

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

22 septembre 2015

CONCLUSIONS**EDWARDS SAPIEN 3 avec cathéter de pose CERTITUDE**, bioprothèse valvulaire aortique implantée par voie transapicale

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 :**

- **Patient** avec sténose aortique sévère symptomatique (surface valvulaire aortique indexée $< 0,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) **contre-indiqué à la chirurgie**.
La contre-indication est caractérisée par un Euroscore logistique $\geq 20\%$ ou un score STS $\geq 10\%$.
- **Patient** avec sténose aortique sévère symptomatique (surface valvulaire aortique indexée $< 0,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) **à haut risque chirurgical**.
Le haut risque chirurgical est caractérisé par un score STS compris entre 8 et 10% et un risque de mortalité ou morbidité irréversible opératoire (jusqu'à 30 jours post-opératoires) $> 15\%$.

Le refus de la chirurgie de remplacement valvulaire aortique ne constitue pas une indication à la technique de remplacement valvulaire aortique par voie artérielle transcutanée et 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 Rendu (SR) :	SR suffisant pour les patients contre-indiqués à la chirurgie et à haut risque chirurgical , 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
Comparateurs retenus :	pour les patients contre-indiqués à la chirurgie : SAPIEN XT pour les patients à haut risque chirurgical : la chirurgie de remplacement valvulaire
Amélioration du SR :	pour les patients contre-indiqués à la chirurgie : ASR de niveau IV pour les patients à haut risque chirurgical : ASR de niveau IV
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	3 ans

Données analysées :	L'argumentaire des demandes repose sur des données spécifiques de la gamme SAPIEN, notamment : - l'étude PARTNER II, S3HR (patients à haut risque chirurgical ou « inopérable ») comparant 586 patients (SAPIEN 3 versus SAPIEN XT contrôle historique). - l'analyse post-hoc par score de propension comparant 396 patients (SAPIEN 3 versus SAPIEN XT) Les produits étudiés dans ces études sont SAPIEN 3 et SAPIEN XT. Sont également analysées les données de 3 études observationnelles publiées.
---------------------	--

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

plus proche possible de celle d'une salle de cathétérisme cardiaque.

En fonction de l'existence ou non de complications, les patients sont orientés en unité de surveillance continue, en unité de soins intensifs cardiologiques ou en réanimation.

Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)

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

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

Composition des équipes

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

- Voie 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 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 pré-opératoire :

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

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

Ces évaluations s'accompagnent de la consultation spécialisée d'anesthésie au minimum 48 heures avant le geste (sauf urgence) et des examens classiques nécessaires au bilan pré-opératoire d'un remplacement valvulaire aortique chirurgical avec un bilan biologique et bactériologique.

Une attention particulière doit être portée sur la prévention de toute

	insuffisance rénale post-procédurale. Le patient doit bénéficier d'une préparation adaptée en séparant dans le temps la procédure des examens pré-opératoires nécessitant l'utilisation de produits de contraste iodés. Formation requise : Tout opérateur d'un centre actuellement habilité ou amené à l'être doit : • Appartenir à un centre pratiquant plus de 200 remplacements valvulaires aortiques par an ; • Avoir l'expérience de la valvuloplastie par ballonnet ou une expérience des techniques de mise en place des endoprothèses aortiques thoraciques couvertes ou des ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) percutanées ; • Avoir l'expérience du franchissement du rétrécissement aortique serré ; • Avoir acquis, dans le cadre d'une formation initiale spécifique aux dispositifs implantés dans le centre ou dans un centre habilité, la connaissance nécessaire à cette activité et la maintenir ; • Avoir une formation pratique par compagnonnage à la technique effectuée. Volume d'activité : Au minimum, réalisation de 2 actes d'implantation de bioprothèses valvulaires aortiques par voie 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 données à long terme du registre FRANCE 2 • La transmission des résultats des différentes cohortes de l'étude PARTNER II La Commission prendra connaissance des données du registre France TAVI.
Population cible :	Environ 10 250 patients par an

Avis 1 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

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

01.1. MODÈLES ET RÉFÉRENCES

Nom du produit	Système de 23 mm S3FTA123	Système de 26 mm S3FTA126	Système de 29 mm S3FTA129
Valve Edwards Sapien 3	9600 TFX (23 mm)	9600 TFX (26 mm)	9600 TFX (29 mm)
Système de mise en place CERTITUDE [1]	9620TA23	9620TA26	9620TA29
Ensemble de gaine d'introduction Edwards Certitude	9620IS18 (18 Fr)		9620IS21 (21 Fr)
Sertisseur	9600CR		
Cathéter à ballonnet pour valvuloplastie aortique Ascendra	9100BAVC (20 mm)		
Dispositif de gonflage	2 unités		

Dispositif de gonflage (x2) - [1] inclut l'accessoire 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 REVENDIQUÉES

1) Indications des patients contre-indiqués à la chirurgie

- Patients avec sténose aortique sévère symptomatique contre-indiqués à la chirurgie.

