

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

12 septembre 2017

Faisant suite à l'examen du 30/05/2017, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 13/06/2017.

Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire examinée le 12/09/2017.

CONCLUSIONS

EDWARDS SAPIEN 3, bioprothèse valvulaire aortique implantée par voie artérielle transcutanée (système COMMANDER)

Demandeur : EDWARDS LIFESCIENCES SAS (France)

Fabricant : EDWARDS LIFESCIENCES LLC (Etats-Unis)

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

Indications retenues :

Patient avec sténose aortique sévère symptomatique (surface valvulaire aortique indexée $< 0,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) :

- ▶ **Contre-indiqué à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique.** La contre-indication est caractérisée par un Euroscore logistique $\geq 20\%$ ou un score STS $\geq 10\%$.
- ▶ **A haut risque chirurgical.** Le haut risque chirurgical est caractérisé par un score STS compris entre 8 et 10% et un risque de mortalité ou morbidité irréversible opératoire (jusqu'à 30 jours post-opératoires) $> 15\%$.
- ▶ **A risque chirurgical intermédiaire.** Le risque chirurgical intermédiaire est caractérisé par un score STS compris entre 4 et 8%, une légère fragilité (évaluée par l'échelle de Katz associée à l'évaluation de la déambulation ou échelle équivalente), une atteinte viscérale ne pouvant être améliorée suite à l'intervention et un possible obstacle à la procédure.

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

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

Service Attendu / Rendu (SA/SR) :

SR suffisant pour les patients contre-indiqués à la chirurgie ou à haut risque chirurgical et SA suffisant pour les patients à risque chirurgical intermédiaire, en raison de :

- ▶ **l'intérêt thérapeutique** des bioprothèses aortiques à implantation transartérielle pour le traitement des pathologies valvulaires aortiques,
- ▶ **l'intérêt de santé publique** compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité des pathologies valvulaires aortiques.

Comparateurs retenus :	Pour les patients ayant une contre-indication à la chirurgie : bioprothèse valvulaire aortique de précédente génération EDWARDS SAPIEN XT. Pour les patients ayant un haut risque chirurgical ou un risque chirurgical intermédiaire : chirurgie de remplacement valvulaire aortique.
Amélioration du SA/SR :	Pour les patients ayant une contre-indication à la chirurgie : ASR de niveau IV. Pour les patients ayant un haut risque chirurgical : ASR de niveau IV. Pour les patients ayant un risque chirurgical intermédiaire : ASA de niveau IV.
Type d'inscription :	Nom de marque.
Durée d'inscription :	Jusqu'au 15 août 2020.

Données analysées :	Ont été retenues : ▶ une étude non spécifique PARTNER IIA, contrôlée, randomisée visant à montrer la non infériorité de la bioprothèse EDWARDS SAPIEN XT de précédente génération à la chirurgie de remplacement valvulaire conventionnelle sur un critère composite associant les décès et les accidents vasculaires cérébraux à 2 ans de suivi chez 2032 patients ▶ une étude spécifique PARTNER II S3i, visant à comparer la bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 à la chirurgie de remplacement valvulaire conventionnelle après appariement de 1710 patients par score de propension sur un critère composite associant les décès, les accidents vasculaire cérébraux et les fuites aortiques importantes à sévères à 1 an de suivi.
---------------------	--

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

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

Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)

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

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

Composition des équipes

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

► Voie Transfémorale

Doivent être présents en salle d'intervention un anesthésiste-réanimateur formé à la chirurgie cardiaque, un infirmier anesthésiste et deux opérateurs qualifiés dont au moins un cardiologue interventionnel et en plus doivent être disponibles un cardiologue échographiste et un chirurgien cardio-vasculaire et thoracique ou un chirurgien vasculaire.

► Voie Transapicale

Doivent être présents en salle d'intervention un anesthésiste-réanimateur formé à la chirurgie cardiaque, un infirmier anesthésiste et deux opérateurs qualifiés dont au moins un chirurgien cardio-vasculaire et thoracique et en plus doivent être disponibles un cardiologue échographiste et un cardiologue interventionnel.

► Voie Aortique directe

L'acte concernant la pose d'une bioprothèse valvulaire par voie aortique directe nécessite une mini-sternotomie.

Cet acte n'est pas référencé à la CCAM et en l'état actuel des connaissances, cette voie d'abord ne peut être recommandée.

Bilan pré-opératoire

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

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

	Ces évaluations s'accompagnent de la consultation spécialisée d'anesthésie au minimum 48 heures avant le geste (sauf urgence) et des examens classiques nécessaires au bilan pré-opératoire d'un remplacement valvulaire aortique chirurgical avec un bilan biologique et bactériologique. Une attention particulière doit être portée sur la prévention de toute insuffisance rénale post-procédurale. Le patient doit bénéficier d'une préparation adaptée en séparant dans le temps la procédure des examens pré-opératoires nécessitant l'utilisation de produits de contraste iodés. <u>Formation requise</u> 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. <u>Volume d'activité</u> Au minimum, réalisation de 2 actes d'implantation de bioprothèses valvulaires aortiques par voie artérielle transcutanée ou par voie transapicale par mois. <u>Modalités de suivi du patient</u> Les patients doivent être suivis à 1 mois, 6 mois, 1 an puis une fois par an avec la réalisation d'un bilan biologique et d'une échocardiographie. Les suivis à 1 mois et 1 an doivent être réalisés dans le centre implanteur avec une évaluation cardiaque et gériatrique.
Conditions du renouvellement :	Le renouvellement d'inscription sera conditionné à : ▶ La transmission des données à long terme du registre FRANCE 2. ▶ La transmission des résultats des différentes cohortes de l'étude PARTNER II. La Commission prendra connaissance des données du registre France TAVI.
Population cible :	De l'ordre de 20 100 patients par an en France (estimation basse).

Avis 2 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

- ▶ demande d'extension d'indication aux patients à risque chirurgical intermédiaire ;
- ▶ demande de revalorisation du niveau d'amélioration du service rendu aux indications déjà remboursées (contre-indication à la chirurgie, haut risque chirurgical) ;
- ▶ demande d'ajout d'une référence (bioprothèse de diamètre 20 mm).

01.1. MODÈLES ET RÉFÉRENCES

Nom du produit	Système de 20 mm S3FTF120	Système de 23 mm S3FTF123	Système de 26 mm S3FTF126	Système de 29 mm S3FTF129
Valve EDWARDS SAPIEN 3	9600 TFX (20 mm)	9600 TFX (23 mm)	9600 TFX (26 mm)	9600 TFX (29 mm)
Système de mise en place COMMANDER [1]	9610TF20	9610TF23	9610TF26	9610TF29
Gaine d'introduction eSheath	9610ES14 (14 Fr ou équivalent)			9610ES16 (16 Fr ou équivalent)
Cathéter à ballonnet transfémoral Edwards	9350BC16	9350BC20	9350BC23	9350BC25
Sertisseur	9600CR			
Dispositif de gonflage	2 unités			

[1] Inclut un chargeur, un accessoire de sertissage Qualcrimp et une butée de sertissage à 2 pièces

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire, stérile.

La stérilisation de valve prothétique est réalisée avec une solution tamponnée de glutaraldéhyde.

Les ancillaires sont stérilisés à l'oxyde d'éthylène.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUÉES

Les indications revendiquées par le demandeur sont les suivantes :

- ▶ **Patient** avec sténose aortique sévère symptomatique (surface valvulaire aortique indexée < 0,5 cm²/m²) **contre-indiqué à la chirurgie.**
La contre-indication est caractérisée par un Euroscore logistique ≥ 20% ou un score STS ≥ 10%.
- ▶ **Patient** avec sténose aortique sévère symptomatique (surface valvulaire aortique indexée < 0,5 cm²/m²) **à haut risque chirurgical.**
Le haut risque chirurgical est caractérisé par un score STS compris entre 8 et 10% et un risque de mortalité ou morbidité irréversible opératoire (jusqu'à 30 jours post-opératoires) > 15%.

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

- **Patients** avec sténose aortique sévère symptomatique à **risque chirurgical intermédiaire** caractérisé par un score STS compris entre 3 et 8% (nouvelle indication).

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

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

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUÉS

Les comparateurs revendiqués sont les suivants :

- **la valve EDWARDS SAPIEN XT** pour les patients ayant une contre-indication à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique ;
- **la chirurgie de remplacement valvulaire aortique** pour les patients ayant un haut risque chirurgical ou un risque chirurgical intermédiaire.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

La dernière évaluation de la bioprothèse valvulaire aortique EDWARDS SAPIEN 3 par la Commission date du 23/09/2015¹. Les indications retenues par la Commission étaient les suivantes :

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

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

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

Les ASR retenues par la Commission étaient de niveau :

- IV par rapport à la bioprothèse EDWARDS SAPIEN XT dans la contre-indication à la chirurgie ;
- IV par rapport à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique dans l'indication haut risque chirurgical.

