre « Actes thérapeutiques sur les valves cardiaques ».

DBLF001	Pose d'une bioprothèse de la valve aortique, par voie artérielle transcutanée
---------	---

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

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

Dans son avis du 22 avril 2014, la Commission s'est prononcée pour un service attendu suffisant avec une ASA de niveau V par rapport à la valve EDWARDS SAPIEN XT modèle 9300 TFX sur la base :

- des résultats d'une analyse intermédiaire (135 patients suivis à 1 mois) d'une étude observationnelle, prospective, non comparative, multicentrique, réalisée en ouvert ayant pour objectif de décrire les données d'efficacité et de sécurité liées à la pose de la valve EDWARDS SAPIEN 3 chez 150 patients jusqu'à 5 ans de suivi.
- une analyse interne non publiée sur la comparaison indirecte de la valve EDWARDS SAPIEN 3 et EDWARDS SAPIEN XT sont également fournis (utilisation des scores de propension)

La Commission a considéré que la valve EDWARDS SAPIEN 3 est une évolution technique de la valve de précédente génération EDWARDS SAPIEN XT. Toutefois, elle a précisé que les données fournies ne lui permettaient pas de conclure sur l'intérêt spécifique de l'introduction de la jupe externe en polyéthylène téréphtalate sur la partie inférieure du stent en termes de réduction des fuites paravalvulaires. En effet, les critères d'inclusion de l'étude fournie prévoyaient le recrutement de patients à moindre risque opératoire que les indications qui étaient revendiquées avec en conséquence un moindre risque de fuite paravalvulaire.

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.

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.

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.

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 :

- ▶ 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 d'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...

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.

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.

- ▶ 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 DE LA GAMME

L'argumentaire du demandeur repose sur les éléments spécifiques à la gamme EDWARDS SAPIEN suivants :

- ▶ Les résultats de l'étude comparative PARTNER A pour lesquels 2 publications sont fournies : *Smith et al. 2011*⁶ et *Kodali et al. 2012*⁷
- ▶ Les résultats de l'étude comparative PARTNER B pour lesquels 2 publications sont fournies : *Leon et al. 2010*⁸ et *Reynolds et al. 2011*⁹
L'étude PARTNER B porte sur des patients contre-indiqués à la chirurgie. Les caractéristiques cliniques des patients inclus n'étant pas superposables aux indications revendiquées, cet élément ne peut être retenu.
- ▶ Les résultats de l'étude comparative CHOICE 2014 pour lesquels 1 publication est fournie : *Abdel-Wahab et al. 2014*¹⁰

⁵ <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Documents/ESC%20Guidelines%20for%20Guidelines%20Update%202012%20for%20web.pdf> [consulté le 27/02/2015]

⁶ Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG et al. PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2011;364:2187-98.

⁷ Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR et al. PARTNER Trial Investigators. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med.* 2012 ;366:1686-95.

⁸ Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG et al. PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010;363:1597-607.

⁹ Reynolds MR, Magnuson EA, Lei Y, Leon MB, Smith CR, Svensson LG et al. Placement of Aortic Transcatheter Valves (PARTNER) Investigators. Health-related quality of life after transcatheter aortic valve replacement in inoperable patients with severe aortic stenosis. *Circulation.* 2011;124:1964-72.

¹⁰ Abdel-Wahab M, Mehilli J, Frerker C, Neumann FJ, Kurz T, Tölg R et al. CHOICE investigators. Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the CHOICE randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:1503-14.

- Les résultats du registre GARY pour lesquels 2 publications sont fournies : 1 manuscrit non encore accepté, (cet élément n'est pas retenu) et Mohr *et al.* 2014¹¹. *Aucune sélection des patients selon leur risque chirurgical n'a été réalisée pour ce registre. Les sous-groupes de patients étudiés selon leur risque chirurgical sont établis sur la base de l'EuroSCORE logistique. Ce registre n'est pas représentatif de la pratique française. Les caractéristiques cliniques des patients inclus n'étant pas superposables aux indications revendiquées, cet élément ne peut être retenu.*
- La présentation au congrès ACC de l'étude PARTNER II cohort B. *Cet élément n'ayant fait l'objet d'aucune publication ou rapport d'étude, il n'est pas recevable.*
- Les résultats d'une étude observationnelle spécifique à SAPIEN 3 pour lesquels 1 publication est fournie : Webb *et al.* 2014¹².

