

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

8 novembre 2016

*Faisant suite à l'examen du 08/11/2016, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 08/11/2016.*

**CONCLUSIONS****LOTUS EDGE, Bioprothèse valvulaire aortique implantée par voie artérielle transcutanée**

Demandeur : Boston Scientific SAS (France)

Fabricant : Boston Scientific Corp (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.

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

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

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

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

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Service Attendu (SA) : | <b>Suffisant</b> en raison de : <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>l'intérêt thérapeutique</b> des bioprothèses aortiques à implantation transartérielle pour le traitement des pathologies valvulaire aortiques,</li> <li>▶ <b>l'intérêt de santé publique</b> compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité des pathologies valvulaires aortiques.</li> </ul> |
| Comparateur retenu :   | LOTUS, Bioprothèse valvulaire aortique implantée par voie artérielle transcutanée de précédente génération.                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Amélioration du SA :   | <b>ASA de niveau V.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Type d'inscription :   | Nom de marque                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Durée d'inscription :  | 3 ans.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Données analysées : | <p>La bioprothèse LOTUS EDGE est une évolution technologique du dispositif LOTUS. Aucune donnée clinique spécifique n'est disponible</p> <p>Les données cliniques retenues sont spécifiques à la bioprothèse de précédente génération, LOTUS, et sont issues de trois études issues du programme de recherche clinique mené par Boston Scientific :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ REPRISE II, étude observationnelle, prospective, multicentrique. Les résultats à 12 mois de suivi étaient fournis pour l'intégralité de la cohorte de 250 patients.</li> <li>▶ REPRISE III, étude prospective, contrôlée, randomisée vs COREVALVE. [REDACTED]</li> <li>▶ RESPOND, étude observationnelle, prospective, multicentrique. Les résultats fournis étaient issus d'une analyse intermédiaire prévue au protocole et portait sur 500 patients à 30 jours de suivi.</li> </ul> |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Éléments conditionnant le SA :               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Spécifications techniques :                  | Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Modalités de prescription et d'utilisation : | <p><b>Environnement technique :</b></p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> |

**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 ;

|                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 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 ;</li> <li>▶ Avoir une formation pratique par compagnonnage à la technique effectuée.</li> </ul> <p><b>Volume d'activité :</b><br/>Au minimum, réalisation de 2 actes d'implantation de bioprothèses valvulaires aortiques par voie artérielle transcutanée ou par voie transapicale par mois.</p> <p><b>Modalités de suivi du patient :</b><br/>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.</p> |
| Conditions du renouvellement : | Le renouvellement d'inscription sera conditionné à la transmission des résultats définitifs de l'étude REPRISE III. La Commission prendra connaissance des données du registre France TAVI. Cette demande est analogue à celle formulée pour le dispositif de précédente génération, LOTUS.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Population cible :             | Environ 10 250 patients par an.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

Avis 1 définitif

### 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. MODÈLES ET RÉFÉRENCES

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

- ▶ système de valve LOTUS EDGE, diamètre 23 mm, référence H749LVS230,
- ▶ système de valve LOTUS EDGE, diamètre 25 mm, référence H749LVS250,
- ▶ système de valve LOTUS EDGE, diamètre 27 mm, référence H749LVS270.

#### 01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire : le système de valve est conditionné dans un blister thermoformé, lui-même inséré dans une pochette en Tyvek non enduit et en nylon transparent. La pochette est thermoscellée et insérée dans une boîte avec la notice d'utilisation.

Sterile : la stérilisation de la bioprothèse est réalisée avec une solution de glutaraldéhyde. Les ancillaires sont stérilisés par processus de rayonnement.

#### 01.3. INDICATIONS REVENDIQUÉES

Les indications revendiquées par le demandeur sont :

- ▶ 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.
- ▶ Patients avec sténose aortique sévère symptomatique à haut risque chirurgical caractérisé par un score STS compris entre 8 et 10% et un risque de mortalité ou morbidité irréversible opératoire (jusqu'à 30 jours post-opératoires)  $> 15\%$ . L'indication du remplacement valvulaire aortique doit être évaluée lors d'une réunion multidisciplinaire en prenant en compte les comorbidités et les scores dédiées. 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. COMPARATEUR REVENDIQUÉ**

Le comparateur revendiqué par le demandeur est la bioprothèse valvulaire aortique implantée par voie artérielle transcutanée de précédente génération, LOTUS.

## **02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT**

---

Il s'agit d'une première demande d'inscription.

La valve LOTUS de précédente génération a été évaluée par la Commission le 14 juin 2016. Le service attendu était suffisant. L'arrêté relatif à sa prise en charge par l'Assurance Maladie n'a pas été publié à ce jour.

