

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

14 juin 2016

Faisant suite à l'examen du 22/03/2016, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 05/04/2016.

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 31/05/2016.

CONCLUSIONS

DIRECT FLOW MEDICAL, Bioprothèse valvulaire aortique implantée par voie artérielle transcutanée

Demandeur : DIRECT FLOW MEDICAL INC (Etats-Unis)

Fabricant : DIRECT FLOW MEDICAL INC (Etats-Unis)

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

Indications retenues :	Patients avec sténose aortique sévère symptomatique contre-indiqués à la chirurgie. L'indication du remplacement valvulaire aortique doit être posée et la contre-indication à la chirurgie évaluée lors d'une réunion multidisciplinaire en prenant en compte les scores de risque opératoire (Euroscore logistique $\geq 20\%$ ou STS $\geq 10\%$) et les comorbidités. Cette réunion doit être assortie de la rédaction d'un compte rendu qui sera annexé au dossier médical du patient. Il est rappelé la nécessité du respect de toutes les contre-indications figurant au marquage CE des dispositifs. Le refus de la chirurgie de remplacement valvulaire aortique ne constitue pas une indication à la technique de remplacement valvulaire aortique par voie transartérielle ou transapicale. Les patients ayant une espérance de vie inférieure à 1 an compte tenu de facteurs extracardiaques (comorbidités) ne sont pas éligibles à la technique (non indication).
Service Attendu (SA) :	Suffisant en raison de : ► l'intérêt thérapeutique des bioprothèses aortiques à implantation transartérielle pour le traitement des pathologies valvulaire aortiques, ► l'intérêt de santé publique compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité des pathologies valvulaires aortiques.
Comparateurs retenus :	Autres bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie transfémorale et inscrites sur la LPPR.
Amélioration du SA :	ASA de niveau V.
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	3 ans.

Données analysées :	Les données retenues sont issues de 4 études cliniques. <u>Etude DISCOVER (112 patients) et registre DISCOVER (analyse intermédiaire sur 250 patients)</u> Ces études observationnelles, prospectives, multicentriques, à simple bras avaient pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité de DIRECT FLOW MEDICAL chez des patients ayant une sténose aortique symptomatique sévère avec une contre-indication à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique. Le critère de jugement principal d'efficacité était le taux de décès toutes causes à 30 jours de suivi. Sont disponibles les données de suivi à 2 ans et 1 an pour l'étude et le registre, respectivement. <u>Etude de Naber (105 patients)</u> Cette étude observationnelle, rétrospective, multicentrique, à simple bras, en vie réelle avait pour objectif de documenter la sécurité et l'efficacité de DIRECT FLOW MEDICAL chez des patients ayant une sténose aortique symptomatique sévère avec un risque chirurgical élevé au remplacement valvulaire aortique après 30 jours de suivi. <u>Etude de Zhang (120 patients)</u> Cette étude rétrospective, monocentrique, comparative avait pour objectif de comparer les données de sécurité de suivi et les performances des valves DIRECT FLOW MEDICAL, COREVALVE et EDWARDS SAPIEN XT après ajustement des patients sur 17 variables. Les critères de jugement étaient l'évaluation d'un critère composite à J30 et le succès du dispositif.
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.

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. Pour la 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.

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 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 artérielle transcutanée 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 définitifs de l'étude SALUS. La Commission prendra connaissance des données du registre France TAVI.
Population cible :	Environ 7 810 patients par an.

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande 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. MODELES ET REFERENCES

Les modèles et références proposés par le demandeur sont les suivants :

Bioprothèses	DHR 5909-23	Valve cardiaque transcathéter 23 mm
	DHR 5909-25	Valve cardiaque transcathéter 25 mm
	DHR 5909-27	Valve cardiaque transcathéter 27 mm
	DHR 5909-29	Valve cardiaque transcathéter 29 mm
Ancillaires	DHR 4912	Système de pose
	DHR 4933	Système de pose DirecTrack
	DHR 4921	Gaine d'introduction
	DHR 4920	Système d'échange
	DHR 4930	Système d'échange
	DHR 4928	Système de pose
	DHR 3910	Polymère
	DHR 4913	Système de retrait
	DHR 3911	Solution d'échange radio-opaque
	DHR 4919-25	Outil de chargement 25 mm
	DHR 4919-27	Outil de chargement 27 mm
	DHR 4925	Système d'extraction
	DHR 4919	Outil de chargement
	DHR 4926	Outil de chargement
	DHR 3913	Solution d'échange radio-opaque
	DHR 3914	Polymère
	DHR 4935	Système d'extraction DirecTrack

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile : la stérilisation de la bioprothèse est réalisée avec une solution de glutaraldéhyde contenant de l'alcool isopropylique. Les ancillaires sont stérilisés à l'oxyde d'éthylène. Le polymère et la solution d'échange radio-opaque sont stérilisés par faisceau d'électrons.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

Le libellé des indications revendiquées est le suivant :

« 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 20% ou STS $\geq$ 10%) et les comorbidités. Cette réunion doit être assortie de la rédaction d'un compte rendu qui sera annexé au dossier médical du patient.