L'essai contrôlé randomisé PARTNER A⁶, mené chez 699 patients à **haut risque chirurgical**, avait pour objectif de démontrer la non-infériorité des valves aortiques EDWARDS SAPIEN implantées par voie rétrograde transfémorale ou transapicale (348 patients) par rapport à la chirurgie conventionnelle (351 patients), en termes de taux de mortalité après 1 an de suivi. Les résultats ont montré un taux de décès toutes causes de 24,2 % dans le groupe valve EDWARDS SAPIEN et de 26,8 % dans le groupe chirurgical (HR = 0,93 IC95 % [0,71 – 1,22], NS). La non-infériorité a été montrée sur la population en intention de traiter (p = 0,001), avec une confirmation de l'analyse sur la population en per protocole. Une analyse en sous-groupe a montré sur la population en intention de traiter un taux de décès toutes causes de 22,2 % dans le groupe traité par voie transfémorale versus 26,4 % dans le groupe chirurgical (HR = 0,8 IC95 % [0,6 – 1,15], NS), et de 29 % dans le groupe traité par voie transapicale versus 27,9 % dans le groupe chirurgical (HR = 1,22 IC95 % [0,75 – 1,98], NS). Le taux de décès d'origine cardio-vasculaire à 1 an a été de 14,3 % dans le groupe valve EDWARDS SAPIEN contre 13 % dans le groupe chirurgical (NS).

La publication de Kodali *et al.*⁷ décrit les résultats à 2 ans et plus, des patients inclus dans PARTNER A. Tous les patients ont bénéficié d'un suivi d'au moins deux ans (médiane à 727 jours, maximum 1490 jours).

A 2 ans, aucune différence statistiquement significative sur le critère de mortalité toute cause n'est retrouvée entre les deux groupes (*cf.* tableau ci-dessous)

Tableau 1 : Taux de mortalité et complications à 1 et 2 ans

En %	1 an			2 ans		
	Chirurgie	TAVI	P	Chirurgie	TAVI	P
N=	351	348		351	348	
Mortalité						
Toute cause	26,8	24,3	NS	35,0	33,9	NS
Cause cardiovasculaire	13,0	14,3	NS	20,5	21,4	NS
Rehospitalisation	17,7	18,6	NS	21,7	24,7	NS
Mortalité ou rehospitalisation	37,3	34,9	NS	46,5	46,6	NS
Accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire	4,3	8,7	0,03	6,5	11,2	0,05
Mortalité ou accident vasculaire cérébral majeur	28,6	27,4	NS	36,4	37,1	NS
Complications vasculaires majeures	3,8	11,3	<0,001	3,8	11,6	<0,001
Hémorragies majeures	26,7	15,7	<0,001	29,5	19,0	0,002
Endocardite	1,0	0,6	NS	1,0	1,5	NS
Nouveau stimulateur cardiaque	5,0	6,4	NS	6,4	7,2	NS

¹¹ Mohr FW, Holzhey D, Möllmann H, Beckmann A, Veit C, Figulla HR *et al.* GARY Executive Board. The German Aortic Valve Registry: 1-year results from 13,680 patients with aortic valve disease. Eur J Cardiothorac Surg. 2014 ;46:808-16.

¹² Webb J, Gerosa G, Lefèvre T, Leipsic J, Spence M, Thomas M *et al.* Multicenter evaluation of a next-generation balloon-expandable transcatheter aortic valve. J Am Coll Cardiol. 2014;64:2235-43.

Les analyses de survie (Kaplan-Meier) rendent compte d'une absence de différence significative entre les deux groupes au cours du temps.

Les fuites paravalvulaires (modérées à sévères) restent plus fréquentes dans le groupe traité par TAVI à 1 et 2 ans (7% vs 1,9% à 1 an et 6,9% vs 0,9% à 2 ans, $p < 0,001$ pour les deux comparaisons) et sont associées à une augmentation de la mortalité à long terme (HR : 2,11 IC_{95%} [1,43-3,10], $p < 0,001$).