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

2) Indications des patients à haut risque chirurgical

- Patients présentant une 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 posée et le risque opératoire évalué 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).

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUÉS

La chirurgie de remplacement valvulaire aortique et la gamme antérieure SAPIEN XT

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

La valve EDWARDS SAPIEN 3 (23, 26 et 29 mm) a été évaluée par la Commission en 2014. La prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, de la valve EDWARDS SAPIEN 3 avec cathéter de pose CERTITUDE 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).

En mars 2015², la Commission a donné un avis favorable quant à l'extension des indications de la valve EDWARDS SAPIEN 3 (23, 26 et 29 mm) avec cathéter de pose CERTITUDE aux patients à haut risque chirurgical. L'arrêté relatif à cette extension d'indication n'a pas été publié à ce jour.

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 28.04.15]

² Avis de la Commission du 10/03/2015 relatif à EDWARDS SAPIEN 3 modèle 9600 TFX avec cathéter de pose CERTITUDE, bioprothèse valvulaire aortique implantée par voie transapicale. HAS ; 2015. <http://www.has-sante.fr>

03 CARACTÉRISTIQUES 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 transapicale avec mini-sternotomie après dilatation au ballonnet sans retrait de la valve native. Cette bioprothèse est disponible en 3 diamètres : 23 mm, 26 mm et 29 mm.

Les modifications techniques apportées depuis la génération EDWARDS SAPIEN XT sont les suivantes :

- modification de la plate-forme en termes de forme de maille (ajout de rangées de mailles pour la fixation de la jupe externe) et d'épaisseur du stent ;
- modification du dessin des feuillets pour adapter leur fixation au nouveau dessin du stent ;
- réduction des diamètres des systèmes d'insertion (réduction de 22-26 Fr pour l'ancienne génération à 18-21 Fr pour la nouvelle génération) ;
- ajout de marqueurs radio-opaques ;
- ajout d'une jupe externe en polyéthylène téréphtalate sur la partie inférieure du stent.

03.3. FONCTIONS ASSURÉES

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 native et placement de la bioprothèse, sans excision de la valve native. 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 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 ASSOCIÉ

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 40, 02/07/2015), l'acte associé à la pose d'une bioprothèse valvulaire par voie transapicale est référencé sous le chapitre « Actes thérapeutiques sur les valves cardiaques ».

DBLA004	Pose d'une bioprothèse de la valve aortique, par abord de l'apex du cœur par thoracotomie sans CEC
---------	--

04 SERVICE RENDU

04.1. INTÉRÊT DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNÉES : ÉVALUATION DE L'EFFET THÉRAPEUTIQUE / EFFETS INDÉSIRABLES, RISQUES LIÉS À L'UTILISATION

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRÉCÉDEMMENT ÉMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 22/04/2014³, la Commission s'était prononcée pour un service attendu suffisant, avec une ASA de niveau V par rapport au dispositif EDWARDS SAPIEN XT modèle 9300 TFX, pour les patients contre-indiqués à la chirurgie, sur la base des éléments suivants :

- D'une étude observationnelle, prospective, non comparative, multicentrique, réalisée en ouvert. Elle avait 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. Les résultats fournis étaient issus d'une analyse intermédiaire (135 patients suivis à 1 mois).
- Les résultats d'une analyse interne non publiée sur la comparaison indirecte de la valve EDWARDS SAPIEN 3 et EDWARDS SAPIEN XT (utilisation des scores de propension).

Dans son avis du 10/03/2015⁴, la Commission s'était prononcée pour un service attendu suffisant avec une ASA de niveau IV par rapport à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique, pour les patients à haut risque chirurgical, sur la base des éléments suivants :

- 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

Dans ces avis de 2014 et 2015 sur la valve EDWARDS SAPIEN 3 (CERTITUDE), la Commission a subordonné le renouvellement d'inscription à :

- la transmission des résultats intermédiaires du registre FRANCE 2 ;
- la transmission des résultats de la cohorte S3 de l'étude PARTNER II
- l'évaluation des données France TAVI le cas-échéant

04.1.1.2. NOUVELLES DONNÉES SPÉCIFIQUES DE LA GAMME

L'argumentaire du demandeur est fondé sur les éléments spécifiques suivants :