La prise en charge par l'Assurance Maladie de la bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 dans les indications actuelles, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté² du 15/12/2015 (Journal officiel du 17/12/2015).

¹ Avis de la Commission du 23/09/2015 relatif à la bioprothèse valvulaire aortique SAPIEN 3 associée aux systèmes d'insertion COMMANDER ou CERTITUDE. HAS ; 2015. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_657485/avis-rapports?cid=c_657485

03 CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III (DMI), notification par le *DEKRA Certification B.V.* (n°0344), Pays-Bas.

03.2. DESCRIPTION

La bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 se compose d'un stent radio-opaque en alliage chrome-cobalt, d'une valve à 3 feuillets en péricarde bovin et d'un manchon en tissu de polyéthylène téréphtalate. La valve est traitée pour empêcher la formation de calcification et est stérilisée dans une solution de glutaraldéhyde. Cette valve dispose d'une jupe externe sur la partie inférieure du stent destinée à réduire les fuites paravalvulaires. La bioprothèse est implantée par voie rétrograde transfémorale ou par voie transapicale après dilatation au ballonnet sans retrait de la valve native. Cette bioprothèse est disponible en 4 diamètres : 20 mm, 23 mm, 26 mm et 29 mm.

03.3. FONCTIONS ASSURÉES

L'objectif est le remplacement de la valve native avec rétrécissement serré.

Les bioprothèses aortiques implantées par voie transfémorale 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.

03.4. ACTE ASSOCIÉ

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 46.50, 03/05/2017), les actes associés à la pose d'une bioprothèse valvulaire par voie transartérielle est référencé sous le chapitre « Actes thérapeutiques sur les valves cardiaques ».

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

² Arrêté du 15/12/2015 portant extension d'indications de la gamme des bioprothèses valvulaires aortiques SAPIEN et radiation de SAPIEN XT (ASCENDRA ou ASCENDRA 2) de la société EDWARDS Lifesciences SAS au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 17/12/2015. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 07/04/2017]

04 SERVICE ATTENDU ET RENDU

04.1. INTÉRÊT DU PRODUIT

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

04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRÉCÉDEMMENT ÉMIS PAR LA COMMISSION

L'argumentaire des avis de renouvellement d'inscription du 23/09/2015 reposait sur des données spécifiques de la gamme EDWARDS SAPIEN, notamment :

- ▶ **l'étude PARTNER II, S3HR** (patients à haut risque chirurgical ou « inopérable ») comparant 586 patients (EDWARDS SAPIEN 3 *versus* EDWARDS SAPIEN XT contrôle historique) ;
- ▶ **l'analyse *post hoc* par score de propension** comparant 396 patients (EDWARDS SAPIEN 3 *versus* EDWARDS SAPIEN XT).

Les données de 3 études observationnelles publiées avaient également été analysées.

Au vu de ces données, la Commission avait octroyé une ASR IV / EDWARDS SAPIEN XT dans la contre-indication à la chirurgie et une ASR IV / chirurgie pour les patients à haut risque chirurgical.

La Commission avait subordonné le renouvellement d'inscription à la transmission des données à long terme du registre FRANCE 2 et des résultats des différentes cohortes de l'étude PARTNER II. La Commission avait également notifié qu'elle prendra connaissance des données du registre France TAVI.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNÉES NON SPÉCIFIQUES

Concernant la demande de revalorisation du niveau d'ASR vs EDWARDS SAPIEN XT pour la contre-indication à la chirurgie :

Aucune donnée clinique portant sur un autre type de bioprothèse que EDWARDS SAPIEN 3 ne permet d'étayer cette demande de revalorisation d'ASR.

Concernant la demande de revalorisation du niveau d'ASR vs chirurgie pour le haut risque chirurgical :

Aucune donnée clinique non spécifique ne permet d'étayer cette demande de revalorisation d'ASR.

Concernant la demande d'extension d'indication au risque intermédiaire :

Ont été fournies :

- ▶ Les données de qualité de vie issues de l'étude PARTNER IIA (EDWARDS SAPIEN XT vs chirurgie) pour les patients ayant un risque chirurgical intermédiaire. Ne disposant que deux diapositives, sans publication, ni protocole, ni rapport d'étude, cette analyse n'a pas été retenue.
- ▶ Les recommandations de la société savante de cardiologie Allemande. N'étant disponibles qu'en Allemand, ces recommandations n'ont pas été retenues.
- ▶ La publication de Leon *et al.*³ étude contrôlée randomisée visant à comparer les résultats à 2 ans de suivi de patients à risque intermédiaire ayant reçu une bioprothèse EDWARDS SAPIEN XT ou ayant bénéficié un remplacement valvulaire

³ Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, *et al.* Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. N Engl J Med. 2016;374(17):1609-20.

aortique chirurgical (ClinicalTrials.gov : [NCT01314313](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01314313)). Cette étude est détaillée en suivant.

La publication de Leon *et al.*³ est relative à l'étude PARTNER IIA (voir résumé tabulé en [Annexe I](#)). Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée et en ouvert visant à comparer les données de sécurité et de performance de la bioprothèse EDWARDS SAPIEN XT à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique conventionnelle chez des patients à risque chirurgical intermédiaire. Le risque intermédiaire était caractérisé par un score de risque opératoire STS ≥ 4 . Si le score STS était inférieur à 4, l'inclusion du patient était possible après l'évaluation par une heart team (incluant un chirurgien cardio-vasculaire) de comorbidités pouvant ne pas être incluse dans le score de risque opératoire.

Le critère de jugement principal de l'étude était un critère de jugement composite alliant les décès toutes causes et les accidents vasculaires cérébraux à 2 ans de suivi. Il était prévu de tester ce critère en non infériorité avec une perte d'efficacité consentie sur le RR de 1,2. La démonstration d'une supériorité n'était pas prévue. Le calcul du nombre de sujets nécessaire devait permettre l'inclusion de 2 000 patients. Les critères de jugement secondaires étaient multiples et étaient issus des critères de sécurité et de performance tels que définis dans le VARC-2⁴.

Au total, ont été inclus 2 032 patients (1 011 dans le groupe EDWARDS SAPIEN XT et 1 021 dans le groupe chirurgie). Parmi eux :

- ▶ 1 550 étaient éligibles à la voie transfémorale (775 inclusions dans le groupe EDWARDS SAPIEN XT et 775 inclusions dans le groupe chirurgie).
- ▶ 482 étaient éligibles à une voie transthoracique (transapicale ou transaortique directe) avec 236 inclusions dans le groupe EDWARDS SAPIEN XT et 246 inclusions dans le groupe chirurgie.

La comparabilité des groupes était assurée avec une moyenne d'âge des patients de plus de 80 ans, un score STS de 5,8 et plus de 40% de patients fragiles.

Les données procédurales faisaient apparaître que plus de patients dans le groupe chirurgical ont subi une intervention cardiaque lourde concomitante au remplacement valvulaire aortique :

- ▶ 14,5% (137/944) des patients du groupe chirurgie ont eu un pontage coronarien concomitant.
- ▶ 3,9% (39/994) des patients du groupe EDWARDS SAPIEN XT ont une intervention coronarienne percutanée concomitante.

Les résultats liés au critère de jugement principal (composite regroupant les décès toutes causes et les accidents vasculaires cérébraux à 2 ans de suivi) ont montré la non infériorité de l'implantation d'une valve EDWARDS SAPIEN XT sur la chirurgie de remplacement valvulaire aortique conventionnelle sur la population per protocole, confirmée par l'analyse sur la population en intention de traiter :

	Per protocole			Intention de traiter		
	Nb à risque	%	RR IC _{95%} , p	Nb à risque	%	RR IC _{95%}
SAPIEN XT	774	19,3%	0,899 IC _{95%} [0,7509-1,0761], p NI =0,0008	774	18,9%	0,916 IC _{95%} [0,7673-1,0930], p NI =0,0014
Chirurgie	695	21,1%		695	21%	

⁴ Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, 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.

Deux analyses en sous-groupe réalisées à titre exploratoire pour chaque voie d'abord sont disponibles :

	Nb pts	SAPIEN XT	Chirurgie	HR IC _{95%}
Transfémorale	1550	16,8% (128/775)	20,4% (149/775)	0,79 [0,62-1,00]
Transthoracique	482	27,7% (64/236)	23,4% (53/246)	1,21 [0,84-1,74]

Les autres données de sécurité relatives aux deux techniques étaient connues tant en termes de nature que de fréquence. Concernant les performances hémodynamiques, aucune régurgitation aortique de grade important à sévère n'a été retrouvée dans le groupe chirurgie contre 3,7% dans le groupe EDWARDS SAPIEN XT.