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

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

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

Les comparateurs revendiqués par le demandeur sont les autres valves aortiques, implantables par voie transfémorale et inscrites sur la LPPR.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

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

03 CARACTERISTIQUES DU

03.1. MARQUAGE CE

Dispositif médical implantable (DMI) de classe III. Notification par NSAI, Irlande (n°0050).

03.2. DESCRIPTION

Le système DIRECT FLOW MEDICAL est composé de 4 éléments :

- ▶ une bioprothèse sans armature métallique ;
- ▶ un système de pose de taille 18 Fr ;
- ▶ un système de retrait intégré à la gaine d'introduction ;
- ▶ un système d'échange composé de trois parties : une solution radio-opaque, une seringue d'échange, le polymère à base de résine époxy.

La bioprothèse se compose d'une valve à trois feuillets de tissu péricardique bovin. Cette valve est montée sur une structure souple gonflable en Dacron dotée d'un anneau aortique et d'un anneau ventriculaire destinés à réduire les fuites paravalvulaires. La bioprothèse est montée sur le système de pose de 18 Fr puis implantée par voie transfémorale. Le positionnement de la bioprothèse est réalisé par trois fils indépendants. Les anneaux aortique et ventriculaire sont respectivement remplis par injection de solution d'échange radio-opaque dans les canaux de gonflage pour suivre le déploiement de la prothèse sous fluoroscopie. Le repositionnement de la prothèse et son retrait sont possibles par des actions de remplissage et vidange successifs. Lorsque le positionnement est jugé adéquat, la solution radio-opaque est échangée par une résine époxy qui, en se solidifiant, donnera la force radiaire et la rigidité à la prothèse. Cette bioprothèse est disponible en 4 diamètres : 23 mm, 25 mm, 27 mm et 29 mm.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

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

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

03.4. ACTE ASSOCIE

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

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES

Afin de démontrer l'intérêt du remplacement valvulaire aortique par voie mini-invasive chez des patients ayant un risque chirurgical extrême au remplacement valvulaire aortique conventionnel, le demandeur appuie son argumentaire sur :

- ▶ le rapport du KCE de septembre 2011 qui conclue à une recommandation d'implantation chez des patients ayant une contre-indication anatomique au remplacement valvulaire aortique conventionnel.
- ▶ Le rapport HAS d'octobre 2011 dont les indications proposées au remboursement étaient les patients ayant une contre-indication anatomique ou médicale au remplacement valvulaire aortique (évaluée par une « Heart Team »). Depuis, les indications en France ont été étendues aux patients ayant un haut risque chirurgical et aux patients ayant une bioprothèse aortique dégénéréscente préalablement implantée avec une contre-indication à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique. Le rapport précisait en outre que pour toute nouvelle bioprothèse implantable par voie mini-invasive, devaient être produites des données cliniques d'efficacité et de sécurité la comparant aux valves prises en charge en France.
- ▶ Le registre FRANCE 2, registre national visant à décrire toutes les procédures d'implantation d'une bioprothèse valvulaire aortique par voie transartérielle ou transapicale entre le 12 janvier 2010 (date du premier patient inclus) et le 31 janvier 2012 (date du dernier patient inclus).

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Ont été fournis et analysés les éléments de preuve suivants :

- ▶ l'étude DISCOVER ayant permis l'obtention du marquage CE (étude IP010) ;
- ▶ le registre post-commercialisation DISCOVER (étude RP001) ;
- ▶ l'étude en pratique courante Naber *et al.*¹ ;
- ▶ la comparaison des valves DIRECT FLOW MEDICAL, SAPIEN XT et COREVALVE publiée par Zhang *et al.*²

N'ont pas été retenues :

- ▶ la comparaison indirecte des registres DISCOVER et FRANCE 2 (non publiée). Les comparaisons portent sur les caractéristiques des patients à l'inclusion et les résultats de

¹ Naber CK, Pyxaras SA, Ince H, *et al.* Real-world multicentre experience with the Direct Flow Medical® repositionable and retrievable transcatheter aortic valve implantation system for the treatment of high-risk patients with severe aortic stenosis. *EuroIntervention*. 2016;11(11):e1314-20.

² Zhang Y, Pyxaras SA, Wolf A, *et al.* Propensity-matched comparison between Direct Flow Medical, Medtronic Corevalve, and Edwards Sapien XT prostheses: Device success, thirty-day safety, and mortality. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;85(7):1217-25.

sécurité et d'efficacité à 30 jours. Il ne s'agit pas d'une comparaison indirecte en tant que telle mais d'une simple mise en parallèle de résultats à court-terme sans ajustement sur les caractéristiques des patients, sans analyse de sensibilité et sans méthode statistique probante. Cette comparaison indirecte n'a pas été réalisée selon les méthodes standards³. A ce titre, cette analyse n'est pas recevable et ne permet pas de tirer de conclusions.