- **Trois rapports d'études :**
 1. Etude PARTNER II cohorte S3HR (état d'avancement)
 2. Etude PARTNER II cohorte S3i (état d'avancement)
 3. Analyse par score de propension post-hoc (SAPIEN 3 vs SAPIEN XT)
- **Trois publications :**
 1. Webb *et al.* JACC 2014⁵
 2. Tarantini *et al.* Eurointervention 2014⁶
 3. Amatos-Santos *et al.* AJC 2014⁷

³ Avis de la Commission du 22/04/2014 relatif à EDWARDS SAPIEN 3 modèle 9600 TFX avec cathéter de pose CERTITUDE, bioprothèse valvulaire aortique implantée par voie transapicale. HAS ; 2014. <http://www.has-sante.fr>

⁴ Avis de la Commission du 10/03/2015 relatif à EDWARDS SAPIEN 3 modèle 9600 TFX avec cathéter de pose CERTITUDE, bioprothèse valvulaire aortique implantée par voie transapicale. HAS ; 2015. <http://www.has-sante.fr>

⁵ 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.

⁶ Tarantini G, Mojoli M, Purita P, Napodano M, D'Onofrio A, Frigo A et al. Unravelling the (arte)fact of increased pacemaker rate with the Edwards SAPIEN 3 valve. EuroIntervention. 2014

L'étude PARTNER II est une étude contrôlée randomisée multicentrique prospective. L'objectif est d'évaluer la sécurité et l'efficacité des valves SAPIEN XT et SAPIEN 3 via 4 cohortes :

- Cohorte A = Patient à haut risque et risque intermédiaire (risque intermédiaire défini par un STS ≥ 4), TAVI *versus* chirurgie
- Cohorte B = Patient contre-indiqués à la chirurgie, TAVI SAPIEN XT *versus* TAVI SAPIEN (ancienne génération)
Six registres emboîtés (nested registries) dans cette cohorte sont également prévus au protocole
- Cohorte Haut risque (PIIS3HR) = simple bras non randomisé avec 1 groupe contrôle historique (SAPIEN) Patients à haut risque ou « *inoperable* »
- Cohorte Risque intermédiaire (PIIS3i) = simple bras avec 2 groupes contrôles historiques (SAPIEN XT et Chirurgie (patients provenant de la cohorte A)) Patients avec risque intermédiaire.

L'objectif de la cohorte S3HR est de comparer des patients à haut risque ou « *inoperable* » implantés avec la valve SAPIEN 3 à 1 groupe contrôle historique implanté avec la valve SAPIEN. Le critère de jugement principal correspond à la comparaison à 30 jours d'un critère composite non-hiérarchique défini par la mortalité toutes causes, les AVC et les insuffisances aortiques $\geq$ modérée. Il s'agit d'une analyse de non-infériorité ajustée par score de propension. Le seuil de non-infériorité est fixé à 7,5% avec un test unilatéral à 5%.

Cette analyse est prévue au protocole de l'étude PARTNER II, notamment les 25 variables d'ajustement pour les scores de propension et l'appariement 1 :1. Elle prévoit une comparaison historique à la cohorte PARTNER A.

A la clôture de la base, de données 586 patients sont inclus dans cette cohorte (31 centres) et 3 patients ne sont pas implantés (491 patients implantés par voie transfémorale). La cohorte historique SAPIEN comporte 326 patients.

Le critère composite à 30 jours est de 6,7% dans le groupe SAPIEN 3 *versus* 15,6% dans le groupe historique SAPIEN (-9% [-13,1%, -5,2%]).

N=583	Décès dans les 30 jours	Total
Mortalité globale	13/583 (2,2%)	52/583 (8,8%)
Mortalité cardiaque	6/583 (1,0%)	19/583 (3,2%)
Mortalité non cardiaque	6/583 (1,0%)	25/583 (4,3%)

Il s'agit d'une étude de non-infériorité utilisant une méthode d'ajustement par score de propension. Le critère de jugement principal est de type combiné mais de nature hétérogène, faisant l'amalgame entre la mortalité toutes causes, les AVC et les insuffisances aortiques autres que modérées, donc des critères de type clinique et non clinique.

La comparaison non randomisée réalisée versus un groupe contrôle historique ne permet pas d'exclure une surestimation du bénéfice thérapeutique.

La valeur numérique de la borne de non-infériorité n'a pas été discutée en amont.

Le résultat est calculé avec un intervalle de confiance unilatéral à 95% et non à 97,5%.

Un switch des résultats de la non-infériorité vers la supériorité a été effectué, mais on ne dispose pas des données dans les populations d'analyse en per protocole et en intention de traiter.