Au total, il s'agit d'une étude montrant la non infériorité de la bioprothèse EDWARDS SAPIEN XT sur la chirurgie de remplacement valvulaire aortique conventionnelle sur un critère composite alliant les décès toutes causes et les accidents vasculaires cérébraux invalidants sans démonstration d'une supériorité sur un autre critère clinique. La perte d'efficacité consentie sur ce critère ne trouve pas de justification clinique. Par ailleurs, il est important de souligner que l'évaluation de ce critère a pu être biaisée au regard du nombre plus important de procédures cardiaques concomitantes dans le groupe chirurgical.

Données complémentaires quel que soit le risque chirurgical du patient :

Une publication non spécifique a été fournie (Gaede *et al.*⁵). Elle concerne la description de l'activité de remplacement valvulaire aortique (voie mini-invasive ou chirurgicale) en Allemagne entre 2012 et 2015. Cette étude n'a pas été retenue au motif que la pratique en Allemagne est différente par rapport à l'activité française, que cette étude ne permet pas de réaliser de comparaison entre le TAVI et la chirurgie et qu'elle ne permet pas de différencier les résultats spécifiques à la gamme EDWARDS.

04.1.1.3. NOUVELLES DONNÉES SPÉCIFIQUES

Concernant la demande de revalorisation du niveau d'ASR vs EDWARDS SAPIEN XT pour la contre-indication à la chirurgie :

Aucune donnée comparant les valves EDWARDS SAPIEN XT et EDWARDS SAPIEN 3 chez des patients ayant une contre-indication à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique n'est disponible.

Concernant la demande de revalorisation du niveau d'ASR vs chirurgie pour le haut risque chirurgical :

Trois études spécifiques sont fournies. Elles n'ont pas été retenues pour les raisons suivantes :

- ▶ l'étude de Herrmann *et al.*⁶ étant une étude observationnelle à simple bras réalisée chez des patients inopérables ou à haut risque chirurgical, elle ne permet pas de réaliser une comparaison directe ou indirecte de la valve EDWARDS SAPIEN 3 par rapport à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique.
- ▶ L'analyse interne réalisée par le fabricant, non publiée, comparant le bras chirurgical de l'étude PARTNER 1A⁷ vs les patients ayant reçu une valve EDWARDS SAPIEN 3

⁵ Gaede L, Blumenstein J, Kim WK, Liebetrau C, Dörr O, Nef H, *et al.* Trends in aortic valve replacement in Germany in 2015: transcatheter versus isolated surgical aortic valve repair. Clin Res Cardiol. 2017. doi:10.1007/s00392-016-1070-1.

⁶ Herrmann HC, Thourani VH, Kodali SK, Makkar RR, Szeto WY, Anwaruddin S, *et al.* One-year clinical outcomes with SAPIEN 3 transcatheter aortic valve replacement in high-risk and inoperable patients with severe aortic stenosis. Circulation. 2016;134(2):130-40.

⁷ Etude historique réalisée chez des patients à haut risque chirurgical comparant la bioprothèse EDWARDS SAPIEN de première génération à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique.

inclus dans le registre SOURCE 3 à 30 jours de suivi a permis l'appariement des patients uniquement sur l'Euroscore logistique. La comparabilité des groupes n'est pas assurée pour toutes les autres variables non prises en compte dans l'appariement. Par ailleurs, il s'agit de cohortes non contemporaines et les patients issus de l'étude PARTNER 1A sont plus graves (score STS plus élevés, comorbidités importantes) que les patients issus du registre SOURCE 3. Enfin, aucun protocole ni rapport d'étude formel n'étant disponible pour cette analyse interne, ces éléments sont considérés comme non valides au regard des attentes de la Commission⁸.

- L'analyse non publiée comparant le bras chirurgical de l'étude PARTNER 1A⁷ vs les patients à haut risque chirurgical ayant reçu une valve EDWARDS SAPIEN 3 inclus dans l'étude PARTNER II S3 HR⁹ a été réalisée en *post hoc*. Cette analyse compare deux groupes de patients en faisant appel à la méthode des scores de propension en prenant en compte 30 variables. Néanmoins, il s'agit d'une analyse *post hoc* dont ni le protocole, ni le plan d'analyse statistique, ni le rapport d'étude ne sont fournis. Cette comparaison est de faible valeur méthodologique avec la prise en compte d'études indépendantes non contemporaines. La comparabilité des groupes n'est pas garantie pour les variables non prises en compte dans l'appariement d'autant que les patients issus de l'étude PARTNER 1A sont plus graves. Par ailleurs, selon les critères de jugement analysés, les comparaisons ne devraient pas être réalisées dans la mesure où les critères de jugement peuvent revêtir des définitions différentes (complications rapportées selon les définitions standardisées du VARC-2 dans l'étude PARTNER II alors que ces définitions n'étaient pas disponibles lors de la réalisation de l'étude PARTNER 1A).

Concernant la demande d'extension d'indication au risque intermédiaire :

Ont été fournies 3 études :

- La publication de Vahanian *et al.*¹⁰ est une analyse en sous-groupe de l'étude EDWARDS SAPIEN 3 European approval trial (ClinicalTrials.gov : [NCT01808287](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01808287)). Il s'agit d'une étude observationnelle à simple bras permettant d'analyser les résultats à court-terme (30 jours) des patients à risque chirurgical intermédiaire ayant reçu une bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 par voie transfémorale. Cette étude n'a pas été retenue dans la mesure où elle ne permet pas de comparer les résultats cliniques de la bioprothèse valvulaire aortique EDWARDS SAPIEN 3 à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique chez des patients à risque chirurgical intermédiaire.
- Les données de qualité de vie comparant les résultats des valves EDWARDS SAPIEN XT, EDWARDS SAPIEN 3 et la chirurgie chez des patients ayant un risque chirurgical intermédiaire. Ne disposant que deux diapositives, sans publication, ni protocole, ni rapport d'étude, cette analyse n'a pas été retenue car elle ne correspond pas aux attentes de la Commission⁸.
- La publication de Thourani *et al.*¹¹ visant à comparer par une méthode faisant appel aux scores de propension les résultats à 1 an de suivi de patients à risque intermédiaire ayant reçu une bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 ou ayant bénéficié d'un remplacement valvulaire aortique chirurgical (ClinicalTrials.gov : [NCT01314313](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01314313)). Cette étude est détaillée en suivant.

La publication de Thourani *et al.*¹¹ est relative à l'étude PARTNER II S3i. Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique et en ouvert visant à comparer les données de sécurité et de performance de la bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 à un contrôle historique, le bras

⁸ HAS. Guide pour le dépôt d'un dossier auprès de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDiMTS). Mai 2015, La Plaine St Denis.

⁹ Cohorte de patients à haut risque chirurgical ou inopérables bénéficiant de la pose d'une bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3.

¹⁰ Vahanian A, Urena M, Walther T, Treede H, Wendler O, Lefèvre T, *et al.* Thirty-day outcomes in patients at intermediate risk for surgery from the SAPIEN 3 European approval trial. *EuroIntervention*. 2016;12(2):e235-43.

¹¹ Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, Herrmann HC, Williams M, Babaliaros V, *et al.* Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet*. 2016;387(10034):2218/25.

chirurgical de l'étude PARTNER IIA (voir étude Leon *et al.*³ analysée supra) après appariement des patients à risque chirurgical intermédiaire en utilisant une méthode de score de propension. Les critères d'inclusion et d'exclusion des études PARTNER II S3i et PARTNER II A étaient identiques. Le risque intermédiaire était caractérisé par un score de risque opératoire STS ≥ 4 . Si le score STS était inférieur à 4, l'inclusion du patient était possible après l'évaluation par une heart team (incluant un chirurgien cardio-vasculaire) de comorbidités pouvant ne pas être incluse dans le score de risque opératoire.

Le critère de jugement principal de l'étude était un critère de jugement composite alliant les décès toutes causes, les accidents vasculaires cérébraux et les régurgitations aortiques résiduelles de grade important ou sévère à 1 an de suivi. Il était prévu de tester ce critère en non infériorité puis en supériorité :

- ▶ La perte d'efficacité consentie (non cliniquement argumentée) était de 7,5% pour la borne supérieure de l'IC_{90%}.
- ▶ Supériorité établie si la borne supérieure de l'IC_{95%} était inférieure à 0%.

Le calcul du nombre de sujets nécessaire pour atteindre ces objectifs n'apparaît pas dans la publication. Les critères de jugement secondaires étaient multiples et étaient issus des critères de sécurité et de performance tels que définis dans le VARC-2.