- La publication de Latib *et al.*⁴ Cette publication rapporte la faisabilité d'implantation de la valve DIRECT FLOW MEDICAL avec une quantité réduite de produit de contraste chez trois patients. Ces trois patients sont issus du registre DISCOVER. Aucun patient n'a reçu de produit de contraste pendant le positionnement de la valve compte tenu de l'existence d'une insuffisance rénale chronique (n=2) ou d'une réaction de type hyperthyroïdie suite à une administration préalable de produit de contraste (n=1). Des quantités minimales de produit de contraste ont toutefois été utilisées pour confirmer la fermeture de l'accès artériel fémoral (5, 8 et 12 cm³ respectivement). Il s'agit d'une série de cas descriptive ne rapportant que des données procédurales. Aucune donnée de morbi-mortalité à court, moyen ou long terme n'est disponible.

Etude DISCOVER (IP010)

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, non comparative visant à décrire les données de sécurité et d'efficacité de la valve DIRECT FLOW MEDICAL chez des patients ayant un risque extrême à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique conventionnelle. Le risque extrême était objectivé par un Euroscore logistique $\geq 20\%$ ou par une décision collégiale entre un cardiologue et un chirurgien cardiaque. Les patients insuffisants rénaux chroniques avec un taux de créatinine $> 3,0$ mg/dL et/ou une insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse étaient exclus de l'étude.

Cette étude a fait l'objet de deux publications visant à décrire les résultats à J30⁵ et à 1 an⁶, respectivement. Les résultats rapportés sont issus du dernier rapport d'étude clinique en date du 10 novembre 2015.

Dans la première version du protocole, il était prévu d'inclure 100 patients (cohorte A : les trois premiers patients sur chaque site, cohorte B : les patients suivant la cohorte A). Par la suite, un amendement au protocole prévoyait l'inclusion de 15 patients complémentaires pour évaluer les valves de diamètre 23 et 29 mm. Au total, 112 patients ont été inclus (dont 6 avec la valve de 23 mm et 6 avec la valve de 29 mm) et les suivis sont disponibles pour J30, 1 an et 2 ans. Le critère de jugement principal était l'absence de décès toutes causes à J30. Un objectif de performance de 15% de taux de décès était fixé *a priori*. Les critères de jugement secondaires étaient l'évaluation du succès du dispositif (selon la définition du VARC⁷), les complications et les performances de la bioprothèse.

³ Haute Autorité de Santé. Les comparaisons indirectes : Méthodes et validité. Saint-Denis La Plaine, 2009.

⁴ Latib A, Maisano F, Colombo A, et al. Transcatheter aortic valve implantation of the direct flow medical aortic valve with minimal or no contrast. *Cardiovasc Revasc Med*. 2014;15(4):252-7.

⁵ Schofer J, Colombo A, Klugmann S, et al. Prospective multicenter evaluation of the direct flow medical transcatheter aortic valve. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(8):763-8.

⁶ Lefèvre T, Colombo A, Tchétché D, et al. Prospective Multicenter Evaluation of the Direct Flow Medical Transcatheter Aortic Valve System: 12-Month Outcomes of the Evaluation of the Direct Flow Medical Percutaneous Aortic Valve 18F System for the Treatment of Patients With Severe Aortic Stenosis (DISCOVER) Study. *J Am Coll Cardiol* 2016;9(1):68-75.

⁷ Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, Blackstone EH, Cutlip DE, Kappetein AP, et al. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *Eur Heart J* 2011;32(2):205-17.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont reprises dans le tableau suivant :

	n	DIRECT FLOW MEDICAL
Age	100	83,1 ans $\pm$ 5,9
Genre masculin	100	50 (50%)
Coronaropathie	98	57 (58,2%)
Maladie cérébrovasculaire	100	0
Maladie vasculaire périphérique	98	23 (23,5%)
Insuffisance rénale chronique	100	26 (26%)
Fibrillation atriale	100	30 (30%)
Classification NYHA II	100	38 (38%)
Classification NYHA III ou IV	100	58 (58%)
FEVG	68	56,7% $\pm$ 8,9
Euroscore logistique	99	22,5% $\pm$ 11,3
Score STS	90	9,7 $\pm$ 8,7

En termes de données procédurales, 15 retraits ont été réalisés avec succès (13 patients ont bénéficié d'un retrait et 2 patients ont eu 2 retraits). Les repositionnements de valve ne sont pas renseignés. La quantité moyenne de produit de contraste utilisée n'est pas rapportée. Le taux de succès du dispositif⁸ était de 91%.

Le critère de jugement principal est décrit pour les 100 patients des cohortes A et B. L'absence de mortalité toutes causes à J30 est de 99% (IC_{95%} [94,6% - 99,8%]).

Les données de survie jusqu'à 2 ans sont reprises dans le tableau suivant :

	J30	1 an	2 ans
Estimation de Kaplan-Meier	99%	89,6%	81%
Nombre de sujets à risque	98	85	58

Les résultats liés au critère composite de sécurité à J30 tel que défini dans le VARC-2^{9,10} est repris ci-dessous :

	n=100
Critère composite de sécurité à J30	9%
<i>Mortalité toutes causes</i>	1%
<i>AVC majeurs</i>	5%
<i>Saignements engageant le pronostic vital ou invalidants</i>	3%
<i>Insuffisance rénale aiguë de stade 3</i>	1%
<i>Infarctus du myocarde péri-procédural</i>	1%
<i>Complications vasculaires majeures</i>	1%
<i>Réintervention pour dysfonction de la bioprothèse</i>	1%

⁸ Critère composite associant : le succès de l'accès vasculaire, de la pose, du déploiement et du retrait du système d'insertion, le positionnement correct de la valve, l'implantation d'une seule valve, l'atteinte des performances attendues (gradient transvalvulaire moyen < 20 mmHg ou vélocité du pic < 3m/s, sans fuite valvulaire d'intensité moyenne à importante).

