

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

AVIS DE LA CNEDiMts
3 décembre 2019

*Faisant suite à l'examen du 08/10/2019, la CNEDiMts a adopté un projet d'avis le 22/10/2019.
Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 19/11/2019. La CNEDiMts a adopté l'avis le 03/12/2019.*

CONCLUSIONS

PORTICO, bioprothèse valvulaire aortique implantée par voie transfémorale

Demandeur : ABBOTT MEDICAL France SAS (France)

Fabricant : ST JUDE MEDICAL (Etats-Unis)

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

Indications retenues :	<p>Patient avec sténose aortique native sévère symptomatique (surface valvulaire aortique indexée < 0,5 cm²/m²) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Contre-indiqué à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique. La contre-indication est caractérisée par un Euroscore logistique ≥ 20% ou un score STS ≥ 10%. - A haut risque. Le haut risque 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%. <p>Il est rappelé la nécessité du respect de toutes les contre-indications figurant au marquage CE des dispositifs.</p> <p>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).</p>
Service Attendu (SA) :	Suffisant.
Comparateurs retenus :	Autres bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie transcathéter inscrites sur la LPPR.
Amélioration du SA :	ASA V
Type d'inscription :	Nom de marque.
Durée d'inscription :	5 ans.

Données analysées :	<p>Ont été retenues :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée visant à montrer la non infériorité de PORTICO par rapport à d'autres bioprothèses valvulaires aortiques transcathéter. Le critère de jugement principal d'efficacité était le taux de décès et d'accidents vasculaires cérébraux invalidants à 1 an de suivi. Le critère de jugement principal de tolérance était le taux de mortalité toutes causes, AVC invalidants, saignements engageant le pronostic vital avec transfusion, insuffisance rénale aiguë avec dialyse, complications vasculaires majeures à 30 jours de suivi. L'étude a porté sur 750 patients. - Une étude comparative rétrospective faisant appel aux scores de propension et réalisée chez des patients tout-venants. Cette étude visait à comparer PORTICO à COREVALVE EVOLUT en termes de résultats procéduraux, à court ou moyen terme chez 223 patients. - Deux études observationnelles, prospectives, multicentriques évaluant les performances de PORTICO : <ul style="list-style-type: none"> • à court terme (1 an) chez 222 patients ; • à long termes (jusqu'à 5 ans) chez 973 patients. Les résultats à 1 an de cette étude sont fournis.
---------------------	---

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>Environnement technique :</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> <p>Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)</p> <p>L'indication du remplacement valvulaire aortique doit être évaluée lors d'une réunion de concertation multidisciplinaire (RCP) en prenant en compte les comorbidités, les scores dédiés et la balance bénéfices / risques entre les techniques chirurgicale et transcathéter et le cas échéant, la voie d'abord envisagée. Cette RCP doit être assortie de la rédaction d'un compte rendu qui sera annexé au dossier médical du patient.</p>

La réunion de concertation pluridisciplinaire doit impliquer un chirurgien cardiaque, un cardiologue interventionnel, un cardiologue non interventionnel et un anesthésiste-réanimateur spécialisé en chirurgie cardiaque. L'obtention de l'avis d'un gériatre est très fortement recommandée. Pour les patients d'au moins 80 ans, une évaluation gériatrique standardisée est souhaitable. Toutes les autres spécialités médicales peuvent être consultées autant que de besoin notamment les spécialistes en imagerie cardiaque radiologique dont le rôle est incontournable dans le bilan pré-procédural.

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 Sous-clavière

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

- Voie Aortique directe

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

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

Bilan préopératoire :

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

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

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

	<p>Formation requise : Tout opérateur d'un centre actuellement habilité ou amené à l'être doit :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Appartenir à un centre pratiquant plus de 200 actes de chirurgie valvulaire 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. <p>Volume d'activité : Au minimum, réalisation de 100 actes d'implantation de bioprothèses valvulaires aortiques par voie artérielle transcutanée ou par voie transapicale par an (pour un centre ayant plus de 2 ans d'expérience dans cette activité).</p> <p>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.</p>
<p>Etudes complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription</p>	<p>En sus de l'actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations et conformément au référentiel portant sur les bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie transcathéter (TAVI) adopté le 29 janvier 2019, devront être fournies lors du renouvellement d'inscription :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données observationnelles en pratique courante. Ces données de suivi devront porter sur un nombre significatif de patients et représentatif de la population cible concernée. Elles devront décrire la symptomatologie et la qualité de vie des patients (selon des échelles validées), la durabilité (thrombose de la valve, endocardite, dysfonction non structurale de la valve, dysfonction structurale de la valve modérée à sévère, échec de la valve prothétique selon les définitions standardisées du consensus EAPCI-ESC-EACTS en vigueur) à long terme (5 ans puis 10 et 15 ans), l'évaluation tardive de la surface valvulaire et l'accessibilité à une revascularisation coronaire percutanée après implantation par voie transcathéter d'une bioprothèse valvulaire aortique. - Les résultats à long terme de l'étude contrôlée randomisée PORTICO IDE. <p>La Commission prendra également connaissance des données du registre France TAVI.</p>
<p>Population cible :</p>	<p>Dans les indications revendiquées, la population cible de la bioprothèse PORTICO implantée par voie transfémorale est au minimum de 11 140 patients par an en France. Depuis les cinq dernières années, le nombre d'implantations de bioprothèses valvulaires aortiques par voie mini-invasive est en croissance constante (indications admises au remboursement ou non).</p>

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

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

01.1. MODELES ET REFERENCES

Les références concernées par la demande sont les suivantes :

Référence de la valve PORTICO	Référence du système de mise en place PORTICO	Référence du système de chargement PORTICO
PRT-23	PRT-DS-TF-18F	PRT-LS-TF / ALT-18F
PRT-25		
PRT-27	PRT-DS-TF-19F	PRT-LS-TF / ALT-19F
PRT-29		

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire, stérile. La stérilisation de la bioprothèse est réalisée avec une solution de conservation à base de formaldéhyde. Les ancillaires sont stérilisés à l'oxyde d'éthylène.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

Les indications revendiquées par le fabricant sont :

« Patient avec sténose aortique native 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 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 ou transapicale.

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

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES

Les comparateurs revendiqués sont : « les autres bioprothèses de la valve aortique implantables par voie artérielle transcutanée déjà prises en charge ».

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

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

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III (DMI), notification par le BSI Group The Netherlands B.V. (n°2797), Pays-Bas.

03.2. DESCRIPTION

La bioprothèse PORTICO se compose d'un stent auto-expansible en Nitinol radio-opaque sur lequel est suturée une valve à 3 feuillets en péricarde bovin. La bioprothèse est dotée d'une collerette en péricarde porcine suturée à l'armature du stent destinée à prévenir les fuites paravalvulaires. Avant l'intervention, la bioprothèse PORTICO doit être sertie sur son système de mise en place. Elle est implantée par voie rétrograde transfémorale sans retrait de la valve native. Cette bioprothèse est disponible en 4 diamètres : 23, 25, 27 et 29 mm permettant de traiter des patients ayant un diamètre d'anneau aortique compris entre 19 et 27 mm :

Diamètre de la valve PORTICO	Diamètre natif de l'anneau	Diamètre de l'aorte ascendante
23 mm	19 à 21 mm	26 à 36 mm
25 mm	21 à 23 mm	28 à 38 mm
27 mm	23 à 25 mm	30 à 40 mm
29 mm	25 à 27 mm	32 à 42 mm

Le diamètre externe de l'extrémité distale du système de mise en place est de 18 F pour les valves de diamètre 23 et 25 mm et de 19 F pour les valves de diamètre 27 et 29 mm.