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

L'étude CHOICE publiée par Wahab MA et al.¹⁰ est une étude comparative multicentrique randomisée en ouvert réalisée chez 241 patients ayant une sténose aortique symptomatique sévère et à **haut risque chirurgical** : 121 patients dans le groupe SAPIEN XT et 120 patients dans le groupe COREVALVE.

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

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

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

Des critères de jugement secondaires ont également été décrits. Il s'agissait notamment d'un :

- critère composite de tolérance à 30 jours (mortalité toute cause, accident vasculaire cérébral majeur, hémorragie menaçant le pronostic vital, insuffisance rénale sévère – stade 3 (incluant un traitement de substitution rénale), infarctus du myocarde per procédure, complications vasculaires majeures et réintervention en raison d'un dysfonctionnement de la prothèse)
- critère composite d'efficacité à 1 an (décès toute cause entre 1 mois et 1 an, échec du traitement actuel pour sténose aortique nécessitant une hospitalisation pour symptômes liés à la valve ou décompensation cardiaque, dysfonctionnement de la valve aortique prothétique (surface valvulaire aortique < 1,2 cm² et gradient transvalvulaire moyen > 20 mmHg ou vitesse > 3 m/s)

A l'inclusion les patients étaient âgés en moyenne de 81,9±6,7 ans dans le groupe SAPIEN XT *versus* 79,6±15,8 dans le groupe COREVALVE (NS). Il s'agissait majoritairement de femmes (69/121 groupe SAPIEN XT *versus* 86/120 groupe COREVALVE, $p = 0,02$) avec un EuroSCORE logistique moyen de 21,5±12,9 groupe SAPIEN *versus* 22,1±14,7 groupe COREVALVE (NS).

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

La mortalité toute cause à 30 jours a été de 4,1% dans le groupe SAPIEN XT *versus* 5,1% dans le groupe COREVALVE (NS). Les autres résultats inhérents aux critères de jugement secondaires sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : Résultats du critère de jugement secondaire composite à 30 jours

	SAPIEN XT n=121	COREVALVE n=117	RR [IC à 95%]	p
Critère composite de tolérance à 30 jours	22/121 (18,2%)	27/117 (23,1%)	0,79 [0,48-1,30]	NS
<i>Mortalité toute cause</i>	5/121 (4,1%)	6/117 (5,1%)	0,81 [0,25-2,57]	NS
<i>Accident vasculaire cérébral</i>	7/121 (5,8%)	3/117 (2,6%)	2,26 [0,60-8,52]	NS
<i>Hémorragie menaçant le pronostic vital</i>	10/121 (8,3%)	14/117 (12,0%)	0,69 [0,32-1,49]	NS
<i>Insuffisance rénale sévère</i>	5/121 (4,1%)	11/117 (9,4%)	0,44 [0,16-1,23]	NS
<i>Infarctus du myocarde</i>	1/121 (0,8%)	0/117 (0,0%)	-	NS
<i>Complications vasculaires majeures</i>	12/121 (9,9%)	13/117 (11,1%)	0,89 [0,42-1,88]	NS
<i>Réintervention en raison d'un dysfonctionnement de la bioprothèse</i>	1/121 (0,8%)	1/121 (0,8%)	0,48 [0,04-5,26]	NS

Les données échocardiographiques à 30 jours, notamment les régurgitations aortiques para-valvulaires observées sont rapportées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3 : Données échographiques à 30 jours

	Groupe SAPIEN XT n=121	Groupe COREVALVE n=120	p
Gradient moyen (mm Hg) <i>n patients</i>	8,9±3,4 90	6,6±3,0 78	<0,001
Régurgitation aortique para-valvulaire <i>n patients</i> légère modérée sévere	96 44 (45,8%) 0 (0%) 0 (0%)	83 43 (51,8%) 6 (7,2%) 0 (0%)	0,03
Régurgitation aortique totale <i>n patients</i> légère modérée sévere	96 43 (44,8%) 2 (2,1%) 0 (0%)	83 41 (49,4%) 8 (9,6%) 0 (0%)	0,04
Stimulateur cardiaque <i>n patients</i>	19 (17,3%) 110	38 (37,6%) 101	< 0,001

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

Cette étude est de qualité méthodologique satisfaisante. Elle apporte des informations sur la mortalité toute cause à 30 jours des patients implantés avec une valve aortique et les événements indésirables recensés. Il s'agit toutefois de critères secondaires. La voie d'abord pour les valves EDWARDS SAPIEN utilisées dans cette étude n'est pas spécifiée. Enfin, la mesure du gradient transvalvulaire en l'absence d'un laboratoire centralisé de lecture échocardiographique, est rapportée comme une limite dans cette étude.