⁹ Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). Eur J Cardiothorac Surg.2012;42(5):S45-60.

¹⁰ Le VARC-2 définit le critère composite de sécurité à J30 de la façon suivante : mortalité toutes causes, AVC (invalidants ou non), saignements engageant le pronostic vital, insuffisance rénale aiguë de stade 2 ou 3 (incluant les techniques de suppléance rénale), obstruction coronaire nécessitant une intervention, complications vasculaires majeures, dysfonction valvulaire nécessitant une réintervention (valvuloplastie par ballonnet, remplacement valvulaire chirurgical, TAVI).

Les autres complications observées pendant le suivi sont décrites en suivant :

	J0-J30 n=100	J31-6M n=96	6M-12M n=92	12M-24M n=85
Mortalité cardiovasculaire	1 (1%)	3 (3,1%)	3 (3,3%)	4 (4,7%)
Infarctus du myocarde (péri-procédural ou spontané)	1 (1%)	0	1 (1,1%)	0
Saignements (engageant le pronostic vital, invalidant ou majeur)	15 (15%)	2 (2,1%)	2 (2,2%)	3 (3,5%)
Insuffisance rénale aiguë de stades 2 et 3	2 (2%)	2 (2,1%)	0	0

Le taux d'implantation de stimulateur cardiaque n'est pas décrit dans le rapport d'étude.

Les performances de la valve DIRECT FLOW MEDICAL sont reprises ci-dessous :

	J30	M12	M24
Fuites paravalvulaires			
Aucune / légère	77/83 (93%)	58/66 (88%)	48/52 (92%)
Modérée	6/83 (7%)	8/66 (12%)	4/52 (8%)
Moyenne	0	0	0
Importante	0	0	0
Classification NYHA III ou IV	-	4% (n ?)	8% (n ?)

Il s'agit d'une étude à simple bras destinée à comparer les résultats de mortalité à J30 de la valve DIRECT FLOW MEDICAL à un objectif de performance de 15%. Cet objectif de performance est arbitraire sans choix d'un taux de référence cliniquement argumenté et ni de perte d'efficacité consentie. Aucun calcul du nombre de sujets nécessaires n'a été réalisé a priori et la comparaison statistique à cet objectif de performance n'a pas été réalisée.

Un amendement au protocole a permis l'inclusion de 12 patients supplémentaires. Les résultats de ces patients sont de nature descriptive et n'ont pas été poolés aux résultats des 100 premiers patients.

Les résultats liés aux fuites paravalvulaires sont grévés de nombreuses données manquantes.

L'étude rapporte un critère composite de succès du dispositif et de sécurité à J30 ne répondant pas à la définition du VARC-2⁹.

Les données de performance du dispositif n'ont pas été évaluées sur l'intégralité de la population incluse.

Registre DISCOVER (RP001)

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, non comparative, en pratique courante visant à décrire les données de sécurité et d'efficacité de la valve DIRECT FLOW MEDICAL chez des patients ayant un risque extrême à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique conventionnelle. Le risque extrême était objectivé par un Euroscore logistique $\geq 20\%$ ou par une décision collégiale entre un cardiologue et un chirurgien cardiaque.

Il s'agit d'une étude permettant l'inclusion d'une cohorte initiale de 300 patients sur 30 centres puis d'une extension de cohorte pour inclure jusqu'à 700 patients dans 75 centres maximum. Le calcul du nombre de sujets nécessaires (n=300) a été réalisé *a priori* en partant d'une hypothèse sur le critère de jugement principal : taux de survie globale à J30 de 97% (objectif de performance) avec une perte d'efficacité consentie de 2% et un calcul d'intervalle de confiance à 95%. Les critères de jugement secondaires étaient l'évaluation du succès du dispositif (selon la définition du VARC⁷), les complications et les performances de la bioprothèse.

Les résultats sont disponibles pour les 250 premiers patients jusqu'à 1 an de suivi.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont reprises dans le tableau suivant :

	n	DIRECT FLOW MEDICAL
Age	250	82,5 ans $\pm$ 5,4
Genre masculin	250	61% (153)
Coronaropathie	250	66% (165)
Insuffisance rénale chronique	250	34% (84)
Fibrillation atriale	250	39% (97)
Classification NYHA I ou II	235	26% (62)
Classification NYHA III ou IV	235	74% (173)
FEVG	231	53,6% $\pm$ 12,7
Euroscore logistique	248	18,3% $\pm$ 13,6
Score STS	131	8,2 $\pm$ 8,4

En termes de données procédurales, 11 patients n'ont pas reçu la valve DIRECT FLOW MEDICAL. Parmi ces 11 patients, 7 ont bénéficié de l'implantation d'un TAVI concurrent, 3 n'ont reçu aucun dispositif et 1 patient a été converti vers la chirurgie de remplacement valvulaire conventionnelle. Les tentatives de retrait et de repositionnement ne sont pas décrites. La quantité moyenne de produit de contraste utilisée est de 137,8 mL $\pm$ 79,5.