La bioprothèse PORTICO peut être repositionnée à deux reprises sous la condition qu'elle n'ait pas été déployée à plus de 80% ou retirée.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

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 ASSOCIE

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 60, octobre 2019), 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

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

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

04.1.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES

Des données non spécifiques étayant l'intérêt d'utiliser des techniques transcathéter pour traiter les sténoses aortiques sévères symptomatiques pour des patients ayant une contre-indication à la chirurgie ou un haut risque ont été fournies. Il s'agit des recommandations de

pratique clinique américaine et européenne^{1,2}, des données cliniques issues de la pratique française (registres FRANCE 2 et FRANCE TAVI) ainsi que du rapport d'évaluation de la HAS datant de 2011³.

Par ailleurs, une recommandation de pratique clinique sur l'utilisation préférentielle de la voie chirurgicale ou transcathéter chez les patients à risque intermédiaire ou à bas risque a été fournie⁴. Elle n'a pas été retenue compte tenu du fait que sa méthode d'élaboration est trop peu décrite.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Six études spécifiques à la bioprothèse PORTICO ont été fournies. Il s'agit des études suivantes :

- **L'étude PORTICO-IDE** prospective, multicentrique contrôlée et randomisée (PORTICO vs gammes SAPIEN et COREVALVE) réalisée afin d'obtenir l'agrément FDA. Cette étude non publiée est fournie sous la forme d'un protocole et d'un rapport d'étude. Elle est détaillée en suivant.
- **L'étude PORTICO I** fournie sous la forme d'un protocole, d'un rapport d'étude et de deux publications^{5,6}. Il s'agit d'un registre portant sur près de 1 000 patients. Cette étude est détaillée en suivant.
- **L'étude PORTICO TAVI** fournie sous la forme de quatre publications^{7,8,9,10}. Cette étude est détaillée en suivant.
- **L'étude de Giordano A. et al.** rétrospective, comparative faisant appel aux scores de propension (PORTICO vs COREVALVE EVOLUT)¹¹. Cette étude est détaillée en suivant.
- **L'étude de Pearlman GY et al.** non comparative portant sur un faible nombre de patients (< 100 patients)¹². Au vu de ses caractéristiques, cette étude n'a pas été retenue par la Commission.
- **L'étude de Del Trigo M et al.** comparative (PORTICO vs SAPIEN XT), non randomisée (appariement) portant sur un faible nombre de patients (< 100 patients)¹³. Le comparateur de cette étude est une bioprothèse d'ancienne génération. Au vu de ses caractéristiques

¹ 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;70(2):252-289.

² 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. Eur Heart J. 2017;38(36):2739-2791.

³ Haute Autorité de Santé. Réévaluation des bioprothèses valvulaire aortiques implantées par voie artérielle transcutanée ou par voie transapicale. Saint-Denis La Plaine ; 2011.

⁴ Vandvik PO, Otto CM, Siemieniuk RA, Bagur R, Guyatt GH, Lytvyn L, et al. Transcatheter or surgical aortic valve replacement for patients with severe, symptomatic, aortic stenosis at low to intermediate risk: a clinical practice guideline. BMJ. 2016;354:i5085.

⁵ Maisano F, Worthley S, Rodès-Cabeau J, Linke AH, Fichtischerer S, Schäfer U, et al. Early commercial experience from transcatheter aortic valve implantation using the PORTICO bioprosthetic valve: 30-day outcomes in the multicentre PORTICO-1 study. AuroIntervention. 2018;14(8):886-893.

⁶ Sondergaard L, Rodès-Cabeau J, Hans-Peter Linke A, Fichtischerer S, Schäfer U, Kuck KH, et al. One-year outcomes with a self-expanding, repositionable transcatheter heart valve in severe aortic stenosis patients: POTICO-I. J Am Coll Cardiol. 2018. [sous presse].

⁷ Möllmann H, Linke A, Holzhey DM, Walther T, Manoharan G, Schäfer U, et al. Implantation and 30-day follow-up on all 4 valve sizes within the Portico transcatheter aortic bioprosthetic family. JACC Cardiovasc Interv. 2017;10(15):1538-1547.

⁸ Linke A, Holzhey D, Möllmann H, Manoharan G, Schäfer U, Frerker C, et al. Treatment of aortic stenosis with a self-expanding, resheathable transcatheter valve: one-year results of the international multicenter Portico Transcatheter aortic valve implantation system study. Circ Cardiovasc Interv. 2018;11(2):e005206.

⁹ Walther T, Manoharan G, Linke A, Möllmann H, Holzhey D, Worthley SG, et al. Incidence of new-onset left bundle branch block and predictors of new pacemaker following transcatheter aortic valve replacement with the Portico valve. Eur J Cardiothorac Surg. 2018;54(3):467-474.

¹⁰ Manoharan G, Linke A, Moellmann H, Redwood S, Frerker C, Kovac J, et al. Multicentre clinical study evaluating a novel resheatable annular functioning self-expanding transcatheter aortic valve system: safety and performance results at 30 days with the Portico system. EuroIntervention. 2016;12(6):768-774.

¹¹ Giordano A, Corcione N, Ferraro P, Pieri P, Avellino R, Frati G, et al. Propensity-score-adjusted comparison of Evolut vs Portico devices for transcatheter aortic valve implantation. J Cardiovasc Med. 2019;20(5):351-357.

¹² Pearlman GY, Cheung A, Dumont E, Stub D, Dvir D, Del Trigo M, et al. Transcatheter aortic valve replacement with the Portico valve: one-year results of the early Canadian experience. EuroIntervention. 2017;12(13):1653-1659.

¹³ Del Trigo M, Dahou A, Webb JG, Dvir D, Puri R, Abdul-Jawad Altisent O, et al. Self-expanding Portico valve versus balloon-expandable SAPIEN XT valve in patients with small aortic annuli : comparison of hemodynamic performance. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2016;69(5):501-508.

et disposant d'une étude comparative, randomisée, PORTICO-IDE, de meilleur niveau de preuve, cette étude n'a pas été retenue. Par ailleurs,

PORTICO-IDE (voir résultats détaillés dans le résumé tabulé annexe II)

Objectif :

Evaluer la sécurité et l'efficacité de l'implantation de la bioprothèse PORTICO par voie transfémorale ou par voie d'abord alternative chez des patients à haut risque ou à risque extrême.

Méthode :

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée (1:1), en ouvert visant à montrer la non infériorité de PORTICO *versus* les autres TAVIs commercialement disponibles (gamme COREVALVE et EDWARDS SAPIEN) chez des patients à haut risque ou à risque extrême.

L'ensemble des critères de jugement principaux et secondaires étaient testés en non infériorité sur la population en intention de traiter.

Les critères de jugement principaux étaient les suivants :

- Critère composite de sécurité évalué à 30 jours associant : la mortalité toutes causes, les accidents vasculaires cérébraux invalidants, les saignements engageant le pronostic vital et nécessitant une transfusion, l'insuffisance rénale aiguë nécessitant la mise en place d'une dialyse et les complications vasculaires (perte d'efficacité consentie = 8,5%).
- Critère d'efficacité visant à évaluer à 12 mois le taux de décès toutes causes et le taux d'accidents vasculaires cérébraux invalidants (perte d'efficacité consentie = 8%).

Par ailleurs, le protocole prévoyait d'analyser les critères de jugement secondaires selon la méthode séquentielle hiérarchique avec l'ordre suivant :

- Régurgitation aortique sévère à 1 an (perte d'efficacité consentie = 4%) ;
- La qualité de vie des patients évaluée selon le questionnaire KCCQ à 1 an (perte d'efficacité consentie = 10 points) ;
- La régurgitation aortique importante à sévère à 1 an (perte d'efficacité consentie = 6%) ;
- Le test de marche de 6 minutes à 1 an (perte d'efficacité consentie = 36 m).

Le calcul du nombre de sujets nécessaires prévoyait l'inclusion d'au moins 750 patients.