## **03 CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

---

### **03.1. MARQUAGE CE**

Dispositif médical implantable (DMI) de classe III. Notification par DEKRA Certification B.V., Pays Bas (n°0344).

### **03.2. DESCRIPTION**

La bioprothèse LOTUS EDGE se compose d'un stent radio-opaque auto expansible en Nitinol et d'une valve à 3 feuillets en péricarde bovin. La bioprothèse est dotée d'un joint nommé Adaptive Seal destiné à réduire les fuites paravalvulaires. Elle est montée sur un cathéter d'insertion en vue d'être implantée par voie rétrograde transfémorale sans retrait de la valve native par auto expansion. Le déploiement de la valve LOTUS EDGE est contrôlé avec une possibilité de retrait ou de repositionnement. Cette bioprothèse est disponible en 3 diamètres : 23 mm, 25 mm et 27 mm.

LOTUS EDGE est une évolution technologique du système de valve LOTUS. Les deux dispositifs diffèrent par les éléments suivants :

- ▶ 1 marqueur radio-opaque en tantale a été ajouté sur chaque élément de verrouillage de la bioprothèse (3 marqueurs au total) dans l'objectif d'une meilleure visualisation lors du positionnement ;
- ▶ la modification des positions des canaux des systèmes de mise en place permettant la réduction du profil du système et l'augmentation de la flexibilité (14F pour LOTUS EDGE vs 20 et 22F pour les systèmes de précédente génération) ;
- ▶ la préformation en J du système de mise en place a été supprimée dans un objectif d'amélioration de sa flexibilité.

### **03.3. FONCTIONS ASSURÉES**

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 ASSOCIÉ

L'acte concernant la pose de la bioprothèse valvulaire aortique LOTUS EDGE 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. 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. DONNÉES NON SPÉCIFIQUES

Les principales données retenues par la HAS pour l'admission au remboursement des valves des gammes EDWARDS SAPIEN et COREVALVE sont versées à la demande :

- ▶ L'étude PARTNER B visant à décrire le bénéfice clinique de l'implantation de la valve EDWARDS SAPIEN de première génération chez des patients contre-indiqués à la chirurgie par rapport au traitement médical optimal.
- ▶ Les études PARTNER A et COREVALVE HR visant à décrire le bénéfice clinique de l'implantation des valves EDWARDS SAPIEN et COREVALVE de première génération chez des patients à haut risque chirurgical par rapport à la chirurgie de remplacement valvulaire conventionnelle.
- ▶ 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).

Par ailleurs, la valve LOTUS EDGE est une évolution technologique de la valve LOTUS évaluée par la Commission le 14 juin 2016 [avis]. Les données retenues alors sont versées à la demande. Les données étaient issues de trois études issues du programme de recherche clinique mené par Boston Scientific :

- ▶ REPRISE II (250 patients) : étude observationnelle, prospective, multicentrique ayant pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité de LOTUS chez des patients ayant une sténose aortique symptomatique sévère avec une contre-indication à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique. Le critère principal d'efficacité était la comparaison du gradient de pression transvalvulaire moyen à J30 à un objectif de performance de 18 mmHg sur 120 patients. Le critère de jugement principal de sécurité était la comparaison du taux de mortalité à J30 à un objectif de performance de 16% sur 250 patients. Le suivi des patients à 12 mois était fourni.
- ▶ REPRISE III ( ) : étude prospective, contrôlée, randomisée (2:1) visant à comparer les dispositifs LOTUS et COREVALVE (plusieurs générations) chez des patients symptomatiques à haut risque chirurgical ou à risque chirurgical extrême pour le remplacement conventionnel de la valve aortique sténosée. L'analyse fournie est une analyse sur .

- RESPOND (analyse intermédiaire 500 patients) : étude observationnelle, prospective, multicentrique (60 centres) visant à inclure consécutivement les 1000 premiers patients bénéficiant de la valve LOTUS en pratique courante. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir une sténose aortique symptomatique et être considérés à haut risque chirurgical. Le critère de jugement principal de sécurité était la comparaison du taux de mortalité à J30 à un objectif de performance de 14% et le critère de jugement secondaire était l'évaluation du taux de fuite paravalvulaire de stade moyen à important. Les résultats fournis sont issus d'une analyse intermédiaire prévue au protocole sur les 500 premiers patients inclus. Les résultats sont disponibles à 30 jours de suivi.

Au regard de ces éléments de preuve, la Commission avait octroyé un service attendu suffisant et une absence d'amélioration du service attendu par rapport aux autres bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie transfémorale inscrites sur la LPPR. La Commission avait également assorti son avis d'une demande de résultats d'études en cours de réalisation : les résultats de l'étude REPRISE III et les résultats du registre France TAVI.