Les sous-critères, définis selon le VARC⁷, composant le critère « succès du dispositif » sont répertoriés ci-dessous

Absence de mortalité procédurale	248/250 (99,2%)
Positionnement anatomique correct d'une seule bioprothèse	239/250 (95,6%)
Absence de fuite paravalvulaire moyenne à importante	231/235 (98,3%)
Gradient valvulaire transaortique moyen < 20 mmHg ou vélocité du pic < 3 m/s	210/229 (91,7%)

L'absence de mortalité toutes causes à J30 est de 98% (IC_{95%} [95,4% - 99,84%]).

Les données de survie jusqu'à 2 ans sont reprises dans le tableau suivant :

	J30	6M	12M
Estimation de Kaplan-Meier	98%	90,9%	83,8%
Nombre de sujets à risque	250	217	199

Les complications observées pendant le suivi sont décrites en suivant :

	J0 - J30 n=250	J31 - 1 an n=234
Mortalité toutes causes	2% (5)	14,5% (34)
Accident vasculaire cérébral	2% (5)	3,8% (9)
Saignement engageant le pronostic vital	0,8% (2)	1,3% (3)
Insuffisance rénale aiguë de stade 2 ou 3	2% (5)	3% (7)
Infarctus du myocarde périprocédural ou spontané > 72h	0,4% (1)	0,9% (2)
Complications vasculaires majeures	4% (10)	0
Réintervention pour dysfonction valvulaire	0,4%(1)	0
Thrombose de la valve	0	0,9% (2)
Migration de la valve	0	0,4% (1)
Implantation de pacemaker	12% (30)	1,7% (4)

Les performances de la valve DIRECT FLOW MEDICAL ne sont pas rapportées compte tenu du nombre important de données manquantes (selon les critères, au moins 30% à J30 et au moins 40% à 1 an – plus spécifiquement, pour les fuites paravalvulaires 66 patients renseignés à J30 et 19 patients à 1 an).

Au total, il s'agit d'une étude observationnelle dont les patients sont en cours d'inclusion. La Commission dispose de résultats intermédiaires et avec l'impossibilité de conclure sur le critère de jugement principal dans la mesure où l'inclusion de 300 patients est requise. Les performances de la valve ne sont pas interprétables compte tenu de l'existence d'un trop grand nombre de données manquantes. Il s'agit d'une étude de pratique courante, en cours de réalisation montrant la faisabilité d'implantation de la valve DIRECT FLOW MEDICAL.

Etude de Naber et al.¹

Il s'agit d'une étude observationnelle en vie réelle, rétrospective, multicentrique (6 centres européens), à simple bras, non financée par l'industrie. L'objectif était de documenter la sécurité et l'efficacité à court-terme (J30) de la valve DIRECT FLOW MEDICAL et de sa procédure d'implantation standardisée. Cette étude était menée chez 105 patients à haut risque chirurgical évalués par un cardiologue et un chirurgien cardiaque. Les patients insuffisants rénaux chroniques n'étaient pas exclus. A la date de réalisation de l'étude, les seuls diamètres de valve disponibles étaient 25 et 27 mm.

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

	DIRECT FLOW MEDICAL n=105
Age	81 ans $\pm$ 5
Genre masculin	51% (54)
Maladie vasculaire périphérique	23% (24)
Insuffisance rénale chronique	32% (34)
Pacemaker préalablement implanté	16% (17)
Classification NYHA III ou IV	71% (75)
FEVG	51% $\pm$ 13
Euroscore logistique	24,7 $\pm$ 14,7

En termes de données procédurales sont reprises ci-dessous :

	n=105
Succès du dispositif	98,1% (103)
<i>Accès vasculaire, largage, déploiement de la valve et retrait du dispositif d'insertion réalisés avec succès</i>	99% (104)
<i>Positionnement anatomique correct</i>	99% (104)
<i>Performance de la valve (VARC-2⁹)</i>	98,1% (103)
<i>Implantation d'une seule valve</i>	99% (104)

Aucun mismatch patient-prothèse n'a été observé. Quatre retraits ont été réalisés avec succès chez 5 patients (4,8%) et 4 repositionnements ont été effectués. Le volume de produit de contraste utilisé pendant la procédure n'est pas renseigné.

Les résultats de l'étude sont répertoriés en suivant :

	DIRECT FLOW MEDICAL n=105
Mortalité toutes causes	1,9% (2)
AVC majeurs	1,9% (2)
Saignements engageant le pronostic vital ou invalidant	7,6% (8)
Insuffisance rénale aiguë de stade 3	2,9% (3)
Infarctus du myocarde périprocédural	0
Complications vasculaires majeures	3,8% (4)
Réintervention pour dysfonction valvulaire	0
Tamponnade	1% (1)

Il s'agit d'une étude indépendante.

Compte tenu du chevauchement partiel des périodes d'inclusion de cette étude et du registre post-market DISCOVER, il n'est pas exclu que des patients aient été inclus dans les deux études.

La notion de haut risque chirurgical n'est pas définie a priori.