Résultats :

Au total, 750 patients ont été enrôlés (381 dans le groupe PORTICO et 369 dans le groupe contrôle) et 735 implantés (374 dans le groupe PORTICO et 361 dans le groupe contrôle).

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables dans les deux groupes de traitement à l'exception de la surface valvulaire aortique qui était plus grande dans le groupe de patients bénéficiant de la pose de la bioprothèse PORTICO. Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion sont reprises ci-dessous :

Caractéristiques	PORTICO n=381	Autres TAVIs n=369
Age (ans)	83 ans ± 7,6	83,66 ans ± 7
Genre féminin	52%	53,4%
Score STS	6,39 ± 3,44	6,59 ± 3,38
Euroscore II	6,81 ± 7,60	6,64 ± 5,84
Classe NYHA		
II	28,6%	27,1%
III	60,1%	63,4%
IV	11,3%	9,5%
Score de fragilité (/4)	Médiane 2,0	Médiane 2,0
Antécédent de coronaropathie	69,8%	69,4%
Antécédent d'infarctus du myocarde	14,4%	11,7%
Antécédent de pontage aorto-coronarien	23,1%	20,6%
Antécédent de pathologie cérébrovasculaire	16,3%	16,3%
Antécédent de pathologie vasculaire	18,9%	17,6%
Pathologie pulmonaire chronique	41,5%	40,1%
Thorax hostile	2,9%	5,1%
Pathologie rénale	25,2%	25,5%
Fibrillation auriculaire	32,8%	39,3%
Stimulateur cardiaque	15,0%	17,1%
Hypertension pulmonaire	34,4%	34,1%

Les données procédurales rendent compte des résultats suivants :

Données procédurales	PORTICO n=376	Autres TAVIs n=369
Succès procédural	96%	98,6%
2 TAVI implantées	2,9%	1,1%
Conversion chirurgicale en urgence	0%	0,3%
Migration de la valve	1,1%	0%

Tous les résultats rapportés ci-dessous portent sur la population en intention de traiter.

Les résultats relatifs aux critères de jugement principaux sont repris en suivant :

	PORTICO n=381	Autres TAVIs n=369	Limite supérieure de l'IC à 95%
Tolérance (taux de mortalité toutes causes, AVC invalidants, saignements engageant le pronostic vital avec transfusion, insuffisance rénale aiguë avec dialyse, complications vasculaires majeures à 30 jours)	14,1%	9,6%	8,4%
Efficacité (taux de mortalité toutes causes et d'AVC invalidants à 1 an)	14,9%	13,5%	5,7%

Les résultats relatifs aux critères de jugement secondaires selon la méthode séquentielle hiérarchique prévue au protocole sont repris en suivant :

	PORTICO n=381	Autres TAVIs n=369	Différence	IC _{90%} / p	Résultat
Régurgitation aortique sévère à 1 an	0,4%	0%	0,4%	-1,59% ; 2,34% p=0,0012	Passe
Qualité de vie (KCCQ)	75,4	75,9	-0,5	-3,49 ; 2,46 p<0,0001	Passe
Régurgitation aortique importante à sévère à 1 an	7,8%	1,5%	6,3%	3,40% ; 9,24% p NS	Echec
Test de marche de 6 minutes à 1 an	Non rapporté car échec au test précédent				

Par ailleurs, les résultats de sécurité font état d'implantation plus fréquentes de stimulateurs cardiaques dans le groupe PORTICO par rapport au groupe contrôle :

A 30 jours	PORTICO n=381	Autres TAVIs n=369
Nouvelle implantation de stimulateur cardiaque	27,4% IC _{95%} [22,61% ; 32,64%]	11,5% IC _{95%} [8,15% ; 15,65%]

Commentaires :

Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée dont la méthodologie permet d'évaluer de nombreux critères cliniques en non infériorité. Néanmoins, cette étude présente de nombreuses insuffisances limitant son interprétation. La perte d'efficacité consentie sur le critère primaire de tolérance n'est pas cliniquement argumentée, les populations d'analyse portent sur la seule population en intention de traiter alors que l'analyse en non infériorité doit porter en premier lieu sur la population en per protocole. Il existe de nombreuses données manquantes et aucune analyse de sensibilité n'est fournie. En termes cliniques, il est impossible de conclure sur la non infériorité de la valve PORTICO sur les autres TAVIs disponibles sur les deux critères de jugement principaux. Par contre, l'implantation de la valve PORTICO se fait au détriment d'un plus grand nombre de fuites aortiques et de nouvelles implantations de stimulateurs cardiaques. Au total, il s'agit d'une étude non probante de faible niveau de preuve.

L'étude de Giordano A. et al.¹¹

Objectif :

Comparer les résultats procéduraux, à court terme et moyen terme des bioprothèses valvulaires aortique PORTICO et COREVALVE EVOLUT.

Méthode :

Analyse rétrospective du registre Italien RISPEVA. Sélection de deux centres à haut volume d'implantation où l'équipe implante à la fois les prothèses PORTICO ou COREVALVE EVOLUT. Plus particulièrement, toutes les procédures doivent avoir été réalisées par le même opérateur.

Inclusion des patients tout-venants.

Appariement des patients sur score de propension prenant en compte : l'âge, le genre, le risque chirurgical, l'indice de surface corporelle, le taux de créatinine sérique, la fraction d'éjection du ventricule gauche, le pic du gradient valvulaire aortique, le gradient aortique moyen, la classe fonctionnelle, l'Euroscore logistique, l'Euroscore II, les antécédents d'infarctus du myocarde, les antécédents d'accident vasculaire cérébral, les antécédents de valvuloplastie, les antécédents de pontage aorto-coronarien, la broncho-pneumopathie obstructive, l'approche percutanée, la taille du dispositif, le guidage par échographie transoesophagienne, le nombre de dispositifs implantés et la nécessité d'une post-dilatation.

Tous les événements observés ont été rapportés selon les définitions du VARC, à l'exception des fuites aortiques.

Résultats :

Un total de 223 patients ont été inclus dans l'analyse (114 dans le groupe PORTICO et 119 dans le groupe COREVALVE EVOLUT).

Les caractéristiques des patients sont similaires hormis sur les paramètres : classification fonctionnelle (patients plus symptomatiques dans le groupe COREVALVE EVOLUT), Euroscore logistique (score plus élevé dans le groupe COREVALVE EVOLUT) et taux de créatinine sérique (plus élevé dans le groupe COREVALVE EVOLUT).

Les principaux résultats après prise en compte du score de propension sont repris dans le tableau suivant :

	Hazard ratio ou Odds ratio*	IC _{95%}	p
Décès	0,753	0,390 ; 1,453	NS
Evènements indésirables majeurs	0,754	0,391 ; 1,454	NS
Nouvelle implantation de stimulateur cardiaque	0,527	0,309 ; 0,897	0,018
Régurgitation aortique ≥ 2+/4+	1,026	0,361 ; 2,915	NS

*<1 en faveur de PORTICO ; >1 en faveur de COREVALVE EVOLUT

Commentaires :

Il s'agit d'une étude rétrospective de faible qualité méthodologique faisant appel aux scores de propension dont toutes les variables cliniques d'intérêt ne sont pas prises en compte dans l'appariement. Les patients inclus dans l'analyse sont issus d'une sélection de deux seuls centres implantateurs à haut volume et plus précisément de deux opérateurs ce qui est non représentatif de la pratique courante. Par ailleurs, les définitions utilisées pour caractériser les fuites aortiques ne revêtent pas des définitions harmonisées. Au total, il s'agit d'une étude non randomisée, portant sur un faible effectif avec des données à moyen terme et des patients à risque plus important dans le groupe COREVALVE EVOLUT. Il s'agit d'une étude intéressante exploratoire qui ne permet pas de conclure.