Un total de 22 variables ont été incluses dans le calcul score de propension : âge, genre, NYHA, classification de l'angor, IMC, diamètre de l'anneau natif, antécédent d'accident vasculaire cérébral, aorte porcelaine, BPCO, diabète, insuffisance rénale, pathologie vasculaire périphérique, antécédent d'intervention coronarienne percutanée, cardiomyopathie, pathologie carotidienne, coronaropathie, tabagisme actif ou antécédent, hypertension, antécédent d'infarctus du myocarde, porteur d'un pacemaker, antécédent de valvuloplastie par ballonnet, antécédent de pontage coronarien. Au total :

- ▶ 1 078 patients ont bénéficié de la pose d'une bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 sur 51 sites aux Etats-Unis et au Canada entre février et septembre 2014. Un patient est décédé avant l'intervention.
- ▶ 944 patients ont bénéficié d'une intervention chirurgicale dans l'étude PARTNER II A.

Les caractéristiques des patients sont reprises dans le tableau suivant :

	EDWARDS SAPIEN 3 (n=1077)	Chirurgie (n=944)	p
Age (ans)	81,9 ± 6,6	81,6 ± 6,76	0,23
Genre masculin	62% (665)	55% (519)	0,002
IMC (kg/m ²)	28,7 (6,1)	28,4 (6,2)	0,32
STS	5,2 (4,3-6,3)	5,4 (4,4-6,7)	0,0002
NYHA III ou IV	781 (73%)	718/943 (76%)	0,07
Coronaropathie	750 (70%)	628 (67%)	0,14
Antécédent d'infarctus du myocarde	172 (16%)	167 (18%)	0,31
Antécédent de pontage	301 (28%)	243 (26%)	0,27
Antécédent d'intervention coronaire percutanée	344 (32%)	254 (27%)	0,01
Antécédent de valvuloplastie par ballonnet	55 (5%)	45 (5%)	0,76
Pathologie cérébro-vasculaire	97 (9%)	97 (10%)	0,36
Pathologie vasculaire périphérique	304 (28%)	304 (32%)	0,052
BPCO			
Tout	322/1075 (30%)	283/938 (30%)	0,92
Oxygène dépendant	54/1070 (5%)	28/931 (3%)	0,02
Créatinine ≥ 177 µmol/L	81 (8%)	51 (5%)	0,058
Fibrillation atriale	388 (36%)	329 (35%)	0,61
Pacemaker	142 (13%)	113 (12%)	0,42
Fragilité			
Test de marche de 15 ft > 7s	434/1050 (41%)	391/855 (46%)	0,057
Albumine < 35 g/L	138/1056 (13%)	138/925 (15%)	0,24
AOA (cm ²)	0,7 (0,17)	0,7 (0,2)	0,45
Gradient moyen (mmHg)	46,1 (12,6)	44,7 (12,6)	0,01
FEVG (%)	58,5 (13,4)	55,4 (11,8)	<0,0001
Index de masse ventriculaire gauche (g/m ²)	116,27 (33,5)	118,7 (32,2)	0,12
Régurgitation mitrale importante à sévère	91/1033 (9%)	153/841 (18%)	<0,0001

Les résultats liés au critère de jugement principal (décès toutes causes, accidents vasculaires cérébraux et fuite aortiques de grade important à sévère à 1 an de suivi) étaient les suivants (963 patients dans le groupe EDWARDS SAPIEN 3 vs 747 patients dans le groupe chirurgie) :

- ▶ non infériorité : -9,2% IC_{90%} [-12,4% ; -6%], p NI < 0,0001 ;
- ▶ supériorité : -9,2% IC_{95%} [-13% ; -5,4%], p < 0,0001.

Les résultats liés aux critères de jugement secondaires sont rapportés pour les cohortes brutes, non ajustées, selon la méthode d'estimation de Kaplan-Meier :

	J30		1 an	
	EDWARDS SAPIEN 3	Chirurgie	EDWARDS SAPIEN 3	Chirurgie
Décès toutes causes	1,1%	4%	7,4%	13%
Décès cardiaques	0,9%	3,1%	4,5%	8,1%
AIT	0,4%	0,4%	0,4%	1,7%
AVC invalidant	1%	4,4%	2,3%	5,9%
AVC non invalidant	1,7	1,7%	2,4%	2,4%
Décès toutes causes + AVC invalidants	2%	8%	8,4%	16,6%
Ré-hospitalisation	4,6%	6,8%	11,4%	15,1%
Infarctus du myocarde	0,3%	1,9%	0,3%	3,1%
Complications vasculaires majeures	6,1%	5,4%	-	-
Saignements majeurs ou invalidants	4,6%	46,7%	-	-
Nouveau stimulateur cardiaque	10,2%	7,3%	12,4%	9,4%
Fibrillation atriale	5%	28,3%	-	-
Insuffisance rénale aiguë (stade 3)	0,5%	3,3%	-	-
Réintervention sur la valve aortique	0,1%	0	0,6%	0,5%
Endocardite	0,2%	0	0,8%	0,7%

Il s'agit d'une étude de non infériorité utilisant une méthode d'ajustement par score de propension en utilisant 22 variables caractéristiques des patients à l'inclusion. Cette comparaison non randomisée réalisée versus un groupe contrôle historique ne permet pas d'exclure une surestimation du bénéfice thérapeutique. En effet, la comparabilité des groupes n'est pas assurée pour les variables non prises en compte. Peuvent être notamment cités le score STS ou la présence de régurgitation mitrale importante à sévère. Les résultats

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

sur ces critères significativement plus élevés dans le groupe chirurgical objectivent une gravité plus importante des patients inclus dans ce groupe de traitement. Aucune donnée n'est disponible quant à la réalisation concomitante d'autres procédures cardiaques pouvant influencer le pronostic des patients (pontage coronarien, intervention sur la valve mitrale, intervention coronarienne percutanée...). Par ailleurs, le critère de jugement principal est de type combiné mais de nature hétérogène faisant l'amalgame entre la mortalité toutes causes, les accidents vasculaires cérébraux et les fuites aortiques importantes à sévères, donc des critères de type clinique et non clinique. La valeur de la perte d'efficacité consentie n'a pas été cliniquement argumentée et le calcul du nombre de sujets nécessaires n'a pas été retrouvé dans la publication. Pour la non infériorité, le résultat a été calculé avec un intervalle de confiance bilatéral à 90% et non à 95%. Un switch des résultats de la non infériorité vers la supériorité a été effectué mais on ne dispose pas des données dans les populations d'analyse en per protocole et en intention de traiter. Au total, les résultats de cette étude sont exclusivement de nature descriptive et exploratoire. Ils ne démontrent pas la supériorité de la bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 par rapport à la chirurgie de remplacement valvulaire pour des patients ayant un risque chirurgical intermédiaire.

Données complémentaires quel que soit le risque chirurgical du patient :

Neuf éléments de preuve spécifiques ont été fournis. Ils n'ont pas été retenus pour les raisons suivantes :

► Deux analyses du PMSI :

- 2014 : analyses EDWARDS SAPIEN 3 vs EDWARDS SAPIEN XT et EDWARDS SAPIEN 3 vs COREVALVE.
- 2015 : analyses bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie transfémorale vs chirurgie, EDWARDS SAPIEN 3 voie transfémorale vs COREVALVE.

Ces deux analyses n'ont pas été retenues car aucun protocole n'est disponible, la description de méthode de constructions des cohortes est inexistante ainsi que les critères de jugement. Ces analyses ne tiennent pas compte des caractéristiques des patients, des comorbidités associées et la voie transapicale n'est jamais abordée. Ces analyses de type « pêche à la ligne » dépourvues de méthode ne permettent de tirer aucune conclusion.

- L'étude de Gonska *et al.*¹² visant à comparer deux cohortes de patients tout venant bénéficiant de la pose de la valve EDWARDS SAPIEN 3 ou COREVALVE. Cette étude n'a pas été retenue car il s'agit d'une comparaison de patients non randomisés dont la génération de COREVALVE n'est pas renseignée et sans calcul du nombre de sujets nécessaires sur une hypothèse formulée *a priori*. Par ailleurs, cette étude ne permet d'étayer aucune des demandes de l'industriel en termes de revalorisation d'ASR vs EDWARDS SAPIEN XT / chirurgie ou d'extension d'indication aux patients à risque intermédiaire vs chirurgie.
- L'étude de Wendler *et al.*¹³ relative aux données du registre européen SOURCE 3 (ClinicalTrials.gov : [NCT02698956](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02698956)). Cette étude observationnelle vise à décrire en pratique courante les résultats cliniques de patients ayant bénéficié de la pose d'une bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 à 30 jours de suivi. Cette étude n'a pas été retenue car elle ne permet d'étayer aucune des demandes de l'industriel en termes de revalorisation d'ASR vs EDWARDS SAPIEN XT / chirurgie ou d'extension d'indication aux patients à risque intermédiaire vs chirurgie.