La notion de succès du dispositif ne revêt pas la définition du VARC-2⁹ dans la mesure où la mortalité péri-procédurale n'est pas prise en compte. Les performances du dispositif ne sont pas décrites.

Il est noté l'absence de Corelab indépendant et de comité d'adjudication des événements indésirables.

Au total, il s'agit d'une étude rétrospective avec des résultats à court-terme ayant une valeur exploratoire.

Etude de Zhang et al.²

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, comparative s'appuyant sur la méthode d'ajustement par scores de propension. L'objectif était de comparer les performances à 30 jours de suivi des valves DIRECT FLOW MEDICAL, SAPIEN XT et COREVALVE sur des patients implantés de façon consécutive. Au total, 120 patients ont été appariés (40 patients par groupe) sur 17 variables¹¹ sur la période 2011-2014.

Les critères de jugement de l'étude répondaient aux définitions mises en place par le VARC-2⁹ :

- ▶ critère composite de sécurité à 30 jours (associant la mortalité toutes causes, les accidents vasculaires cérébraux, les saignements engageant le pronostic vital, l'insuffisance rénale de stade 2 ou 3, l'obstruction coronaire nécessitant une intervention, les complications vasculaires majeures et les dysfonctions valvulaires nécessitant une réintervention) ;
- ▶ succès du dispositif (critère composite associant l'absence de mortalité procédurale, le positionnement anatomique correct d'une seule valve et la performance de la valve¹²).

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

	DIRECT FLOW MEDICAL (n=40)	COREVALVE (n=40)	SAPIEN XT (n=40)
Age	81,7 ans ± 6,5	81,3 ans ± 6,3	82,1 ans ± 5,6
Genre féminin	19 (47,5%)	20 (50%)	21 (52,5%)
Coronaropathie	29 (72,5%)	25 (62,5%)	25 (62,5%)
Maladie cérébrovasculaire	10 (25%)	7 (17,5%)	6 (15%)
Maladie vasculaire périphérique	12 (30%)	9 (22,5%)	7 (17,5%)
Fibrillation atriale	15 (37,5%)	17 (42,5%)	13 (32,5%)
Classification NYHA	3,2 ± 0,4	3,1 ± 0,4	3,1 ± 0,4
FEVG	51,7% ± 12,1	48,8% ± 13,1	50,9% ± 13,1
Euroscore logistique	23,1% ± 10,9	22,8% ± 9,5	22,1% ± 10,7

¹¹ Age, genre, indice de masse corporelle, Classification NYHA, Euroscore logistique, coronaropathie, hypertension, BPCO, diabète de type 2, maladie vasculaire périphérique, maladie cérébrovasculaire, fraction d'éjection ventriculaire, gradient transaortique à l'état basal, diamètre moyen de l'anneau aortique, taux de filtration glomérulaire à l'état basal, calcifications de l'anneau aortique, de la racine aortique et des voies d'éjection du ventricule gauche.

¹² Critère composite associant l'absence de mismatch patient-prothèse, un gradient transvalvulaire aortique moyen ≤ 20 mmHg ou un pic de vélocité maximal de 3 m/sec et l'absence de fuite paravalvulaire d'intensité moyenne à importante.

Les données procédurales sont résumées dans le tableau suivant :

	DIRECT FLOW MEDICAL (n=40)	COREVALVE (n=40)	SAPIEN XT (n=40)
Volume de produit de contraste	150,9 mL ± 50,6	195,4 mL ± 61,3	192 ± 52,3
Régurgitation aortique ≥ grade 2 à la fin de la procédure	0	2 (5%)	3 (7,5%)
Utilisation de système de protection cérébrale	12 (30%)	4 (10%)	7 (17,5%)
Fermeture de l'accès artériel par PROSTAR	7 (17,5%)	40 (100%)	15 (37,5%)
Fermeture de l'accès artériel par PROGLIDE	33 (82,5%)	0	25 (62,5%)
Succès du dispositif	40 (100%)	37 (92,5%)	37 (92,5%)

Les résultats liés aux critères de jugement sont décrits en suivant :

	DIRECT FLOW MEDICAL (n=40)	COREVALVE (n=40)	SAPIEN XT (n=40)
Critère de sécurité à J30	38 (95%)	27 (67,5%)	33 (82,5%)
<i>Mortalité toutes causes</i>	0	3 (7,5%)	3 (7,5%)
<i>Infarctus du myocarde</i>	0	0	0
<i>Accident vasculaire cérébral</i>	2 (5%)	0	1 (2,5%)
<i>Implantation de pacemaker</i>	4 (10%)	15 (37,5%)	2 (5%)
<i>Saignement mineur</i>	5 (12,5%)	6 (15%)	7 (17,5%)
<i>Saignement majeur</i>	0	7 (17,5%)	4 (10%)
<i>Complications vasculaires mineures</i>	5 (12,5%)	8 (20%)	10 (25%)
<i>Complications vasculaires majeures</i>	0	6 (15%)	4 (10%)
<i>Transfusion</i>	9 (22,5%)	8 (20%)	9 (22,5%)
<i>Obstruction coronaire</i>	0	1 (2,5%)	0
<i>Insuffisance rénale aiguë</i>			
<i>Stade 1</i>	0	4 (10%)	0
<i>Stade 2</i>	0	0	1 (2,5%)
<i>Stade 3</i>	0	3 (7,5%)	1 (2,5%)

Il s'agit d'une comparaison de faible puissance portant sur des effectifs réduits avec un suivi à court terme.