PORTICO I (NCT01802788) – Résultats à 1 an de suivi

Objectif :

Evaluer la sécurité et les performances de la bioprothèse PORTICO à 30 jours, 1 an puis tous les ans jusqu' à 5 ans de suivi dans le cadre de la pratique de routine.

Méthode :

Il s'agit d'une étude, multicentrique, à simple bras visant à évaluer la sécurité et les performances de la valve PORTICO à moyen terme chez des patients ayant une sténose aortique sévère à haut risque chirurgical (EuroScore logistique ≥ 20%, score STS ≥ 10% ou décision d'une équipe multidisciplinaire). Deux cohortes ont été constituées : une cohorte prospective (cohorte A) et une cohorte rétrospective issue des études pré-market (cohorte B). Il a été calculé que la cohorte A devait comporter au moins 866 patients (en se basant sur un taux de mortalité de 22,1% à 1 an de suivi, une valeur supérieure de l'intervalle de confiance à 97,5% de 25,4% et un taux de perdus de vue de 10%).

Le critère de jugement principal était l'évaluation du taux de décès toutes causes à 1 an de suivi. Les critères de jugement secondaires étaient les critères conventionnels du VARC-2 à 30 jours, 1 an, puis une fois par an jusqu'à 5 ans de suivi.

Résultats :

Les résultats sont disponibles pour la cohorte prospective A. Entre avril 2013 et juin 2017, 973 patients ont été inclus et 941 patients ont bénéficié d'une tentative de mise en place de la valve PORTICO au sein des 61 centres actifs.

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

	n=941
Age	82,4 ans ± 5,9
Genre féminin	65,7%
Euroscore logistique I	15,7% ± 11,3
Score STS	5,8 ± 4,8 4,0 [3,0-6.6]

En termes de données procédurales, 96% des patients (n=903) ont bénéficié de l'implantation d'une seule valve et 2% des patients (n=19) ont bénéficié de l'implantation de deux valves. La procédure a été un échec pour 2% des patients (n=19). Durant la procédure, la valve a été recapturée dans 41,4% des cas. Au total, 88,9% des patients ont nécessité une pré-dilatation et 43,3% ont nécessité une post-dilatation. Tous les patients ont bénéficié d'un abord transfémoral.

A 1 an, l'évaluation de la survie (632 patients soumis au risque) :

- globale est de 87,9% IC_{95%} [85,6% ; 89,9%] ;
- sans décès d'origine cardiovasculaire est de 93,4% IC_{95%} [91,6% ; 94,9%].

Les résultats cliniques sont repris en suivant :

	30 jours n=828*	1 an n=717**
Décès toutes causes	2,7%	12,1%
Décès cardiovasculaires	2,5%	6,6%
AVC		
AVC invalidants	1,6%	2,2%
AVC non invalidants	1%	1,9%
Accident ischémique transitoire	0,4%	1,2%
Infarctus du myocarde	1,6%	2,5%
Insuffisance rénale aiguë (stade 2 / 3)	3%	4,2%
Saignements		
Engageant le pronostic vital	3,1%	3,2%
Majeur	8,6%	8,7%
Complications vasculaires majeures	5,5%	5,7%
Nouveau stimulateur cardiaque	19%	21,3%

* jusqu'à J30 : 25 décès, 24 retraits de consentement et 64 données manquantes

** entre J30 et 1 an : 86 décès, 51 retraits de consentement et 38 données manquantes

Les résultats liés à l'évaluation des fuites paravalvulaires sont repris en suivant :

	30 jours n=524	1 an n=524
None / trace / trivial	27,7%	28,6%
Mild	68,3%	68,8%
Moderate	4%	2,6%
Severe	0%	0%

Commentaires :

Le registre PORTICO I est une étude à simple bras. Les résultats de la cohorte B ne sont pas rapportés. Les caractéristiques des patients sont peu décrites. Elles rendent compte des scores de risque opératoire et peu des comorbidités associées. Au regard des seuls scores de risque disponibles, l'étude a été réalisée chez des patients à risque intermédiaire et non à haut risque comme le prévoyait les critères d'inclusion. Bien que ce registre ne soit pas réalisé complètement dans les indications revendiquées, la Commission l'a retenu compte tenu du nombre important de patients inclus avec un suivi disponible à 1 an. Au total, il s'agit d'une étude intéressante à titre exploratoire mais qui ne permet pas de conclure sur l'efficacité et la sécurité du dispositif PORTICO. A noter qu'il existe de nombreuses données manquantes en ce qui concerne l'évaluation échocardiographique des patients durant le suivi.

PORTICO TAVI (NCT01493284) – Résultats à 1 an de suivi

Objectif :

Evaluer la sécurité et les performances de la bioprothèse PORTICO à court- terme.

Méthode :

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, à simple bras visant à évaluer la sécurité et les performances de la valve PORTICO à court terme chez des patients ayant une sténose aortique sévère à haut risque chirurgical.

Le critère de jugement principal était l'évaluation du taux de décès toutes causes à 30 jours de suivi. Les critères de jugement secondaires étaient l'évaluation à 30 jours du taux de décès d'origine cardiovasculaire, du taux d'infarctus du myocarde, du taux d'accidents vasculaires cérébraux, du taux d'insuffisance rénale aiguë, du taux de complications au niveau du point d'accès et du taux de saignements.

Résultats :

Entre décembre 2011 et juin 2017, 222 patients ont été inclus.

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

	n=941
Age	83 ans \pm 4,6
Genre féminin	74,3%
Euroscore logistique I	16,7% \pm 7,5
Score STS	5,8 \pm 3,3

En termes de données procédurales, le taux de succès du dispositif était de 84,7% avec l'implantation d'une seule valve dans 96,8% des cas. Une procédure dite « valve-in-valve » a été réalisée dans 1,8% des cas. Par ailleurs, une conversion chirurgicale en urgence a été réalisée dans 1,4% des cas. Tous les patients ont bénéficié d'un abord transfémoral.

Les données cliniques à 30 jours sont rapportées en suivant :

	30 jours n=185*	1 an n=160**
Décès toutes causes	3,6%	13,8%
Décès cardiovasculaires	3,6%	9,4%
AVC invalidants	3,2%	5,8%
Infarctus du myocarde	3,2%	3,2%
Insuffisance rénale aiguë (stade 3)	1,4%	3%
Saignements invalidants ou engageant le pronostic vital	3,6%	5,2%
Complications vasculaires majeures	7,3%	8,8%
Nouveau stimulateur cardiaque	13,6%	14,7%
Obstruction coronaire	0,5%	0,5%

* jusqu'à J30 : 8 décès, 3 retraits de consentement et 26 données manquantes

** entre J30 et 1 an : 21 décès, 29 retraits de consentement et 1 donnée manquante

Les résultats liés à l'évaluation des fuites paravalvulaires sont repris en suivant :

	30 jours n=175	1 an n=147
None / trace	44,3%	48,3%
Mild	50,3%	44,2%
Moderate	5,7%	6,8%
Severe	0%	0,7%

Commentaires :

Le registre PORTICO TAVI est une étude à simple bras avec une sur représentation du genre féminin par rapport aux autres études disponibles sur les TAVIs. Les caractéristiques des patients rendent compte de scores de risque opératoire peu élevés. Au total, il s'agit d'une étude intéressante à titre exploratoire mais qui ne permet pas de conclure sur l'efficacité et la sécurité du dispositif PORTICO, particulièrement sur les fuites paravalvulaires compte tenu du nombre important de données manquantes. A noter qu'il existe de nombreuses données manquantes en ce qui concerne l'évaluation échocardiographique des patients durant le suivi.