¹² Gonska B, Seeger J, Baarts J, Rodewald C, Scharnbeck D, Rottbauer W *et al.* The balloon-expandable Edwards Sapien 3 valve is superior to the self-expanding Medtronic Corevalve in patients with severe aortic stenosis undergoing transfemoral aortic valve implantation. J Cardiol. 2016; doi: 10.1016/j.jjcc.2016.08.008

¹³ Wendler O, Schymik G, Treede H, Baumgartner H, Dumontel N, Ihlberg L, *et al.* SOURCE 3 registry: design and 30-day results of the European postapproval registry of the latest generation of the SAPIEN 3 transcatheter heart valve. Circulation. 2017;135(12):1123-32.

- ▶ Deux analyses du registre national France TAVI :
 - Description des procédures réalisées entre le 01/01/2013 et le 30/06/2015 avec distinction des patients ayant reçu une valve EDWARDS SAPIEN 3 ou une valve EDWARDS SAPIEN XT.
 - Description des procédures réalisées entre le 01/08/2015 et le 31/07/2016 pour les patients ayant reçu une valve de la gamme EDWARDS (trois types de valves implantées sans distinction des sous-groupes de patients : EDWARDS SAPIEN 3, EDWARDS SAPIEN XT et EDWARDS CENTERA¹⁴).

Ces analyses n'ont pas été retenues car elles ne permettent d'étayer aucune des demandes de l'industriel en termes de revalorisation d'ASR vs EDWARDS SAPIEN XT / chirurgie ou d'extension d'indication aux patients à risque intermédiaire vs chirurgie.
- ▶ La méta-analyse de Ando *et al.*¹⁵ visant à comparer les données d'efficacité et de sécurité des bioprothèses EDWARDS SAPIEN 3 et EDWARDS SAPIEN XT. Cette publication n'a pas été retenue au motif qu'il s'agit d'une méta-analyse d'études observationnelles (de nature rétrospective pour certaines) sans comparaison rigoureuse des deux groupes de traitements, que les complications analysées peuvent revêtir des définitions différentes en fonction des études retenues et être mesurées à des temps de suivi distincts. Par ailleurs pour un des critères analysés le test d'hétérogénéité se révèle significatif et selon les études, le risque opératoire des patients est variable (population à haut risque ou à risque intermédiaire) et le biais de publication n'a pas été recherché (absence de funnel plot).

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

Les données de matériovigilance rapportées par le demandeur portent sur la période de 2014 à juillet 2016. Durant cette période, 422 événements au niveau Européen ont été rapportés. Le détail de ces déclarations est repris dans le tableau suivant :

Nature de l'événement	Nombre
Difficulté d'alignement de la valve	143
Fuite du système de pose	120
Ballonnet abîmé	25
Difficulté de retrait	24
Eclatement du ballonnet	17
Difficulté de déploiement	11
Déplacement de la valve par rapport au ballonnet	11
Régurgitations aortiques	8
Séparation d'un élément du système de valvuloplastie	8
Rupture de l'anneau	6
Blessure à l'artère iliaque / fémorale	6
Séparation du marqueur radio-opaque	6
Difficulté d'inflation du système de pose	4
Résistance avec le fil guide	4
Embolisation de la valve	3
Placement ventriculaire	3
Perforation ventriculaire	3
Sténose	2
Arrêt cardiaque	1
Occlusion coronaire	1
Contamination de la valve	1
Thrombose de valve cardiaque	1
Accident vasculaire cérébral	1
Autres (difficultés d'articulation, calcifications, forme du ballonnet incorrect	13

¹⁴ Dispositif auto-expansible non marqué CE à ce jour.

¹⁵ Ando T, Briasoulis A, Holmes AA, Taub CC, Takagi H, Afonso L. SAPIEN 3 versus SAPIEN XT prosthetic valves in transcatheter aortic valve implantation: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2016;220:472-8.

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

Ci-dessous, le cumul des unités vendues sur cette même période :

Valve EDWARDS SAPIEN 3	
Système de pose COMMANDER	
Gaine d'introduction eSHEATH	
Système de pose CERTITUDE	
Gaine d'introduction CERTITUDE	
Cathéter à ballonnet transfémoral	
Cathéter à ballonnet pour valvuloplastie aortique ASCENDRA	

Au total, de nombreuses études ont été fournies. De façon générale, le recours aux méthodes de comparaisons indirectes (dont font parties les analyses par score de propension) avec l'impossibilité de réaliser un essai contrôlé randomisé doit être systématiquement argumenté. Parmi tous les éléments de preuve fournis faisant appel à ces méthodes, cette documentation n'est pas retrouvée. Par ailleurs, des données sur la durabilité de la bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 restent manquantes.

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^{16,17,18}. Les bioprothèses valvulaires sont bien tolérées et ne favorisent pas la formation de thrombus mais leur longévité est inférieure à celle des prothèses mécaniques¹⁸.

Les bioprothèses sont implantées préférentiellement chez les sujets de plus de 65 ans et ceux chez qui un traitement anticoagulant est contre-indiqué^{16,17,18}.

Lorsqu'une intervention chirurgicale conventionnelle de remplacement d'une valve aortique native ou d'une bioprothèse dégénérée ne peut être envisagée à cause d'un risque opératoire trop élevé, il n'existe pas d'alternative ; seul le traitement médical est maintenu. Pour les patients opérables mais ayant un haut risque opératoire compte tenu de l'existence de comorbidités associées, tous les facteurs de risque doivent être considérés par une équipe multidisciplinaire associant cardiologues et chirurgiens cardiovasculaires afin d'orienter le patient vers la technique la plus adaptée.

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

Concernant les patients symptomatiques à risque chirurgical intermédiaire ayant une sténose aortique sévère, la stratégie de référence reste le remplacement valvulaire aortique chirurgical avec une durabilité des prothèses démontrée¹⁹. Néanmoins, les recommandations

¹⁶ Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guideline on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur J Cardiothorac Surg 2012;42(4):S1-44.

¹⁷ Svensson LG, Adams DH, Bonow RO, Kouchoukos NT, Miller DC, O'Gara PT, et al. Aortic valve and ascending aorta guidelines for management and quality measures. Ann Thorac Surg 2013;95(6 Suppl):S1-66.

¹⁸ Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Thorac Cardiovasc Surg 2014;148(1):e1-132.

¹⁹ European Society of Cardiology, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Eur Heart J. 2012;33(19):2451-96.

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

américaines et européennes les plus récentes envisagent le remplacement valvulaire aortique par voie transcathéter comme étant une alternative raisonnable au remplacement valvulaire aortique chirurgical pour ces patients. Les recommandations américaines précisent que le TAVI peut être envisagé notamment au regard des risques procéduraux spécifiques, des valeurs et des préférences (IIa-B)²⁰. Ces recommandations sont basées sur un essai contrôlé randomisé³ ayant montré la non infériorité de l'implantation d'une bioprothèse par voie mini-invasive par rapport au remplacement valvulaire aortique chirurgical sur un critère composite associant la mortalité et les accidents vasculaires cérébraux invalidants à 2 ans de suivi. Les recommandations européennes considèrent que la décision d'intervention entre le TAVI et la chirurgie se discute par une équipe multidisciplinaire après prise en compte des scores de risques opératoires (score STS ou EuroSCORE II $\geq$ 4% ou EuroSCORE logistique $\geq$ 10%) ou d'autres facteurs de risque non inclus dans ces scores (tels que la fragilité, l'aorte porcelaine, thorax irradié) et selon les caractéristiques individuelles des patients (I-B)²¹. Le TAVI est recommandé chez les patients âgés de plus de 75 ans avec un abord fémoral adapté. Ces recommandations sont basées sur 4 essais contrôlés et une méta-analyse^{3,11,22,23,24}.

Cependant, les données de durabilité de ces prothèses sur le long terme restent manquantes.

Au vu des données, la Commission estime que l'implantation transartérielle d'une bioprothèse, pour permettre le remplacement valvulaire aortique chez les patients à risque chirurgical intermédiaire, 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 EDWARDS SAPIEN 3 associé au système d'insertion COMMANDER a un intérêt dans la prise en charge des sténoses aortiques sévères symptomatiques chez les patients à risque chirurgical intermédiaire, à haut risque chirurgical ou ayant une contre-indication à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique.

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

²⁰ Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 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 clinical practice guidelines. J Am Coll Cardiol. 2017;pii:S0735-1097(17):36019-9.

²¹ Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: the task force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2017. doi:10.1093/eurheartj/ehx391.

²² Thyregod HG, Steinbruchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic valve stenosis: 1-year results from the all-comers NOTION randomized clinical trial. J Am Coll Cardiol 2015;65:2184–2194.