#### 04.1.1.2. DONNÉES SPÉCIFIQUES

Aucune donnée spécifique au système LOTUS EDGE n'est disponible.

#### 04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

Les données issues de la matériovigilance transmises par le demandeur sont spécifiques à la valve LOTUS de précédente génération. Au niveau européen, ces données rapportent [REDACTED] commercialisées sur la période allant de novembre 2013 (date du début de commercialisation) à fin décembre 2015, soit [REDACTED]. Le détail des [REDACTED] signalements est repris dans le tableau suivant :

|                                           |            |
|-------------------------------------------|------------|
| Arythmie                                  | [REDACTED] |
| Décès                                     | [REDACTED] |
| Cathéter plié                             | [REDACTED] |
| AVC                                       | [REDACTED] |
| Difficulté de rengainage du cathéter      | [REDACTED] |
| Arrêt cardiaque                           | [REDACTED] |
| Elévation du gradient aortique            | [REDACTED] |
| Epanchement péricardique                  | [REDACTED] |
| Déverrouillage involontaire de la valve   | [REDACTED] |
| Thrombose de la valve                     | [REDACTED] |
| Complications patients                    | [REDACTED] |
| Dissection de vaisseau                    | [REDACTED] |
| Fuite au niveau de la valve               | [REDACTED] |
| Migration de la valve                     | [REDACTED] |
| La valve ne se détache pas                | [REDACTED] |
| Difficulté d'avancement du cathéter       | [REDACTED] |
| Insuffisance valvulaire                   | [REDACTED] |
| Post vrillage du cathéter                 | [REDACTED] |
| Broche du mandrin de largage cassée       | [REDACTED] |
| Tamponnade cardiaque                      | [REDACTED] |
| Inflammation                              | [REDACTED] |
| Détachement / séparation du cathéter      | [REDACTED] |
| Cathéter bloqué sur le guide              | [REDACTED] |
| Extrémité du cathéter détachée            | [REDACTED] |
| Attaque ischémique transitoire            | [REDACTED] |
| Endommagement de la structure de la valve | [REDACTED] |
| Difficulté de retrait du cathéter         | [REDACTED] |
| Dysfonctionnement du dispositif           | [REDACTED] |
| Corps étranger                            | [REDACTED] |
| Problème de positionnement de la valve    | [REDACTED] |
| Difficulté de rengainage du cathéter      | [REDACTED] |
| Infarctus du myocarde                     | [REDACTED] |

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

Sur cette même période, [REDACTED] ont été commercialisées en France avec signalements de matériovigilance : [REDACTED]

Les événements liés au déverrouillage de la valve ont abouti à 2 mesures correctives : une modification des supports de formation destinés aux médecins et une modification du système de mise en place de la valve.

#### **04.1.1.4. DONNÉES MANQUANTES**

Des données sur la survie des patients à long terme et la durabilité des bioprothèses LOTUS et LOTUS EDGE restent manquantes.

*Au total, la Commission accepte l'extrapolation des données cliniques spécifiques à la valve LOTUS au bénéfice de la génération ultérieure LOTUS EDGE. Les éléments de preuve fournis permettent de garantir un niveau d'efficacité suffisant pour les patients avec une sténose aortique sévère symptomatique et ayant une contre-indication ou un haut risque à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique conventionnelle. Les taux observés de pose de stimulateurs cardiaques restent importants chez les patients implantés avec le dispositif LOTUS.*

#### **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<sup>1,2,3</sup>. Les bioprothèses valvulaires sont bien tolérées et ne favorisent pas la formation de thrombus mais leur longévité est inférieure à celle des prothèses mécaniques<sup>3</sup>. Les bioprothèses sont implantées préférentiellement chez les sujets de plus de 65 ans et ceux chez qui un traitement anticoagulant est contre-indiqué<sup>1,2,3</sup>.

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.

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

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 LOTUS EDGE, 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 LOTUS EDGE 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'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. 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 an<sup>4</sup>.