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. MATÉRIOVIGILANCE

Les données de matériovigilance rapportées pour la bioprothèse PORTICO (toutes références confondues) concernent la période 2013-2019 à la fois au niveau français, européen et mondial :

- **France** → 10 événements (incidence de 10,6%) avec 5 blocs cardiaques, 1 accident vasculaire cérébral, 1 événement embolique, 1 migration, 1 fuite paravalvulaire et 1 saignement persistant ;
- **Europe** → 201 événements (incidence de 2,0%) dont les principaux cas sont : 77 blocs cardiaques, 29 migrations, 18 fuites / régurgitations, 12 embolisations et 11 fuites paravalvulaires ;
- **Monde** → 211 événements (incidence de 1,6%) dont les principaux cas sont : 80 blocs cardiaques, 30 migrations, 18 fuites / régurgitations, 12 fuites paravalvulaires, 12 embolisations, 9 accidents vasculaires cérébraux.

4.1.1.3.1. AUTRE ÉVÉNEMENT

En 2014, l'utilisation de la valve PORTICO a été suspendue temporairement au niveau mondial à la suite de plusieurs signalement ayant fait état d'une mobilité réduite des feuillets [[lien vers le courrier adressé aux professionnels de santé](#)]. Cela a mené à la suspension temporaire du marquage CE. Des investigations ont été menées. A l'issue de celles-ci, l'organisme notifié a octroyé de nouveau le marquage CE et le demandeur a notifié la levée de suspension d'utilisation aux utilisateurs [[lien vers le courrier adressé aux professionnels de santé](#)].

Dans son rapport d'évaluation de 2016¹⁴, l'ANSM note : « des travaux de plusieurs équipes dans le monde ont montré que la problématique de mobilité réduite des feuillets n'était pas spécifique aux valves PORTICO mais concernait l'ensemble des valves biologiques, chirurgicales ou par voie transcathéter, disponibles sur le marché. Après analyse des données disponibles sur cette anomalie, l'ANSM conclut qu'il n'y a pas d'élément justifiant la prise de mesures à ce stade. En effet, la mobilité réduite des feuillets ne semble pas avoir de

¹⁴ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Valves cardiaques pour les nouvelles voies d'abord endo-vasculaire et transapicale (bioprothèses valvulaires aortiques et pulmonaires par voie transcathéter). Saint-Denis ; 2016 [[lien consulté le 03/12/2019](#)]

répercussion sur le fonctionnement des valves et n'aurait pas de conséquence clinique connue pour les patients. De plus, ce phénomène semble être sensible à une modification du traitement anticoagulant usuel. L'ANSM continue de suivre les données disponibles sur ce sujet, et notamment les études actuellement en cours visant à optimiser les régimes d'anticoagulation associés aux prothèses valvulaires biologiques, ce qui devrait permettre de diminuer ce phénomène. »

Au total, une étude contrôlée randomisée, une étude comparative (score de propension) et deux études de cohortes ont été retenues. Ces trois dernières sont intéressantes à titre exploratoire. L'étude contrôlée randomisée retenue est de faible qualité méthodologique et ne permet pas de conclure sur la non infériorité de la bioprothèse PORTICO par rapport aux bioprothèses des gammes COREVALVE et EDWARDS SAPIEN. Cette étude met en évidence que l'implantation d'une bioprothèse PORTICO se fait au détriment d'un taux d'implantation de stimulateur cardiaque plus important et d'un taux de fuite aortique de grade important à sévère numériquement et statistiquement plus significatif. Aucune donnée clinique sur une revascularisation myocardique facilitée n'est disponible. Malgré les limites de ces études, la Commission a toutefois considéré que la bioprothèse valvulaire aortique PORTICO avait un intérêt thérapeutique pour les patients contre-indiqués à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique ou à haut risque chirurgical au regard de son caractère recapturable, repositionnable, de l'hypothèse d'un accès facilité à une revascularisation par angioplastie coronaire par rapport à d'autres valves autoexpansibles disponibles et de la nécessité de pouvoir disposer de ce type de valves autoexpansibles notamment pour des anatomies complexes avec des calcifications importantes malgré le risque accru de fuites aortiques et d'implantation de stimulateur cardiaque afin de prévenir le risque de rupture d'anneau.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

Les prothèses mécaniques sont très résistantes mais nécessitent un traitement anticoagulant à vie^{15,16,17}. Les bioprothèses valvulaires sont bien tolérées et ne favorisent pas la formation de thrombus mais leur longévité est inférieure à celle des prothèses mécaniques¹⁷.

Les bioprothèses sont implantées préférentiellement chez les sujets de plus de 65 ans et ceux chez qui un traitement anticoagulant est contre-indiqué^{15,16,17}.

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

¹⁵ 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.

¹⁶ 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.

¹⁷ 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.

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.

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

La Commission estime que l'implantation par voie transfémorale d'une bioprothèse valvulaire aortique PORTICO répond à un besoin déjà couvert pour les patients contre-indiqués à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique ou à haut risque.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

La Commission a trouvé un intérêt thérapeutique à la bioprothèse valvulaire aortique PORTICO implantée par voie transcathéter pour les patients contre-indiqués à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique ou à haut risque.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

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

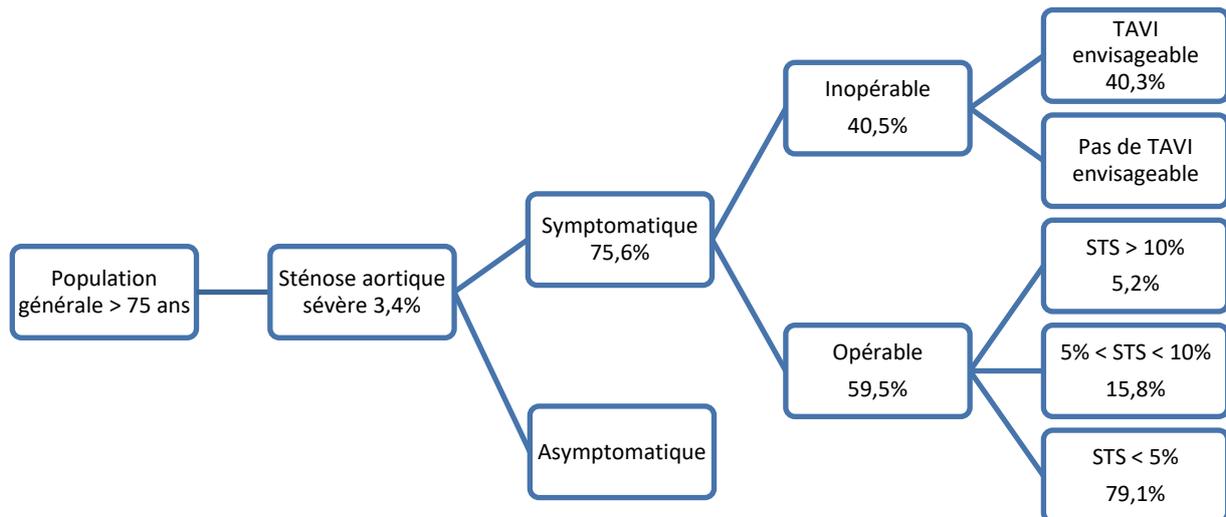
L'absence de traitement adapté des sténoses valvulaires aortiques engage le pronostic vital des patients.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Le profil étiologique de la sténose valvulaire aortique s'est modifié au cours des dernières années. Les atteintes dégénératives sont actuellement les plus fréquentes alors que l'origine rhumatismale est en déclin. Le diagnostic de cette pathologie a souvent lieu au cours de la sixième décennie.