L'étude observationnelle prospective multicentrique publiée par Webb et al.¹² avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la valve EDWARDS SAPIEN 3 avec le système de pose COMMANDER (voie transfémorale) et la EDWARDS SAPIEN 3 avec le système de pose CERTITUDE (voie transapicale) chez des patients ayant une sténose aortique symptomatique sévère et considérée à haut risque ou à risque intermédiaire pour la chirurgie. Le critère de jugement principal était la mortalité toute cause à 30 jours.

Au total, 150 patients ont été inclus dans 16 centres en Europe et au Canada. Les patients étaient âgés en moyenne de 83,6±5,0 ans et 81 patients (54%) étaient des femmes. Le score STS moyen à l'inclusion était de 7,4±4,5% et l'Euroscore logistique moyen de 21,6±12,3%. Une approche transfémorale a été utilisée pour 96 patients (64%). Les autres patients ont bénéficié d'une approche transapicale (n=49, 33%) ou transaortique directe (n=5, 3%).

La mortalité toute cause à 30 jours a été de 5,3%.

A 30 jours, aucun patient n'a eu de régurgitation sévère. Les régurgitations paravalvulaires légères à absente ont concernées 96,4% des patients et des régurgitations paravalvulaires modérées ont été retrouvées dans 3,5% des cas.

Cette étude apporte des informations descriptives sur la mortalité à 30 jours de patients implantés avec une valve SAPIEN 3. L'étude porte toutefois sur des patients à risque chirurgical élevé et intermédiaire, donc non totalement superposables aux indications revendiquées. Les données des patients à haut risque chirurgical ne sont pas individualisées et ne peuvent être exploitées.

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Les données disponibles sur les événements indésirables spécifiques à la valve SAPIEN 3 et publiées proviennent de l'étude Webb *et al.*¹². Les complications post-opératoires à 30 jours sont retranscrites ci-après :

	A 30 jours		
	Voie transfémorale N=96	Voie transapicale/transaortique directe N=54	Population totale N=150
Mortalité toute cause	2/96 (2,1%)	6/54 (11,1%)	8/150 (5,3%)
Mortalité cardiovasculaire	2/96 (2,1%)	5/54 (9,3%)	7/150 (4,7%)
Hémorragies			
Engageant le pronostic vital	3/96 (3,1%)	3/54 (5,6%)	6/150 (4%)
Hémorragies majeures	19/96 (19,8%)	11/54 (20,4%)	30/150 (20%)
Complications vasculaires majeures	4/96 (4,2%)	4/54 (7,4%)	8/150 (5,3%)
AVC ou accident ischémique transitoire			
Accident vasculaire cérébral invalidant	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Accident vasculaire cérébral non-invalidant	1/96 (1%)	3/54 (1,9%)	4/150 (2,7%)
Accident ischémique transitoire	1/96 (1%)	1/54 (1,9%)	2/150 (1,3%)
Insuffisance rénale aiguë – stade II/III	1/96 (1%)	3/54 (5,6%)	4/150 (2,7%)
Implantation stimulateur cardiaque	12/96 (12,5%)	8/54 (14,8%)	20/150 (13,3%)

Données de matériovigilance

Le demandeur indique qu'en France depuis septembre 2014, un seul cas de matériovigilance avec la valve EDWARDS SAPIEN 3 a été rapporté.

04.1.1.5. DONNEES MANQUANTES

Des données sur la survie des patients à long terme et la durabilité de la valve EDWARDS SAPIEN 3 faisant l'objet de la demande restent manquantes.