Au total, les résultats de cette étude sont exclusivement de nature descriptive et exploratoire. Ils ne démontrent en aucun cas la supériorité de SAPIEN 3 par rapport à SAPIEN 1ère génération

⁷ Amat-Santos IJ, Dahou A, Webb J, Dvir D, Dumesnil JG, Allende R et al. Comparison of hemodynamic performance of the balloon-expandable SAPIEN 3 versus SAPIEN XT transcatheter valve. Am J Cardiol. 2014;114:1075-82.

L'objectif de la **cohorte S3i** est de comparer des patients à risque intermédiaire implantés avec la valve SAPIEN 3 à 2 groupes contrôles historiques (SAPIEN XT et Chirurgie (patients provenant de la cohorte A)). Le critère de jugement principal correspond à la comparaison à 30 jours d'un critère composite non-hiérarchique défini par la mortalité toutes causes et les AVC à 1 an de suivi.

Les patients inclus dans cette cohorte ne correspondent pas aux indications revendiquées dans la demande.

L'analyse par score de propension fournie est une analyse post-hoc non définie *a priori* et pour laquelle aucun protocole n'est fourni. Les deux cohortes sélectionnées sont les suivantes :

- 343 patients implantés avec SAPIEN XT entre le 27.04.11 et le 20.02.13 (dont les patients issus du registre emboité NR 5 de l'étude PARTNER II cohorte B – 29 mm voie transfémorale)
- 485 patients implantés avec SAPIEN 3 entre le 01.10.13 et le 17.07.14 (cohorte PIIS3 HR)

Seuls les patients traités par voie d'abord transfémorale sont pris pour l'analyse.

Le critère de jugement principal de cette analyse est un critère composite défini par la mortalité toutes causes confondues et/ou les complications neurologiques (majeures et mineures) et/ou les complications vasculaires majeures et/ou la régurgitation aortique totale $\geq$ modérée.

Après ajustement sur 25 variables par score de propension et appariement 1 :1, le score STS à l'inclusion [REDACTED] dans le groupe SAPIEN 3 [REDACTED].

Les résultats inhérents au critère composite de jugement principal à 30 jours sont rapportés dans le tableau ci-après :

Critère	Groupe SAPIEN 3 N=198	Groupe SAPIEN XT N=198	P
Critère composite à 30 jours	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Mortalité toutes causes	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
complications neurologiques (majeures et mineures)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
complications vasculaires majeures	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
régurgitation aortique totale $\geq$ modérée	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Dans les complications post-opératoires à 30 jours, une différence significative entre les 2 groupes est observée pour 4 critères :

- Les fuites paravalvulaires $\geq$ modérée : [REDACTED] groupe SAPIEN 3 vs [REDACTED] groupe SAPIEN XT, [REDACTED]
- Les régurgitations aortiques totales $\geq$ modérée : [REDACTED] groupe SAPIEN XT vs [REDACTED] groupe SAPIEN 3, [REDACTED]
- Les complications vasculaires majeures : [REDACTED] groupe SAPIEN XT vs [REDACTED] groupe SAPIEN 3, [REDACTED]
- Les poses de nouveaux stimulateurs cardiaques : [REDACTED] groupe SAPIEN XT vs [REDACTED] groupe SAPIEN 3, [REDACTED]

Cette analyse post-hoc par score de propension permet de générer des hypothèses mais pas de conclure. Les deux cohortes choisies ne sont pas contemporaines et la restriction à la voie transfémorale n'a pas été justifiée a priori.

Les patients du registre NR5 de la cohorte B correspondent à des patients contre-indiqués à la chirurgie alors que les patients de la cohorte S3 HR sont des patients à haut risque chirurgical et inopérables. Un nombre de données manquantes >10% sur un sous-critère du critère de jugement principal est à noter.

L'analyse par score de propension fournie, n'est pas celle prévue au protocole de l'étude PARTNER II (SAPIEN 3 vs SAPIEN), il s'agit d'une autre analyse par score de propension (SAPIEN 3 vs SAPIEN XT).

Les études observationnelles fournies sont résumées dans le tableau ci-après :