Une étude récente a estimé la prévalence de la sténose aortique chez les patients âgés de plus de 75 ans et a permis l'élaboration d'un modèle permettant d'évaluer le nombre de patients potentiellement éligibles au remplacement valvulaire aortique par voie transcutanée¹⁸. Cette étude s'est basée sur une revue systématique de la littérature associée à la réalisation d'une méta-analyse. Les données épidémiologiques estiment la prévalence du rétrécissement aortique chez le sujet âgé de plus de 75 ans à 12,4% IC_{95%} [6,6% ; 18,2%] et 3,4% IC_{95%} [1,1% ; 5,7%]. Parmi ces patients, 75,6% IC_{95%} [65,8% ; 85,4%] sont symptomatiques et 40,5% IC_{95%} [35,8% ; 45,1%] ne sont pas candidats à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique conventionnelle en raison de comorbidités associées. Au total, le modèle proposé est résumé dans le schéma suivant :

¹⁸ 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.



04.2.3. IMPACT

La bioprothèse valvulaire aortique PORTICO répond à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

L'implantation d'une bioprothèse valvulaire aortique par voie transcathéter PORTICO a un intérêt de santé publique dans les indications revendiquées.

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 :

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

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

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

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

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

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

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Environnement technique :

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

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

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

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

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

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, les scores dédiés et la balance bénéfiques / risques entre les techniques chirurgicale et transcathéter et le cas échéant, la voie d'abord envisagée. 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 non interventionnel et un anesthésiste-réanimateur spécialisé en chirurgie cardiaque. L'obtention de l'avis d'un gériatre est très fortement recommandée. Pour les patients d'au moins 80 ans, une évaluation gériatrique standardisée est souhaitable. Toutes les autres spécialités médicales peuvent être consultées autant que de besoin notamment les spécialistes en imagerie cardiaque radiologique dont le rôle est incontournable dans le bilan pré-procédural.

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 Sous-clavière

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

- Voie Aortique directe

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

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

Bilan préopératoire :

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

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

Ces évaluations s'accompagnent de la consultation spécialisée d'anesthésie au minimum 48 heures avant le geste (sauf urgence) et des examens classiques nécessaires au bilan 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 actes de chirurgie valvulaire 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 100 actes d'implantation de bioprothèses valvulaires aortiques par voie artérielle transcutanée ou par voie transapicale par an (pour un centre ayant plus de 2 ans d'expérience dans cette activité).

Modalités de suivi du patient :

Les patients doivent être suivis à 1 mois, 6 mois, 1 an puis une fois par an avec la réalisation d'un bilan biologique et d'une échocardiographie. Les suivis à 1 mois et 1 an doivent être réalisés dans le centre implanteur avec une évaluation cardiaque et gériatrique.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Les autres bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie transcathéter inscrites sur la LPPR constituent la stratégie de référence pour le remplacement valvulaire aortique dans les indications retenues.

Par conséquent, les comparateurs retenus sont les autres bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie transcathéter inscrites sur la LPPR.

06.2. NIVEAU D'ASA

Les données retenues sont de faible qualité méthodologique et ne mettent pas en évidence de supériorité clinique ou échocardiographique de la bioprothèse PORTICO par rapport aux autres bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie transcathéter inscrites sur la LPPR.

La Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport aux autres bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie transcathéter inscrites sur la LPPR.

07 ETUDES COMPLEMENTAIRES DEVANT ETRE PRESENTEES A L'OCCASION DU RENOUELEMENT DE L'INSCRIPTION

En sus de l'actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations et conformément au référentiel portant sur les bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie transcathéter (TAVI) adopté le 29 janvier 2019, devront être fournies lors du renouvellement d'inscription :

- des données observationnelles en pratique courante. Ces données de suivi devront porter sur un nombre significatif de patients et représentatif de la population cible concernée. Elles devront décrire la symptomatologie et la qualité de vie des patients (selon des échelles validées), la durabilité (thrombose de la valve, endocardite, dysfonction non structurelle de la valve, dysfonction structurelle de la valve modérée à sévère, échec de la valve prothétique selon les définitions standardisées du consensus EAPCI-ESC-EACTS en vigueur) à long terme (5 ans puis 10 et 15 ans), l'évaluation tardive de la surface valvulaire et l'accessibilité à une revascularisation coronaire percutanée après implantation par voie transcathéter d'une bioprothèse valvulaire aortique.
- Les résultats à long terme de l'étude contrôlée randomisée PORTICO IDE.

La Commission prendra également connaissance des données du registre France TAVI.

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans.

09 POPULATION CIBLE

D'après les recommandations de la Société Française de Cardiologie 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*¹⁵, 47,1% des patients ayant une sténose aortique sont symptomatiques (classe III ou IV selon la classification NYHA).

Rapporté à la population française (INSEE 2019), le nombre de patients âgés de plus de 75 ans ayant une sténose aortique sévère symptomatique s'élève à 87 872 patients. 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.

La méta-analyse de Osnabrugge *et al.*¹⁸ 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 **8 020 patients**.
- 5,2% des patients opérables seraient à haut risque chirurgical (STS-PROM >10%), soit rapporté à la population française **3 120 patients**.

Les données du PMSI permettent d'apprécier la population rejointe ayant bénéficié de la pose d'un TAVI quel que soit le risque opératoire du patient (indications admises au remboursement ou non) sur les 5 dernières années :

Code	Libellé	2014	2015	2016	2017	2018
DBLF001	Pose d'une bioprothèse de la valve aortique par voie artérielle transcutanée	4 725	6 619	8 578	10 331	12 245
DBLA004	Pose d'une bioprothèse de la valve aortique par abord de l'apex du cœur par thoracotomie sans CEC	439	478	488	411	313
TOTAL		5 164	7 097	9 066	10 742	12 558

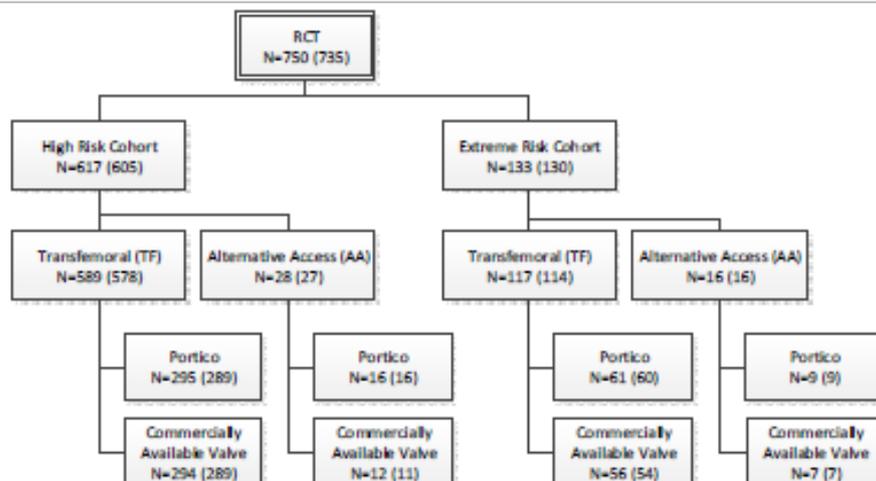
Ainsi, dans les indications retenues, la population cible de la bioprothèse PORTICO implantée par voie transcathéter est au minimum de 11 140 patients par an en France. Depuis les cinq dernières années, le nombre d'implantations de bioprothèses valvulaires aortiques par voie mini-invasive est en croissance constante (indications admises au remboursement ou non).