²³ Siontis GC, Praz F, Pilgrim T, Mavridis D, Verma S, Salanti G, et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: a meta-analysis of randomized trials. Eur Heart J 2016;37:3503–3512.

²⁴ Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Sondergaard L, Mumtaz M, et al. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. N Engl J Med 2017;376:1321–1331.

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 an²⁵.

L'absence de traitement adapté des sténoses valvulaires aortiques engage le pronostic vital des patients.

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 associées²⁶.

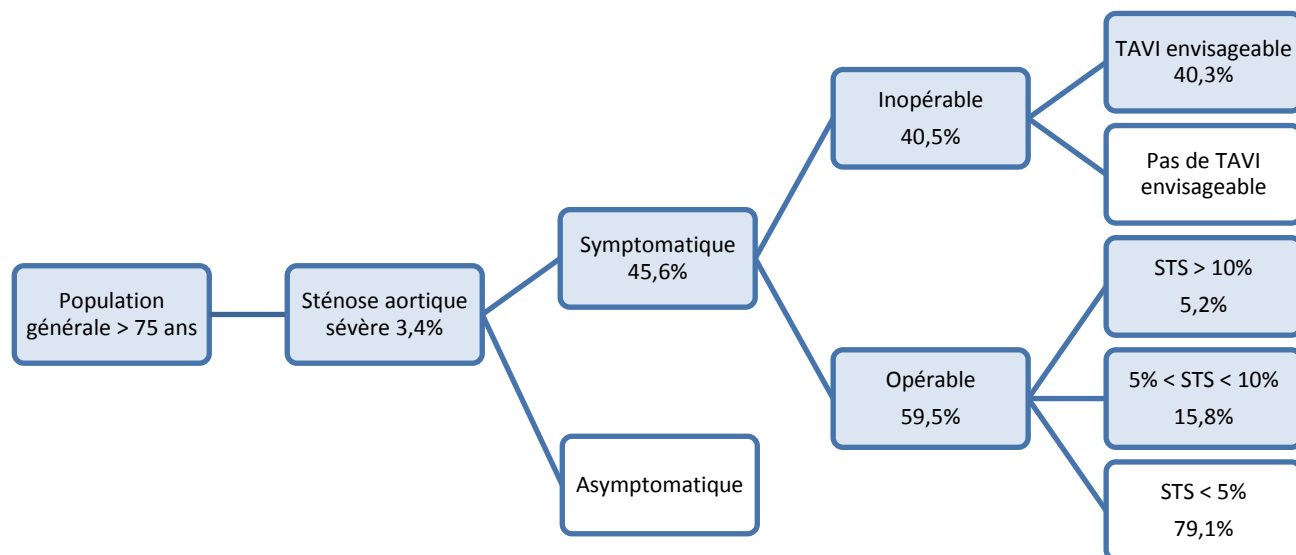
Une enquête épidémiologique plus récente réalisée sur la population américaine met en évidence une augmentation de la prévalence de la sténose aortique avec l'âge avec des taux compris entre 1,3 et 1,4% pour la classe d'âge 64-74 ans et des taux compris entre 2,8 et 4,6% pour les patients de plus de 75 ans²⁷.

²⁵ 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.

²⁶ Société Française de Cardiologie. Recommandations de la Société française de cardiologie concernant la prise en charge des valvulopathies acquises et des dysfonctions de prothèse valvulaire. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2005;98(2 suppl):5-61.

²⁷ Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368(9540):1005-11.

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 transcathétère²⁸. 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 :



04.2.3. IMPACT

Les données cliniques actuellement disponibles concernent les patients ayant une sténose aortique dégénérative symptomatique contre-indiqués à la chirurgie conventionnelle, à haut risque chirurgical (Euroscore logistique $\geq 20\%$ et/ou score STS $\geq 8\%$) ou à risque chirurgical intermédiaire ($4\% \leq$ score STS $< 8\%$).

L'implantation d'une valve par voie transartérielle ou transapicale est effectuée sans circulation extracorporelle et peut être réalisée sous anesthésie locale pour la voie d'abord rétrograde transfémorale.

Une étude contrôlée randomisée montre que la prise en charge des patients contre-indiqués à la chirurgie est améliorée avec l'implantation d'une valve aortique par voie transartérielle par rapport au traitement médical standard avec un net gain de survie à 1 an²⁹. Cette même étude montre cependant un taux d'accident vasculaire cérébral et un taux de complications vasculaires significatif après l'implantation de ce type de valve.

Concernant les patients à haut risque chirurgical, deux études contrôlées randomisées sont disponibles. La première montre la non infériorité de l'implantation de valve aortique par voie rétrograde transfémorale ou transapicale par rapport à la chirurgie conventionnelle en termes de taux de décès à 1 an de suivi³⁰. La seconde met en évidence la supériorité de la

²⁸ Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, *et al.* Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modelling study. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(11):1002-12.

²⁹ 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(17):1597-607.

³⁰ 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(23):2187-98.

technique transcutanée par rapport à la chirurgie conventionnelle sur le même critère³¹. En outre, chaque alternative présente ses risques et ses complications.

Un essai contrôlé randomisé portant sur les patients à risque intermédiaire est disponible. Il est montré une non infériorité et l'absence de supériorité de l'implantation de bioprothèses par voie transcathéter par rapport à la chirurgie conventionnelle sur un critère composite associant les décès toutes causes et les accidents vasculaires cérébraux à 2 ans de suivi³.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DE SANTÉ PUBLIQUE

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, la valve aortique implantée par voie artérielle transcutanée EDWARDS SAPIEN 3 associée au système d'insertion COMMANDER a un intérêt de santé publique pour les patients à risque chirurgical intermédiaire, à haut risque chirurgical ou récusés à la chirurgie.

En conclusion, la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu (contre-indication à la chirurgie et haut risque chirurgical) et le Service Attendu (risque chirurgical intermédiaire) sont suffisants pour la modification des conditions d'inscription sur la Liste des Produits et Prestations prévues à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications portant sur les patients avec sténose aortique sévère symptomatique (surface valvulaire aortique indexée $< 0,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) :

- Contre-indiqué à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique. La contre-indication est caractérisée par un Euroscore logistique $\geq 20\%$ ou un score STS $\geq 10\%$.**
- A haut risque chirurgical. Le haut risque chirurgical est caractérisé par un score STS compris entre 8 et 10% et un risque de mortalité ou morbidité irréversible opératoire (jusqu'à 30 jours post-opératoires) $> 15\%$.**
- A risque chirurgical intermédiaire. Le risque chirurgical intermédiaire est caractérisé par un score STS compris entre 4 et 8%, une légère fragilité (évaluée par l'échelle de Katz associée à l'évaluation de la déambulation ou échelle équivalente), une atteinte viscérale ne pouvant être améliorée suite à l'intervention et un possible obstacle à la procédure.**

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

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

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU ET RENDU

05.1. SPÉCIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

³¹ Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, *et al.* Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014;370(19):1790-8.

05.2. MODALITÉS D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Environnement technique

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

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

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

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

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

Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)

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

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

Composition des équipes

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

► Voie Transfémorale

Doivent être présents en salle d'intervention un anesthésiste-réanimateur formé à la chirurgie cardiaque, un infirmier anesthésiste et deux opérateurs qualifiés dont au moins un cardiologue interventionnel et en plus doivent être disponibles un cardiologue échographiste et un chirurgien cardio-vasculaire et thoracique ou un chirurgien vasculaire.

► Voie Transapicale

Doivent être présents en salle d'intervention un anesthésiste-réanimateur formé à la chirurgie cardiaque, un infirmier anesthésiste et deux opérateurs qualifiés dont au moins un chirurgien cardio-vasculaire et thoracique et en plus doivent être disponibles un cardiologue échographiste et un cardiologue interventionnel.

► Voie Aortique directe

L'acte concernant la pose d'une bioprothèse valvulaire par voie aortique directe nécessite une mini-sternotomie.

Cet acte n'est pas référencé à la CCAM et en l'état actuel des connaissances, cette voie d'abord ne peut être recommandée.

Bilan pré-opératoire

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

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

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

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

Formation requise

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

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

Volume d'activité

Au minimum, réalisation de 2 actes d'implantation de bioprothèses valvulaires aortiques par voie 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 AMÉLIORATION DU SERVICE ATTENDU ET RENDU

06.1. COMPARETEURS RETENUS

Concernant la demande de revalorisation des niveaux d'ASR dans la contre-indication à la chirurgie ou le haut risque chirurgical, considérant l'absence de nouveaux éléments de preuve probants, les comparateurs retenus sont identiques à [l'avis de la Commission du 22 septembre 2015](#) :

- ▶ le comparateur retenu pour la contre-indication à la chirurgie est la valve de précédente génération EDWARDS SAPIEN XT ;
- ▶ le comparateur retenu pour le haut risque chirurgical est la chirurgie de remplacement valvulaire aortique.