*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

---

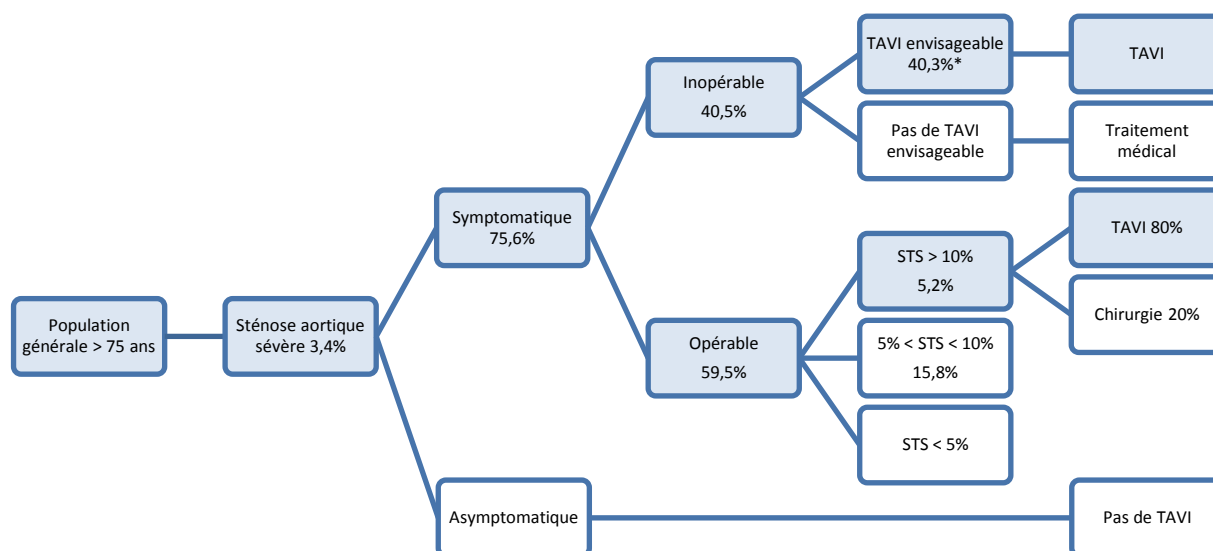
<sup>4</sup> Bonow RO, Lakatos E, Maron BJ, Epstein SE. Serial long-term assessment of the natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function. *Circulation* 1991;84:1625-1635.

31,8 % des patients ayant une valvulopathie sévère symptomatique sont récusés à la chirurgie de remplacement valvulaire en raison de comorbidités associées<sup>5</sup>.

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 ans<sup>6</sup>.

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 ans<sup>7</sup>.

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 transcutanée<sup>8</sup>. 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 :



\*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.

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> 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.

<sup>8</sup> Osnaabrugge 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.

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données commerciales et industrielles demeurent confidentielles

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 an<sup>9</sup>. 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 transartérielle<sup>10</sup>.

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 suivi<sup>11</sup>. 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 importantes sont associées à une mortalité augmentée dans ce même groupe<sup>12</sup>. 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-indiqué<sup>4</sup>. 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.

---

<sup>9</sup> 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.

<sup>10</sup> 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.

<sup>11</sup> 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.

<sup>12</sup> 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

#### **04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DE SANTÉ PUBLIQUE**

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, la valve aortique implantée par voie transfémorale LOTUS EDGE 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.

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

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

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

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

## **05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU**

### **05.1. SPÉCIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES**

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

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

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

Une attention particulière doit être portée sur la prévention de toute insuffisance rénale post-procédurale. Le patient doit bénéficier d'une préparation adaptée en séparant dans le temps

la procédure des examens pré-opératoires nécessitant l'utilisation de produits de contraste iodés.

#### **Formation requise :**

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

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

#### **Volume d'activité :**

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

## **06 AMÉLIORATION DU SERVICE ATTENDU**

---

### **06.1. COMPARATEURS RETENUS**

La bioprothèse LOTUS EDGE est une évolution technologique du dispositif de précédente génération LOTUS. Ce dernier est retenu comme comparateur.

### **06.2. NIVEAUX D'ASA**

**La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service attendu (ASA V) par rapport à LOTUS, bioprothèse valvulaire aortique implantée par voie artérielle transcutanée de précédente génération.**

## **07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DURÉE D'INSCRIPTION**

---

### **07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT**

Le renouvellement d'inscription sera conditionné à la transmission des résultats définitifs de l'étude REPRISE III. La Commission prendra connaissance des données du registre France TAVI. Cette demande est analogue à celle formulée pour le dispositif de précédente génération, LOTUS.

## 07.2. DURÉE D'INSCRIPTION PROPOSÉE

3 ans.

## 08 POPULATION CIBLE

Au 1<sup>er</sup> 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<sup>Erreur ! Signet non défini.</sup> 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*<sup>1</sup>, 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.*<sup>8</sup> 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                      | 4 725          |
| DBLA004 | Pose d'une bioprothèse de la valve aortique par abord de l'apex du cœur par thoracotomie sans CEC | 439            |
|         | <b>TOTAL</b>                                                                                      | <b>5 164</b>   |

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         |
| <b>TOTAL</b> |                                                                                                                  | <b>10 509</b>  | <b>10 346</b> | <b>10 066</b> |

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