Au total, chez le patient à haut risque chirurgical, les résultats d'un nouvel essai contrôlé randomisé (CHOICE) ont été fournis. Ils rendent compte d'un taux de mortalité toute cause à 30 jours sans différence statistiquement significative entre les deux groupes (4,1% groupe

SAPIEN XT vs 5,1% groupe COREVALVE, NS). L'actualisation des données de l'étude PARTNER A renseigne un taux de mortalité toute cause à 2 ans sans différence significative entre les deux groupes étudiés (35% groupe chirurgie vs 33,9% groupe SAPIEN, NS). Néanmoins, il est noté qu'il s'agit d'études portant sur des valves de générations antérieures. La seule étude observationnelle spécifique à EDWARDS SAPIEN 3 fournie porte sur des patients à haut risque ou à risque intermédiaire pour la chirurgie, population non totalement superposable aux indications revendiquées.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

Les prothèses mécaniques sont très résistantes mais nécessitent un traitement anticoagulant à vie^{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 EDWARDS SAPIEN 3 a un intérêt dans la prise en charge des sténoses aortiques sévères symptomatiques chez des patients ayant un haut risque chirurgical (score STS compris entre 8 et 10% et risque de mortalité ou morbidité irréversible opératoire (jusqu'à 30 jours post-opératoires) > 15%).

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

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Les patients atteints de sténose aortique peuvent rester asymptomatiques pendant une longue période. L'évolution de la pathologie est variable en fonction des individus : âge, lésions associées, fonction ventriculaire gauche, comorbidités... À l'apparition des

symptômes fonctionnels, le pronostic devient sévère à court ou moyen terme avec une survie moyenne de 15 à 50 % à 5 ans².

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Le profil étiologique de la sténose valvulaire aortique s'est modifié au cours des dernières années. Les atteintes dégénératives sont actuellement les plus fréquentes alors que l'origine rhumatismale est en déclin. Le diagnostic de cette pathologie a souvent lieu au cours de la sixième décennie. Les études épidémiologiques estiment la prévalence du rétrécissement aortique chez le sujet âgé de plus de 75 ans à 5% et à 3% pour un rétrécissement aortique serré. La moitié de ces patients sont asymptomatiques. Cette même étude montre que 31,8% des patients ayant une valvulopathie sévère symptomatique sont récusés à la chirurgie de remplacement valvulaire en raison de comorbidités associées¹³.

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 ans¹⁴.

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 an⁸. Cette même étude montre cependant un taux d'accident vasculaire cérébral et un taux de complications vasculaires significatif après l'implantation de ce type de valve.

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 suivi⁶. La seconde met en évidence la supériorité de la technique transcutanée par rapport à la chirurgie conventionnelle sur le même critère¹⁵. 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 EDWARDS SAPIEN 3 a un intérêt de santé publique pour les patients à haut risque chirurgical.

¹³ 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.

¹⁴ 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.

¹⁵ 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 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).

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.

▶ Voie aortique directe

L'acte concernant la pose d'une bioprothèse valvulaire par voie aortique directe nécessite une mini-sternotomie. Cet acte n'est pas référencé à la CCAM et en l'état actuel des connaissances, cette voie d'abord ne peut être recommandée.

Bilan préopératoire :

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

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

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

Au regard de l'essai contrôlé randomisé PARTNER A, le comparateur retenu est la chirurgie de remplacement valvulaire aortique.

06.2. NIVEAU D'ASA

Les données à 2 ans de l'étude contrôlée randomisée PARTNER A ne mettent pas en évidence de différence significative en termes de survie entre le groupe traité par la valve SAPIEN et le groupe traité par la technique de référence de remplacement valvulaire aortique chirurgical.

L'étude contrôlée randomisée CHOICE rend compte de moins d'implantations de stimulateur cardiaque à 30 jours post-opératoires dans le groupe SAPIEN XT versus le groupe COREVALVE (17,3% vs 37,6%, $p < 0,001$).

La Commission s'est prononcée pour une 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

Le renouvellement d'inscription sera conditionné à la transmission des données demandées pour la valve EDWARDS SAPIEN XT modèle 9300 TFX ainsi que des éléments spécifiques à la valve EDWARDS SAPIEN 3 :

- ▶ la transmission des résultats intermédiaires du registre FRANCE 2 ;
- ▶ la transmission des résultats de la cohorte S3 de l'étude PARTNER II.

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 transcutanée¹⁶. 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.

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 EDWARDS SAPIEN 3 est de 2 260. Cette estimation est une estimation basse car les indications retenues par la Commission concernent un score STS > 8%.

¹⁶ 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.