ANNEXE II Résumé tabulé - Etude contrôlée randomisée

Référence	Etude PORTICO-IDE Protocole et rapport d'étude (intermédiaire) fournis.
Type de l'étude	Etude de non infériorité, prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert.
Date et durée de l'étude	Recrutement des patients entre mai 2014 et octobre 2017. Suivi prévisionnel des patients jusqu'à 5 ans.
Objectif de l'étude	Evaluer la sécurité et l'efficacité de l'implantation de la bioprothèse PORTICO par voie transfémorale ou par voie d'abord alternative chez des patients à haut risque ou à risque extrême.
METHODE	
Critères de sélection	<p>Principaux critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sténose aortique sévère avec gradient > 40 mmHg ou vitesse du jet > 4,0 m/s ou index de vitesse doppler < 0,25 et surface valvulaire aortique ≤ 1,0 cm² (ou surface valvulaire aortique indexée ≤ 0,6 cm²/m²) ; - Sténose aortique symptomatique avec classe NYHA ≥ II. - Risque de mortalité opératoire évalué par un cardiologue et un chirurgien cardiaque ≥ 15% ou score STS ≥ 8% (cohorte à haut risque) OU probabilité de décès ou de morbidité irréversible > 50% évaluée par un cardiologue et deux chirurgiens cardiaques (cohorte à risque extrême). <p>Principaux critères de non inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Valve native unicuspidale ou bicuspidale. - Valve non calcifiée. - Prothèse valvulaire pré-existante quelle que soit la position anatomique (pour les patients ayant une bioprothèse valvulaire en position aortique envisager d'inclure le patient dans le registre « valve-in-valve »). - Espérance de vie < 12 mois en raison de comorbidités associées.
Cadre et lieu de l'étude	52 centres dont 47 aux Etats-Unis et 5 en Australie.
Produits étudiés	<p>Groupe contrôle : valve SAPIEN ou COREVALVE.</p> <p>Groupe traité : valve PORTICO.</p>
Critères de jugement principaux	<p>Tolérance : critère composite de sécurité évalué à 30 jours associant : la mortalité toutes causes, les accidents vasculaires cérébraux invalidants, les saignements engageant le pronostic vital et nécessitant une transfusion, l'insuffisance rénale aiguë nécessitant la mise en place d'une dialyse et les complications vasculaires.</p> <p>Efficacité : critère composite d'efficacité évalué à 1 an associant : la mortalité toutes causes et les accidents vasculaires cérébraux invalidants.</p>
Critères de jugement secondaires	<p>Evaluation des critères de jugement secondaires selon la méthode séquentielle hiérarchique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la régurgitation aortique sévère à 1 an ; - la qualité de vie des patients évaluée selon le questionnaire KCCQ à 1 an ; - la régurgitation aortique importante à sévère à 1 an ; - le test de marche de 6 minutes à 1 an.

<p>Taille de l'échantillon et méthode d'analyse des résultats</p>	<p>750 patients à inclure.</p> <p>Critère de jugement principal de tolérance : Analyse réalisée sur la population en intention de traiter. Hypothèses :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux du critère principal de tolérance de 27,59% pour les patients à haut risque et 43,69% pour les patients à risque extrême. - 80% des patients inclus dans la cohorte haut risque et 20% des patients dans la cohorte risque extrême. - Taux de survenue du critère de jugement principal dans les 2 groupes de traitements de 25%. - Taux de perdus de vue : 5%. - Perte d'efficacité consentie de 8,5% avec $\alpha=5\%$ et $1-\beta=80\%$. - Evaluation de la supériorité possible. <p>Critère de jugement principal d'efficacité : Analyse réalisée sur la population en intention de traiter. Hypothèses :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux du critère principal d'efficacité de 22,9% pour les patients à haut risque et 29,6% pour les patients à risque extrême. - 80% des patients inclus dans la cohorte haut risque et 20% des patients dans la cohorte risque extrême. - Taux de survenue du critère de jugement principal dans les 2 groupes de traitements de 25%. - Taux de perdus de vue : 7,5% par an. - Perte d'efficacité consentie de 8% avec $\alpha=5\%$ et $1-\beta=80\%$. - Evaluation de la supériorité possible. <p>Critères de jugement secondaires selon la méthode séquentielle hiérarchique : Analyse en non infériorité sur la population en intention de traiter. Hypothèses :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Régurgitation aortique sévère à 1 an : perte d'efficacité consentie = 4% ; - La qualité de vie des patients évaluée selon le questionnaire KCCQ à 1 an : perte d'efficacité consentie = 10 points ; - La régurgitation aortique importante à sévère à 1 an : perte d'efficacité consentie = 6% ; - Le test de marche de 6 minutes à 1 an : perte d'efficacité consentie = 36 m. <p>Analyses en sous-groupes prévues pour</p> <ul style="list-style-type: none"> - le genre sur tous les critères de jugement, - le profil de risque des patients et le type de dispositif sur le critère de jugement principal d'efficacité et de sécurité.
<p>Méthode de randomisation</p>	<p>Randomisation centralisée 1:1 par blocs. Randomisation stratifiée par site, par risque et la voie d'accès.</p>

RESULTATS



Nombre de sujets analysés

Les chiffres entre parenthèses correspondent aux patients implantés.

Le demandeur rapporte que les patients ayant reçu la valve PORTICO ont bénéficié d'une voie d'abord :

- transfémorale pour 350 d'entre eux,
- transaortique pour 16 d'entre eux,
- sous-clavière pour 6 d'entre eux,
- axillaire pour 2 d'entre eux.

En ce qui concerne le groupe contrôle, le type de valve implantée est le suivant :

- Gamme COREVALVE (n=123) :
 - 1^{ère} génération : n=14,
 - EVOLUT R : n=88,
 - EVOLUT PRO : n=21,
- Gamme EDWARDS SAPIEN (n=233) :
 - Non précisé : n=5,
 - XT : n=25,
 - 3 : n=204.

Durée du suivi

Suivi disponible à 12 mois.

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes

Caractéristiques	PORTICO n=381	Autres TAVIs n=369
Age (ans)	83 ans ± 7,6	83,66 ans ± 7
Genre féminin	52%	53,4%
Score STS	6,39 ± 3,44	6,59 ± 3,38
Euroscore II	6,81 ± 7,60	6,64 ± 5,84
Classe NYHA		
II	28,6%	27,1%
III	60,1%	63,4%
IV	11,3%	9,5%
Score de fragilité (/4)	Médiane 2,0	Médiane 2,0
Antécédent de coronaropathie	69,8%	69,4%
Antécédent d'infarctus du myocarde	14,4%	11,7%
Antécédent de pontage aorto-coronarien	23,1%	20,6%
Antécédent de pathologie cérébrovasculaire	16,3%	16,3%
Antécédent de pathologie vasculaire	18,9%	17,6%
Pathologie pulmonaire chronique	41,5%	40,1%
Thorax hostile	2,9%	5,1%
Pathologie rénale	25,2%	25,5%
Fibrillation auriculaire	32,8%	39,3%
Stimulateur cardiaque	15,0%	17,1%
Hypertension pulmonaire	34,4%	34,1%