Auteurs	Méthodologie	Nombre de patients Type de valves	Critère(s) de jugement principal (CJP)	Caractéristiques patients	Principaux résultats	
					CJP	Autres résultats
Amatos-Santos ⁷ 2014 Am J	Cohorte prospective bi-centrique	27 patients 27 SAPIEN 3 Vs 50 SAPIEN XT	Paramètres hémodynamiques en peropératoire et à 30 jours (diamètre de l'anneau, FEVG)	Age : 83±6 vs 80±7 (NS) Euroscore logistic : 21,9±10,6 vs 18,4±10,8 (NS) STS : 7,1±2,8 vs 5,9±3,5 (NS)	Diamètre de l'anneau : 23,1±2,7 vs 22,8±2,3 (NS) FEVG : 52±9 vs 53±14 (NS)	Régurgitation paravalvulaires aortiques : Absence : 25 (93%) vs 29 (58%) Légère : 2 (7%) vs 17 (34%) Modérée : 0 vs 4 (8%) Sévère : 0 vs 0
Webb ⁵ 2014 JACC	Cohorte prospective multicentrique	150 patients Valves SAPIEN 3 et (COMMANDER CERTITUDE)	Mortalité toutes causes à 30 jours	Age : 83,6±5,0 Euroscore logistic : 21,6±12,3 STS : 7,4±4,5	5,3% Groupe implanté avec la valve : 1,1% TF vs 11,1% TAA (NS) Groupe « as-treated » (ne tenant pas compte de la randomisation): 2,1% TF vs 11,1% TAA (p=0,03)	Complications vasculaires majeures à 30 jours : 5,3% Re-Hospitalisations : 0 Implantation stimulateur cardiaque 13,3%
Tarantini ⁹ 2014 Eurointerv	Cohorte prospective monocentrique Ajustement par score de propension	189 patients 160 SAPIEN XT 29 SAPIEN 3 Après appariement 29 SAPIEN XT 29 SAPIEN 3	Taux d'implantation de stimulateur cardiaque permanent à 30 jours	Age : 80,0±6,9 vs 79,7±6,4 (NS) Euroscore logistic : 19,0±13,6 vs 19,9±12,7 (NS) STS : 11,3±10,0 vs 16,7±9,1 (0,001)	Résultat avec appariement : 1 (3,4%) versus 6 (20,7%) (<0,0001)	Mortalité à 30 jours : 1 (3,4%) vs 1 (3,4%) (NS)

Ces études observationnelles apportent des informations descriptives, notamment en termes de mortalité à court et moyen terme chez des sous-groupes de patients constitués à partir de cohortes préexistantes (PARTNER A, PARTNER B, Registres). Les comparaisons effectuées ne peuvent exclure des biais de sélection.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

Les données disponibles sur les événements indésirables spécifiques à la valve SAPIEN 3 et publiées proviennent de l'étude Webb *et al.*⁵. 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 aigue – 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%)

Les données de matériovigilance rapportées par le demandeur portent sur la période de 2012 à mars 2015. Durant cette période 208 événements au niveau Européen* ont été rapportés dont 29 en France concernant les valves SAPIEN XT et SAPIEN 3.

*NB : pour un événement le type de valve n'a pas été identifié.

Quatre-vingt-trois (83) événements ont concerné la valve SAPIEN 3, majoritairement des dysfonctionnements du système de largage (33), des difficultés d'ajustement/d'ajustement (36), des éclatements du ballon (2).

Cent vingt-quatre (124) événements ont concerné la valve SAPIEN XT.

Sur la période de 2011 à 2014, un total de 8 984 systèmes SAPIEN (XT et 3) a été vendu en France et 43 625 en Europe

04.1.1.4. DONNÉES 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, les données demandées par la Commission dans les avis antérieurs pour le renouvellement d'inscription ont été fournies.

L'étude PARTNER II apporte des données descriptives de mortalité à moyen terme. Dans la cohorte S3HR, le calcul du critère de jugement principal (critère composite associant la mortalité, les AVC et les insuffisances aortiques ≥ 30 jours) décrit un bénéfice en faveur de SAPIEN 3 par rapport à SAPIEN XT. Le critère de jugement de la cohorte S3i reste à venir.

L'analyse par score de propension fournie décrit un critère composite (Mortalité toutes causes + complications neurologiques (majeures et mineures) + complications vasculaires majeures + régurgitation aortique totale ≥ modérée) plus faible dans le groupe SAPIEN 3 par rapport à SAPIEN XT. Le taux de observé de pose de stimulateur cardiaque implantable apparait plus important dans le groupe SAPIEN 3 par rapport au groupe SAPIEN XT.

Les autres données cliniques fournies portent sur des systèmes antérieurs de la gamme SAPIEN 3. Néanmoins, la Commission ne remet pas en cause l'extrapolation des données ayant conduit à l'inscription et à la modification des conditions d'inscription de SAPIEN XT en faveur de SAPIEN 3.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

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^{8,9,10}. Les bioprothèses valvulaires sont bien tolérées et ne favorisent pas la formation de thrombus mais leur longévité est inférieure à celle des prothèses mécaniques¹⁰. Les bioprothèses sont implantées préférentiellement chez les sujets de plus de 65 ans et ceux chez qui un traitement anticoagulant est contre-indiqué^{8,9,10}.