Il s'agit d'une comparaison rétrospective représentative que d'un seul centre. Cette étude post hoc ne dispose pas de protocole et aucun calcul du nombre de sujets nécessaires n'a été réalisé. Les patients ne sont pas contemporains dans la mesure où la valve DIRECT FLOW MEDICAL a obtenu le marquage CE en 2013.

D'autre part, il est noté que les définitions choisies pour l'étude sont issues du VARC-2⁹, publié en 2012, alors que les premiers patients de cette étude ont été inclus en 2011. Cela induit un biais de mesure.

Il n'est pas exclu que les résultats soient également influencés par l'évolution des techniques depuis 2011 (techniques d'anesthésie, utilisation d'un dispositif de protection cérébrale, changement du dispositif de fermeture de l'accès artériel...). De même, il n'est pas précisé si tous les patients ont bénéficié de la même voie d'abord et les générations de valves COREVALVE ne sont pas décrites.

L'appariement a été réalisé sur 17 critères, cependant, la comparabilité des groupes n'est pas garantie pour les variables non prises en compte dans l'appariement.

Les performances des valves et notamment les fuites résiduelles à J30 ne sont pas disponibles et pour la valve DIRECT FLOW MEDICAL, les repositionnements et recaptures ne sont pas décrits.

Au total, cette étude de nature descriptive et exploratoire permet de générer des hypothèses mais pas de comparer les performances d'un dispositif par rapport à un autre.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur rapportent 110 rapports de matériovigilance sur 2 036 bioprothèses commercialisées sur la période allant de janvier 2013 (date de début de commercialisation) à fin septembre 2015, soit une incidence de 5,4%. Le détail des 110 signalements est repris dans le tableau suivant :

Mortalité à moins de 30 jours	25
Complications vasculaires majeures	23
Accident vasculaire cérébral	19
Mortalité à plus de 30 jours	10
Dysfonctionnement du dispositif	7
Gradient élevé	6
Utilisation hors marquage CE	6
Régurgitation aortique	3
Autres	11

Au total, 4 études spécifiques sont disponibles. Deux sont en cours de réalisation et les résultats disponibles sont parcellaires. En termes de complications, il est à noter qu'aucune fuite du polymère n'a été retrouvée. Considérant la possibilité de repositionner et de recapturer la bioprothèse, la possibilité d'implanter cette valve avec une quantité minime de produit de contraste et la diminution des fuites résiduelles de grade moyen à important par rapport aux valves de première génération, la Commission considère que les éléments de preuve fournis permettent de garantir un niveau d'efficacité et de sécurité suffisant pour les patients avec une sténose aortique sévère symptomatique et ayant une contre-indication à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique conventionnelle. Par ailleurs, la Commission constate qu'une étude contrôlée randomisée est en cours de réalisation (Etude SALUS, identifiant ClinicalTrials [NCT02163850](#)). Cette étude vise à comparer la valve DIRECT FLOW MEDICAL à la valve COREVALVE chez 1 262 patients ayant une sténose aortique sévère symptomatique avec une contre-indication à la chirurgie de remplacement valvulaire ou avec un haut risque chirurgical. Le critère de jugement principal est un critère composite associant le taux de décès, le taux d'accident vasculaire cérébral invalidant et le taux de fuites paravalvulaires de grade moyen à important à 1 an de suivi. Le critère de jugement secondaire est l'observation du taux de fuites paravalvulaires de grade moyen à important à J30.

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^{13,14,15}. Les bioprothèses valvulaires sont bien tolérées et ne favorisent pas

¹³ 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:S1-44.

¹⁴ 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:S1-66.

la formation de thrombus mais leur longévité est inférieure à celle des prothèses mécaniques¹⁵. Les bioprothèses sont implantées préférentiellement chez les sujets de plus de 65 ans et ceux chez qui un traitement anticoagulant est contre-indiqué^{13,14,15}.

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

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

Au vu des données, la Commission estime que l'implantation par voie transfémorale de la valve DIRECT FLOW MEDICAL, 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'INTERET DU PRODUIT

Compte tenu des données de la littérature, la Commission estime que la valve DIRECT FLOW MEDICAL a un intérêt dans la prise en charge des sténoses aortiques sévères symptomatiques chez les patients ayant une contre-indication à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique.

La Commission rappelle que pour toute demande d'extension d'indication 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 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 an¹⁶.

¹⁵ 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:e1-132.

¹⁶ 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.

L'absence de traitement adapté des sténoses aortiques engage le pronostic vital des patients ayant une contre-indication ou un haut risque chirurgical 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 associées¹⁷.

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 ans¹⁸.

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 ans¹⁹.