Pour les patients à risque chirurgical intermédiaire, au regard des résultats des études PARTNER IIA et PARTNER II S3i, le comparateur retenu est la chirurgie de remplacement valvulaire aortique.

06.2. NIVEAUX D'ASA/ASR

Aucun élément probant nouveau n'a été fourni pour la demande de revalorisation des niveaux d'ASR octroyés dans la contre-indication à la chirurgie et le haut risque chirurgical.

Pour la demande d'extension d'indication aux patients à risque chirurgical intermédiaire, une étude de bon niveau de preuve a été fournie montrant la non infériorité de la valve de précédente génération EDWARDS SAPIEN XT sur un critère composite associant les décès et les accidents vasculaires cérébraux à 2 ans de suivi.

La Commission s'est prononcée pour :

- ▶ une amélioration mineure du service rendu (ASR IV) par rapport à la valve de précédente génération EDWARDS SAPIEN XT pour les patients contre-indiqués à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique ;
- ▶ une amélioration mineure du service rendu (ASR IV) par rapport à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique pour les patients ayant un haut risque chirurgical ;
- ▶ une amélioration mineure du service attendu (ASA IV) par rapport à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique pour les patients à risque chirurgical intermédiaire.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DURÉE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Le renouvellement d'inscription sera conditionné à :

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

La Commission prendra connaissance des données du registre France TAVI.

07.2. DURÉE D'INSCRIPTION PROPOSÉE

Jusqu'au 15 août 2020.

08 POPULATION CIBLE

D'après les recommandations de la Société Française de Cardiologie²⁶ 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*¹⁶, 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.*²⁸ 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 **7 810 patients**.
- ▶ 5,2% des patients opérables seraient à haut risque chirurgical (STS-PROM >10%), soit rapporté à la population française **3 030 patients**.
- ▶ 15,8% des patients opérables seraient à risque chirurgical intermédiaire (STS-PROM compris entre 5 et 10%) soit rapporté à la population française **9 220 patients**.

Cette estimation est une estimation basse car les indications retenues par la Commission concernent un score STS > 4%.

Les données du PMSI permettent d'apprécier la population rejointe qui est de l'ordre de 9 100 patients en 2016 :

Code	Libellé	Nombre d'actes
DBLF001	Pose d'une bioprothèse de la valve aortique par voie artérielle transcutanée	8578
DBLA004	Pose d'une bioprothèse de la valve aortique par abord de l'apex du cœur par thoracotomie sans CEC	488
TOTAL		9066

Ainsi, la population cible de la bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 implantée par voie artérielle transcutanée dans les indications retenues par la Commission est au minimum de 20 100 patients par an en France.

ANNEXE I Résumé tabulé - Etude Contrôlée randomisée

Référence	PARTNER IIA Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. N Engl J Med. 2016;374(17):1609-20. ClinicalTrials.gov : NCT01314313
Type de l'étude	Etude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert.
Date et durée de l'étude	Inclusion des patients entre décembre 2011 et novembre 2013. Suivi prévisionnel jusqu'à 5 ans.
Objectif de l'étude	Evaluer les performances et la sécurité de la bioprothèse valvulaire aortique EDWARDS SAPIEN XT par rapport à la chirurgie conventionnelle de remplacement valvulaire aortique chez des patients à risque chirurgical intermédiaire.
METHODE	
Critères de sélection	<u>Principaux critères d'inclusion :</u> ▶ Sténose aortique sévère symptomatique dégénérative (gradient moyen > 40 mmHg ou vitesse d'éjection supérieure à 4 m/s et une surface valvulaire aortique < 0,8 cm² ou une surface valvulaire effective < 0,5 cm²/m²). ▶ Classification NYHA ≥ II. ▶ Evaluation des patients par une heart team. ▶ Accord de la heart team (<i>a priori</i>) pour la réalisation d'une intervention coronarienne concomitante, le cas échéant. ▶ STS ≥ 4. Si le score STS < 4, présence de comorbidités non prises en compte dans le calcul du score STS. ▶ Accord du patient pour bénéficier d'un remplacement valvulaire aortique chirurgical, s'il est randomisé dans ce groupe de traitement.
Cadre et lieu de l'étude	54 centres aux Etats-Unis et au Canada.
Produits étudiés	Bioprothèse valvulaire aortique EDWARDS SAPIEN XT vs chirurgie de remplacement valvulaire.
Critère de jugement principal	Critère composite alliant les décès toutes causes et les accidents vasculaires cérébraux invalidants à 2 ans de suivi.
Critères de jugement secondaires	Sécurité, efficacité et performances hémodynamiques selon les définitions du VARC-2.
Taille de l'échantillon	Calcul du nombre de sujets nécessaires. Etude de non infériorité sur le critère de jugement principal : ▶ Hypothèse : taux de mortalité à 2 ans de 30% dans les deux groupes. ▶ Puissance (1-β) = 80%. ▶ Risque de première espèce en unilatéral α = 2,5%. ▶ Perte d'efficacité consentie : borne supérieure de l'IC du RR = 1,20. Estimation d'un échantillon de 2000 patients. Au total, 2032 patients inclus (1011 dans le groupe EDWARDS SAPIEN XT et 1021 dans le groupe chirurgie) puis stratification par voie d'abord : ▶ 1550 éligibles à la voie transfémorale : • 775 dans le groupe EDWARDS SAPIEN XT. • 775 dans le groupe chirurgie. ▶ 482 éligibles à une voie transthoracique (transapicale ou transaortique directe) : • 236 dans le groupe EDWARDS SAPIEN XT.