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

Au vu des données, la Commission estime que l'implantation transartérielle d'une bioprothèse, pour permettre le remplacement valvulaire chez les patients à haut risque chirurgical ou ayant une contre-indication à la chirurgie, répond à un besoin déjà couvert.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DU PRODUIT

La Commission estime que la valve SAPIEN 3 (CERTITUDE) a un intérêt dans la prise en charge des sténoses aortiques sévères symptomatiques chez les patients à haut risque chirurgical ou ayant une contre-indication à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique.

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.

⁸ 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.

⁹ 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.

¹⁰ 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.

04.2. INTÉRÊT DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITÉ DE LA PATHOLOGIE

Les patients atteints de sténose aortique peuvent rester asymptomatiques pendant une longue période. L'évolution de la pathologie est variable en fonction des individus : âge, lésions associées, fonction ventriculaire gauche, comorbidités... À l'apparition des symptômes fonctionnels, le pronostic devient sévère à court ou moyen terme avec une survie moyenne de 15 à 50 % à 5 ans.

L'insuffisance aortique se manifeste par une régurgitation du sang dans le cœur gauche. La surcharge hémodynamique qui en résulte se traduit par une insuffisance cardiaque et un angor. En l'absence d'un traitement chirurgical adapté, une insuffisance aortique symptomatique se traduit par une mortalité de 10 à 20 % par an¹¹.

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.

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. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Le profil étiologique de la sténose valvulaire aortique s'est modifié au cours des dernières années. Les atteintes dégénératives sont actuellement les plus fréquentes alors que l'origine rhumatismale est en déclin. Le diagnostic de cette pathologie a souvent lieu au cours de la sixième décennie. Les études épidémiologiques estiment la prévalence du rétrécissement aortique chez le sujet âgé de plus de 75 ans à 5% et à 3% pour un rétrécissement aortique serré. La moitié de ces patients sont asymptomatiques. Cette même étude montre que 31,8% des patients ayant une valvulopathie sévère symptomatique sont récusés à la chirurgie de remplacement valvulaire en raison de comorbidités associées¹².

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 ans¹³.

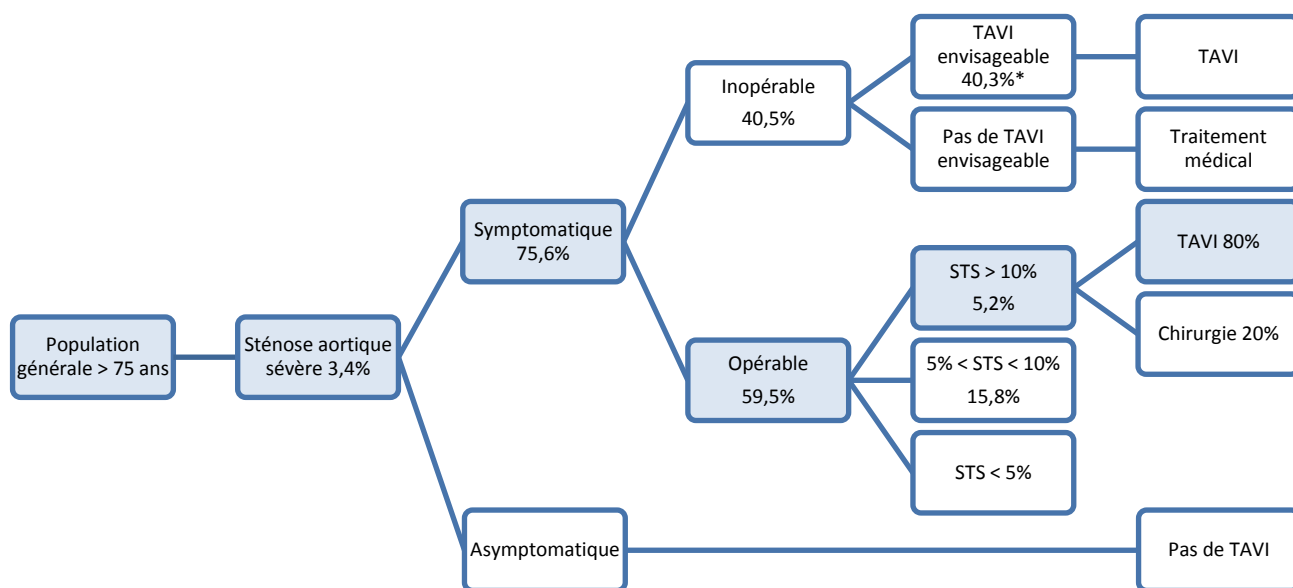
Une étude récente sur la prévalence de la sténose aortique a permis l'élaboration d'un modèle permettant d'évaluer le nombre de patients potentiellement éligibles au remplacement valvulaire aortique par voie transcathéter¹⁴. Cette étude s'est basée sur une revue systématique de la littérature associée à la réalisation d'une méta-analyse. Au total, le modèle proposé est résumé dans le schéma suivant :

¹¹ 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.