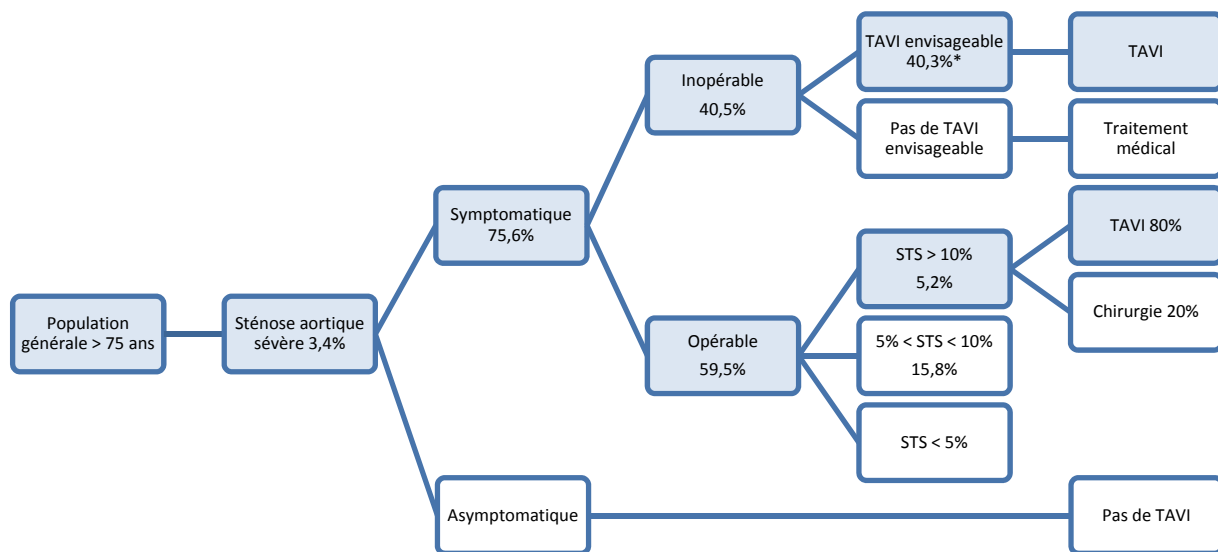
Une étude récente sur la prévalence de la sténose aortique a permis l'élaboration d'un modèle permettant d'évaluer le nombre de patients potentiellement éligibles au remplacement valvulaire aortique par voie transcutanée²⁰. Cette étude s'est basée sur une revue systématique de la littérature associée à la réalisation d'une méta-analyse. Au total, le modèle proposé est résumé dans le schéma suivant :

¹⁷ 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;98:5-61.

¹⁸ Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. Lancet 2006;368:1005-11.

¹⁹ Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. Lancet 2006;368:1005-11.

²⁰ 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;62:1002-12.



*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.

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 an²¹. 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 transartérielle²².

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 suivi²³. 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 moyennes à

²¹ 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.

²² 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.

²³ 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.

importantes sont associées à une mortalité augmentée dans ce même groupe²⁴. La seconde étude disponible met en évidence la supériorité de la technique transcutanée par rapport à la chirurgie conventionnelle sur le même critère. En outre, chaque alternative présente ses risques et ses complications.

Les bioprothèses chirurgicales sont implantées préférentiellement chez les sujets de plus de 65 ans et ceux chez qui un traitement anticoagulant est contre-indiqué¹⁶. Par conséquent, les patients concernés par l'implantation d'une bioprothèse valvulaire aortique par voie transartérielle au sein d'une première bioprothèse chirurgicale dégénérée ont des antécédents de chirurgie cardiaque et peuvent être âgés. En fonction de l'évaluation de leurs comorbidités associées, ces patients peuvent être récusés à une seconde chirurgie de remplacement valvulaire aortique les laissant sans alternative thérapeutique, hormis le traitement médical bien conduit.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, la valve aortique implantée par voie transfémorale DIRECT FLOW MEDICAL a un intérêt de santé publique dans les indications retenues.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est suffisant pour l'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 :

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

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

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

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

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

²⁴ 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

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.

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. Pour la 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.

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 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 artérielle transcutanée 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. COMPARETEURS RETENUS

Au regard des résultats spécifiques au dispositif DIRECT FLOW MEDICAL et des résultats de la littérature sur les autres bioprothèses de dernière génération implantées par voie transfémorale, les comparateurs retenus sont les autres bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie transfémorale inscrites sur la LPPR.

06.2. NIVEAU D'ASA

Au vu des données d'efficacité et de sécurité disponibles pour la valve DIRECT FLOW MEDICAL, la Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) par rapport aux autres bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie transfémorale inscrites sur la LPPR.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Le renouvellement d'inscription sera conditionné à la transmission des résultats définitifs de l'étude SALUS. La Commission prendra connaissance des données du registre France TAVI.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

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 Société Française de Cardiologie^{Erreur ! Signet non défini.} 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*¹³, 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.*^{Erreur ! Signet non défini.} 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**.

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	4 725
DBLA004	Pose d'une bioprothèse de la valve aortique par abord de l'apex du cœur par thoracotomie sans CEC	439
	TOTAL	5 164

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	9 055	8 693	8 341
DBKA011	Remplacement de la valve aortique par prothèse en position non anatomique, par thoracotomie avec CEC	1 173	1 398	1 536
TOTAL		10 509	10 346	10 066

Ainsi, la population cible de la bioprothèse DIRECT FLOW MEDICAL dans les indications retenues par la Commission est au minimum de 7 810 patients.