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

	246 dans le groupe chirurgie.																																										
Méthode de randomisation	Randomisation 1:1 après la stratification par voie d'abord.																																										
Méthode d'analyse des résultats	▶ Test de Fischer pour la comparaison des variables catégorielles. ▶ Test de de Student ou test de Wilcoxon pour la comparaison des variables continues. ▶ Courbes de survie : estimations selon la méthode de Kaplan-Meier et utilisation du test du log-rank. ▶ Utilisation du modèle de Cox et réalisation de test d'interaction.																																										
RESULTATS																																											
Nombre de sujets analysés	Intervention initiée : ▶ 994 dans le groupe EDWARDS SAPIEN XT. ▶ 944 dans le groupe chirurgie. Dispositif implanté : ▶ 974 dans le groupe EDWARDS SAPIEN XT. ▶ 936 dans le groupe chirurgie. Survivants à 30 jours : ▶ 944 dans le groupe EDWARDS SAPIEN XT. ▶ 896 dans le groupe chirurgie. Survivants à 1 an : ▶ 853 dans le groupe EDWARDS SAPIEN XT. ▶ 794 dans le groupe chirurgie. Survivants à 2 ans : ▶ 789 dans le groupe EDWARDS SAPIEN XT. ▶ 716 dans le groupe chirurgie.																																										
Durée du suivi	Suivi jusqu'à 2 ans..																																										
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	<table><tr><td></td><td>EDWARDS SAPIEN XT n=1011</td><td>Chirurgie n=1021</td></tr><tr><td>Age (ans)</td><td>81,5 ± 6,7</td><td>81,7 ± 6,7</td></tr><tr><td>Genre masculin</td><td>54,2% (548)</td><td>54,8% (560)</td></tr><tr><td>Score STS</td><td>5,8 ± 2,1</td><td>5,8 ± 1,9</td></tr><tr><td>NYHA III-IV</td><td>77,3% (782)</td><td>76,1% (776/1020)</td></tr><tr><td>Coronaropathie</td><td>69,2% (700)</td><td>66,5% (679)</td></tr><tr><td>Antécédent d'infarctus du myocarde</td><td>18,3% (185)</td><td>17,5% (179)</td></tr><tr><td>Antécédent de pontage coronaire</td><td>23,6% (239)</td><td>25,6% (261)</td></tr><tr><td>Antécédent d'intervention coronaire percutanée</td><td>27,1% (274)</td><td>27,6% (282)</td></tr><tr><td>Pathologie cérébro-vasculaire</td><td>32,1% (325)</td><td>31% (317)</td></tr><tr><td>Pathologie vasculaire périphérique</td><td>27,9% (282)</td><td>32,9% (336)</td></tr><tr><td>Fibrillation atriale</td><td>31% (313)</td><td>35,2% (359)</td></tr><tr><td>Régurgitation mitrale importante à sévère</td><td>16,8% (151/899)</td><td>19,1% (171/894)</td></tr><tr><td>Fragilité</td><td></td><td></td></tr></table>		EDWARDS SAPIEN XT n=1011	Chirurgie n=1021	Age (ans)	81,5 ± 6,7	81,7 ± 6,7	Genre masculin	54,2% (548)	54,8% (560)	Score STS	5,8 ± 2,1	5,8 ± 1,9	NYHA III-IV	77,3% (782)	76,1% (776/1020)	Coronaropathie	69,2% (700)	66,5% (679)	Antécédent d'infarctus du myocarde	18,3% (185)	17,5% (179)	Antécédent de pontage coronaire	23,6% (239)	25,6% (261)	Antécédent d'intervention coronaire percutanée	27,1% (274)	27,6% (282)	Pathologie cérébro-vasculaire	32,1% (325)	31% (317)	Pathologie vasculaire périphérique	27,9% (282)	32,9% (336)	Fibrillation atriale	31% (313)	35,2% (359)	Régurgitation mitrale importante à sévère	16,8% (151/899)	19,1% (171/894)	Fragilité		
		EDWARDS SAPIEN XT n=1011	Chirurgie n=1021																																								
	Age (ans)	81,5 ± 6,7	81,7 ± 6,7																																								
	Genre masculin	54,2% (548)	54,8% (560)																																								
	Score STS	5,8 ± 2,1	5,8 ± 1,9																																								
	NYHA III-IV	77,3% (782)	76,1% (776/1020)																																								
	Coronaropathie	69,2% (700)	66,5% (679)																																								
	Antécédent d'infarctus du myocarde	18,3% (185)	17,5% (179)																																								
	Antécédent de pontage coronaire	23,6% (239)	25,6% (261)																																								
	Antécédent d'intervention coronaire percutanée	27,1% (274)	27,6% (282)																																								
	Pathologie cérébro-vasculaire	32,1% (325)	31% (317)																																								
	Pathologie vasculaire périphérique	27,9% (282)	32,9% (336)																																								
	Fibrillation atriale	31% (313)	35,2% (359)																																								
	Régurgitation mitrale importante à sévère	16,8% (151/899)	19,1% (171/894)																																								
Fragilité																																											
	<table><tr><td>Test de marche (5 m) > 7 s</td><td>44,4% (416/936)</td><td>46,4% (418/901)</td></tr><tr><td>Albumine sérique < 3,5 g/dl</td><td>15,2% (150/988)</td><td>14,7% (140/951)</td></tr></table>	Test de marche (5 m) > 7 s	44,4% (416/936)	46,4% (418/901)	Albumine sérique < 3,5 g/dl	15,2% (150/988)	14,7% (140/951)																																				
Test de marche (5 m) > 7 s	44,4% (416/936)	46,4% (418/901)																																									
Albumine sérique < 3,5 g/dl	15,2% (150/988)	14,7% (140/951)																																									
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Analyse en non infériorité sur le critère composite associant les décès toutes causes et les accidents vasculaires cérébraux à 2 ans de suivi :																																										
	<table><tr><td></td><td colspan="3">Per protocole</td><td colspan="3">Intention de traiter</td></tr><tr><td></td><td>Nb à risque</td><td>%</td><td>RR IC_{95%}, p</td><td>Nb à risque</td><td>%</td><td>RR IC_{95%}</td></tr><tr><td>SAPIEN XT</td><td>774</td><td>19,3%</td><td rowspan="2">0,899 IC_{95%} [0,7509-1,0761], p NI =0,0008</td><td>774</td><td>18,9%</td><td rowspan="2">0,916 IC_{95%} [0,7673-1,0930], p NI =0,0014</td></tr><tr><td>Chirurgie</td><td>695</td><td>21,1%</td><td>695</td><td>21%</td></tr></table>		Per protocole			Intention de traiter				Nb à risque	%	RR IC _{95%} , p	Nb à risque	%	RR IC _{95%}	SAPIEN XT	774	19,3%	0,899 IC _{95%} [0,7509-1,0761], p NI =0,0008	774	18,9%	0,916 IC _{95%} [0,7673-1,0930], p NI =0,0014	Chirurgie	695	21,1%	695	21%																
		Per protocole			Intention de traiter																																						
		Nb à risque	%	RR IC _{95%} , p	Nb à risque	%	RR IC _{95%}																																				
	SAPIEN XT	774	19,3%	0,899 IC _{95%} [0,7509-1,0761], p NI =0,0008	774	18,9%	0,916 IC _{95%} [0,7673-1,0930], p NI =0,0014																																				
Chirurgie	695	21,1%	695		21%																																						

**Résultats inhérents
au(x) critère(s) de
jugement
secondaire(s)**

Données procédurales :

- ▶ 10 patients du groupe SAPIEN XT avec une embolisation de valve → 4 patients ont eu une seconde procédure de type valve-in-valve, 2 arrêts de la procédure, 3 conversions chirurgicales en urgence et 1 décès.
- ▶ 22 procédures valve-in-valve (2,2%) pour cause de fuite résiduelle importante à sévère.
- ▶ Parmi les patients chez qui la procédure a été initiée :
 - 14,5% (137/944) des patients du groupe chirurgie ont eu un pontage coronarien concomitant.
 - 3,9% (39/994) des patients du groupe SAPIEN XT ont une intervention coronarienne percutanée concomitante.

Données de sécurité pendant le suivi :

Estimations selon la méthode de Kaplan-Meier sur la population en intention de traiter :

	J30		1 an		2 ans	
	SAPIEN XT n=1011	Chirurgie n=1021	SAPIEN XT n=1011	Chirurgie n=1021	SAPIEN XT n=1011	Chirurgie n=1021
Décès toutes causes	3,9% (39)	4,1% (41)	12,3% (123)	12,9% (124)	16,7% (166)	18% (170)
Décès cardiaques	3,3% (33)	3,2% (32)	7,1% (70)	8,1% (77)	10,1% (97)	11,3% (104)
AIT	0,9% (9)	0,4% (4)	2,4% (23)	1,8% (16)	3,7% (34)	2,3% (20)
AVC invalidant	3,2% (32)	4,3% (43)	5% (49)	5,8% (56)	6,2% (59)	6,4% (61)
AVC non invalidant	2,3% (23)	1,8% (18)	3% (30)	2,5% (24)	3,4% (33)	2,9% (27)
Décès toutes causes + AVC invalidants	6,1% (62)	8% (80)	14,5% (145)	16,4% (160)	19,3% (192)	21,1% (202)
Ré-hospitalisation	6,5% (64)	6,5% (62)	14,8% (142)	14,7% (135)	19,6% (183)	17,3% (156)
Infarctus du myocarde	1,2% (12)	1,9% (19)	2,5% (24)	3% (29)	3,6% (33)	4,1% (37)
Complications vasculaires majeures	7,9% (80)	5% (51)	8,4% (84)	5,3% (54)	8,6% (86)	5,5% (55)
Saignements majeurs ou invalidants	10,4% (105)	43,4% (442)	15,2% (151)	45,5% (460)	17,3% (169)	47% (471)
Nouveau stimulateur cardiaque	8,5% (85)	6,9% (69)	9,9% (98)	8,9% (85)	11,8% (114)	10,3% (96)
Fibrillation atriale	9,1% (91)	26,4% (265)	10,1% (100)	27,2% (272)	11,3% (110)	27,3% (273)
Insuffisance rénale aiguë (stade 3)	1,3% (13)	3,1% (31)	3,4% (32)	5% (4,8)	3,8% (36)	6,2% (57)
Réintervention sur la valve aortique	0,4% (4)	0	1,2% (11)	0,5% (4)	1,4% (13)	0,6% (5)
Obstruction coronaire	0,4% (4)	0,6% (6)	0,4% (4)	0,6% (6)	0,4% (4)	0,6% (6)
Endocardite	0	0	0,4% (4)	0,6% (6)	0,4% (4)	0,6% (6)

Analyses en sous-groupe par voie d'abord (non dimensionnées pour conclure, réalisée à titre exploratoire) :

	Nb pts	SAPIEN XT	Chirurgie	HR IC _{95%}
Transfémorale	1550	16,8% (128/775)	20,4% (149/775)	0,79 [0,62-1,00]
Transthoracique	482	27,7% (64/236)	23,4% (53/246)	1,21 [0,84-1,74]

Performances hémodynamiques :

Fuites paravalvulaires à J30 :

- ▶ Modérées → 22,5% ;
- ▶ Importantes à sévères → 3,7%.

Commentaires	▶ Etude financée par Edwards Lifesciences. ▶ Méthode de randomisation non décrite. ▶ Tous les critères de jugement répondent à des définitions standardisées et établies <i>a priori</i>. ▶ Critère de jugement principal de type combiné. ▶ Choix de la perte d'efficacité consentie sur le critère de jugement principal non cliniquement argumentée. ▶ Analyses en sous-groupes réalisées à titre exploratoire. ▶ 14,5% des patients du groupe chirurgie ont eu une intervention cardiaque chirurgicale lourde concomitante.
---------------------	---