¹² 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.

¹³ 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.

¹⁴ Osnabrügge 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.



*40,3% [33,8-46,7] études européennes
28,7% [22,8-34,6] toutes études confondues

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 artérielle transcutanée 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 an¹⁵. 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. Les données à 5 ans confirment le gain de survie chez les patients implantés avec une valve aortique par voie transartérielle¹⁶.

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 suivi¹⁷. Les données à 5 ans de cette étude rendent compte d'un taux de mortalité sans différence significative entre les deux groupes. Le taux de complications vasculaires majeures est toutefois retrouvé significativement plus important à 5 ans dans le groupe traité par valve aortique, et les régurgitations aortiques modérées à sévères sont associées à une mortalité augmentée dans ce même groupe¹⁸. La seconde étude disponible met en évidence la supériorité de la technique transcutanée par rapport à la

¹⁵ Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. N Engl J Med 2010;363:1597-607.

¹⁶ Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, Tuzcu EM, Svensson LG, Kodali S. et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. Lancet. 2015; 385:2485-91.

¹⁷ Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. N Engl J Med 2011;364:2187-98.

¹⁸ Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. Lancet. 2015; 385:2477-84

chirurgie conventionnelle sur le même critère¹⁹. En outre, chaque alternative présente ses risques et ses complications.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DE SANTÉ PUBLIQUE

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, la valve aortique implantée par voie transapicale EDWARDS SAPIEN 3 (CERTITUDE) a un intérêt de santé publique pour les patients à haut risque chirurgical et récusés à la chirurgie

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

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

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

La contre-indication est caractérisée par un Euroscore logistique $\geq 20\%$ ou un score STS $\geq 10\%$.

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

Le haut risque chirurgical est caractérisé par un score STS compris entre 8 et 10% et un risque de mortalité ou morbidité irréversible opératoire (jusqu'à 30 jours post-opératoires) $> 15\%$.

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 artérielle transcutanée et 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 RENDU

05.1. SPÉCIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

¹⁹ 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;370:1790-8.

05.2. MODALITÉS D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Environnement technique :

Les plateaux techniques de cardiologie interventionnelle et de chirurgie cardiaque doivent être regroupés sur le même site et dans le même bâtiment, au cas où une conversion en urgence serait nécessaire.

La salle hybride doit avoir les caractéristiques techniques qui permettraient de réaliser indifféremment des actes de chirurgie cardiaque ou de cardiologie interventionnelle (ECMO en salle, qualité d'imagerie optimale, caractéristiques d'un site d'anesthésie, traitement de l'air conforme à celui d'un bloc opératoire, condition de température).

Quelle que soit la voie d'abord, en cas d'intervention en salle de cathétérisme cardiaque, la salle doit être conditionnée comme un bloc opératoire de chirurgie cardio-vasculaire en termes d'asepsie et un site d'anesthésie conforme à celui d'un bloc doit être disponible.

En cas d'intervention en bloc opératoire, la qualité de l'imagerie doit être la plus proche possible de celle d'une salle de cathétérisme cardiaque.

En fonction de l'existence ou non de complications, les patients sont orientés en unité de surveillance continue, en unité de soins intensifs cardiologiques ou en réanimation.

Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)

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

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

Composition des équipes

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

- Voie 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 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 pré-opératoire :

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

- Taille de l'anneau et sa géométrie ;
- Nombre de cuspidés aortiques et leur symétrie ;
- Géométrie sous-aortique ;

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

Ces évaluations s'accompagnent de la consultation spécialisée d'anesthésie au minimum 48 heures avant le geste (sauf urgence) et des examens classiques nécessaires au bilan pré-opératoire d'un remplacement valvulaire aortique chirurgical avec un bilan biologique et bactériologique.

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

Formation requise :

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

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

Volume d'activité :

Au minimum, réalisation de 2 actes d'implantation de bioprothèses valvulaires aortiques par voie 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 planteur avec une évaluation cardiaque et gériatrique.

06 AMÉLIORATION DU SERVICE RENDU

06.1. COMPAREURS RETENUS

Au regard des résultats des études PARTNER A, PARTNER II et des hypothèses générées par l'analyse par score de propension :

- le comparateur retenu pour la contre-indication à la chirurgie est la valve de génération antérieure SAPIEN XT
- le comparateur retenu pour le haut risque chirurgical est la chirurgie de remplacement valvulaire aortique

06.2. NIVEAUX D'ASR

L'analyse par score de propension fournie décrit un critère composite (Mortalité toutes causes + complications neurologiques (majeures et mineures) + complications vasculaires majeures + régurgitation aortique totale $\geq$ modérée) plus faible dans le groupe SAPIEN 3 par rapport à SAPIEN XT. Le taux de observé de pose de stimulateur cardiaque implantable apparaît plus important dans le groupe SAPIEN 3 par rapport au groupe SAPIEN XT.

Les données de l'étude PARTNER A avaient montré à 1 an la non-infériorité de la valve SAPIEN de première génération par rapport à la chirurgie de remplacement valvulaire sur le taux de mortalité. Les résultats à 5 ans ne mettent pas de différence statistiquement significative en termes de survie entre les groupes.

La Commission s'est prononcée pour :

- **une amélioration mineure du service rendu (ASR IV) par rapport à SAPIEN XT chez les patients contre-indiqués à la chirurgie**
- **une amélioration mineure du service attendu (ASR IV) par rapport à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique chez les patients à haut risque chirurgical**

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DURÉE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Le renouvellement d'inscription sera conditionné à :

- La transmission des données à long terme du registre FRANCE 2
- La transmission des résultats des différentes cohortes de l'étude PARTNER II

La Commission prendra connaissance des données du registre France TAVI.

07.2. DURÉE D'INSCRIPTION PROPOSÉE

3 ans

08 POPULATION CIBLE

Au 1^{er} janvier 2015, selon les données de l'INSEE, le nombre de Français âgés de plus de 75 ans était de 6 055 866.

D'après les recommandations de la SFC sur la prise en charge des valvulopathies, les données épidémiologiques évaluent la prévalence du rétrécissement aortique serré à 3% chez les patients âgés de plus de 75 ans.

D'après les recommandations de la Société Française de Cardiologie¹² sur la prise en charge des valvulopathies, les données épidémiologiques évaluent la prévalence du rétrécissement aortique serré à 3% chez les patients âgés de plus de 75 ans.

D'après les données de la *European Society of Cardiology*⁸, 47,1% des patients ayant une sténose aortique sont symptomatiques (classe III ou IV selon la classification NYHA). Cette même étude montre que 31,8% des patients ayant une valvulopathie sévère symptomatique

sont récusés à la chirurgie de remplacement valvulaire en raison notamment des nombreuses comorbidités associées.

Rapporté à la population française, le nombre de patients âgés de plus de 75 ans ayant une sténose aortique sévère symptomatique s'élève à 85 569 patients, parmi lesquels 27 211 patients seraient récusés à la chirurgie.

La méta-analyse de Osnabrugge *et al.*¹⁴ sur la prévalence de la sténose aortique a permis l'élaboration d'un modèle permettant d'évaluer le nombre de patients potentiellement éligibles au remplacement valvulaire aortique par voie transcutanée.

Le modèle met en évidence que parmi les patients de plus de 75 ans avec sténose aortique sévère symptomatique :

- 28,7% des patients récusés à la chirurgie seraient éligibles au traitement par bioprothèse valvulaire aortique implantée par voie transcutanée, soit rapporté à la population française **7 809 patients**.
- 5,2% des patients opérables seraient à haut risque chirurgical (STS-PROM >10%) parmi lesquels 80% seraient éligibles à un traitement par bioprothèse valvulaire aortique implantée par voie transcutanée, soit rapporté à la population française **2 430 patients**.

Cette estimation est une estimation basse car les indications retenues par la Commission concernent un score STS > 8%.

Les données du PMSI permettent d'apprécier la population rejointe qui est de l'ordre de 5 200 patients en 2014 :

Code	Libellé	Nombre d'actes
DBLF001	Pose d'une bioprothèse de la valve aortique par voie artérielle transcutanée	4725
DBLA004	Pose d'une bioprothèse de la valve aortique par abord de l'apex du cœur par thoracotomie sans CEC	439
	TOTAL	5164

Concernant les interventions chirurgicales, selon les données du PMSI, il y a eu de l'ordre de 10 100 interventions en 2014.

Code	Libellé	Nombre d'actes		
		2012	2013	2014
DBKA001	Remplacement de la valve aortique par homogreffe, par thoracotomie avec CEC	16	24	16
DBKA003	Remplacement de la valve aortique par bioprothèse sans armature, par thoracotomie avec CEC	263	231	173
DBKA006	Remplacement de la valve aortique par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC	9055	8693	8341
DBKA011	Remplacement de la valve aortique par prothèse en position non anatomique, par thoracotomie avec CEC	1173	1398	1536
	TOTAL	10509	10346	10066

Ainsi, la population cible de la bioprothèse SAPIEN 3 dans les indications retenues par la Commission est au minimum de 10 250 patients.