	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Caractéristiques échocardiographiques</th> <th>PORTICO n=381</th> <th>Autres TAVIs n=369</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Surface valvulaire aortique</td> <td>0,73 cm² ± 0,19*</td> <td>0,69 cm² ± 0,18*</td> </tr> <tr> <td>Gradient aortique</td> <td>43,74 mmHg ± 11,62</td> <td>44,31 mmHg ± 13,17</td> </tr> <tr> <td>Fraction d'éjection ventriculaire gauche</td> <td>59,1% ± 12,3</td> <td>59,6% ± 10,8</td> </tr> <tr> <td>Régurgitation mitrale importante à sévère</td> <td>10%</td> <td>13,4%</td> </tr> </tbody> </table> <p>* déséquilibre significatif entre les deux groupes de traitements.</p>	Caractéristiques échocardiographiques	PORTICO n=381	Autres TAVIs n=369	Surface valvulaire aortique	0,73 cm ² ± 0,19*	0,69 cm ² ± 0,18*	Gradient aortique	43,74 mmHg ± 11,62	44,31 mmHg ± 13,17	Fraction d'éjection ventriculaire gauche	59,1% ± 12,3	59,6% ± 10,8	Régurgitation mitrale importante à sévère	10%	13,4%																					
Caractéristiques échocardiographiques	PORTICO n=381	Autres TAVIs n=369																																			
Surface valvulaire aortique	0,73 cm ² ± 0,19*	0,69 cm ² ± 0,18*																																			
Gradient aortique	43,74 mmHg ± 11,62	44,31 mmHg ± 13,17																																			
Fraction d'éjection ventriculaire gauche	59,1% ± 12,3	59,6% ± 10,8																																			
Régurgitation mitrale importante à sévère	10%	13,4%																																			
Données procédurales	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Données procédurales</th> <th>PORTICO n=376</th> <th>Autres TAVIs n=369</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Succès procédural</td> <td>96%</td> <td>98,6%</td> </tr> <tr> <td>2 TAVI implantées</td> <td>2,9%</td> <td>1,1%</td> </tr> <tr> <td>Conversion chirurgicale en urgence</td> <td>0%</td> <td>0,3%</td> </tr> <tr> <td>Migration de la valve</td> <td>1,1%</td> <td>0%</td> </tr> </tbody> </table>	Données procédurales	PORTICO n=376	Autres TAVIs n=369	Succès procédural	96%	98,6%	2 TAVI implantées	2,9%	1,1%	Conversion chirurgicale en urgence	0%	0,3%	Migration de la valve	1,1%	0%																					
Données procédurales	PORTICO n=376	Autres TAVIs n=369																																			
Succès procédural	96%	98,6%																																			
2 TAVI implantées	2,9%	1,1%																																			
Conversion chirurgicale en urgence	0%	0,3%																																			
Migration de la valve	1,1%	0%																																			
Résultats inhérents aux critères de jugement principaux	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PORTICO n=381</th> <th>Autres TAVIs n=369</th> <th>Limite supérieure de l'IC à 96%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tolérance (taux de mortalité toutes causes, AVC invalidants, saignements engageant le pronostic vital avec transfusion, insuffisance rénale aiguë avec dialyse, complications vasculaires majeures à 30 jours)</td> <td>14,1%</td> <td>9,6%</td> <td>8,4%</td> </tr> <tr> <td>Efficacité (taux de mortalité toutes causes et d'AVC invalidants à 1 an)</td> <td>14,9%</td> <td>13,5%</td> <td>5,7%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Analyses en sous-groupes prévues au protocole en fonction du risque des patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> sur le critère de Tolérance : <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PORTICO n=381</th> <th>Autres TAVIs n=369</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Haut risque (estimation de Kaplan-Meier)</td> <td>14,3% ± 2 n=311</td> <td>8,9% ± 1,6 n=306</td> </tr> <tr> <td>Risque extrême (estimation de Kaplan-Meier)</td> <td>13,1% ± 4,1 n=70</td> <td>12,9% ± 4,2% n=63</td> </tr> <tr> <td>p d'interaction</td> <td colspan="2">p NS</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> sur le critère d'Efficacité : <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PORTICO n=381</th> <th>Autres TAVIs n=369</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Haut risque (estimation de Kaplan-Meier)</td> <td>12,2% ± 1,9 n=311</td> <td>11,9% ± 1,9 n=306</td> </tr> <tr> <td>Risque extrême (estimation de Kaplan-Meier)</td> <td>27,2% ± 5,5 n=70</td> <td>21% ± 5,2% n=63</td> </tr> <tr> <td>p d'interaction</td> <td colspan="2">p NS</td> </tr> </tbody> </table>		PORTICO n=381	Autres TAVIs n=369	Limite supérieure de l'IC à 96%	Tolérance (taux de mortalité toutes causes, AVC invalidants, saignements engageant le pronostic vital avec transfusion, insuffisance rénale aiguë avec dialyse, complications vasculaires majeures à 30 jours)	14,1%	9,6%	8,4%	Efficacité (taux de mortalité toutes causes et d'AVC invalidants à 1 an)	14,9%	13,5%	5,7%		PORTICO n=381	Autres TAVIs n=369	Haut risque (estimation de Kaplan-Meier)	14,3% ± 2 n=311	8,9% ± 1,6 n=306	Risque extrême (estimation de Kaplan-Meier)	13,1% ± 4,1 n=70	12,9% ± 4,2% n=63	p d'interaction	p NS			PORTICO n=381	Autres TAVIs n=369	Haut risque (estimation de Kaplan-Meier)	12,2% ± 1,9 n=311	11,9% ± 1,9 n=306	Risque extrême (estimation de Kaplan-Meier)	27,2% ± 5,5 n=70	21% ± 5,2% n=63	p d'interaction	p NS	
	PORTICO n=381	Autres TAVIs n=369	Limite supérieure de l'IC à 96%																																		
Tolérance (taux de mortalité toutes causes, AVC invalidants, saignements engageant le pronostic vital avec transfusion, insuffisance rénale aiguë avec dialyse, complications vasculaires majeures à 30 jours)	14,1%	9,6%	8,4%																																		
Efficacité (taux de mortalité toutes causes et d'AVC invalidants à 1 an)	14,9%	13,5%	5,7%																																		
	PORTICO n=381	Autres TAVIs n=369																																			
Haut risque (estimation de Kaplan-Meier)	14,3% ± 2 n=311	8,9% ± 1,6 n=306																																			
Risque extrême (estimation de Kaplan-Meier)	13,1% ± 4,1 n=70	12,9% ± 4,2% n=63																																			
p d'interaction	p NS																																				
	PORTICO n=381	Autres TAVIs n=369																																			
Haut risque (estimation de Kaplan-Meier)	12,2% ± 1,9 n=311	11,9% ± 1,9 n=306																																			
Risque extrême (estimation de Kaplan-Meier)	27,2% ± 5,5 n=70	21% ± 5,2% n=63																																			
p d'interaction	p NS																																				
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PORTICO n=381</th> <th>Autres TAVIs n=369</th> <th>Différence</th> <th>IC_{90%} / p</th> <th>Résultat</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Régurgitation aortique sévère à 1 an</td> <td>0,4%</td> <td>0%</td> <td>0,4%</td> <td>-1,59% ; 2,34% p=0,0012</td> <td>Passe</td> </tr> <tr> <td>Qualité de vie (KCCQ)</td> <td>75,4</td> <td>75,9</td> <td>-0,5</td> <td>-3,49 ; 2,46 p<0,0001</td> <td>Passe</td> </tr> <tr> <td>Régurgitation aortique importante à sévère à 1 an</td> <td>7,8%</td> <td>1,5%</td> <td>6,3%</td> <td>3,40% ; 9,24% p NS</td> <td>Echec</td> </tr> <tr> <td>Test de marche de 6 minutes à 1 an</td> <td colspan="5">Non rapporté car échec au test précédent</td> </tr> </tbody> </table>		PORTICO n=381	Autres TAVIs n=369	Différence	IC _{90%} / p	Résultat	Régurgitation aortique sévère à 1 an	0,4%	0%	0,4%	-1,59% ; 2,34% p=0,0012	Passe	Qualité de vie (KCCQ)	75,4	75,9	-0,5	-3,49 ; 2,46 p<0,0001	Passe	Régurgitation aortique importante à sévère à 1 an	7,8%	1,5%	6,3%	3,40% ; 9,24% p NS	Echec	Test de marche de 6 minutes à 1 an	Non rapporté car échec au test précédent										
	PORTICO n=381	Autres TAVIs n=369	Différence	IC _{90%} / p	Résultat																																
Régurgitation aortique sévère à 1 an	0,4%	0%	0,4%	-1,59% ; 2,34% p=0,0012	Passe																																
Qualité de vie (KCCQ)	75,4	75,9	-0,5	-3,49 ; 2,46 p<0,0001	Passe																																
Régurgitation aortique importante à sévère à 1 an	7,8%	1,5%	6,3%	3,40% ; 9,24% p NS	Echec																																
Test de marche de 6 minutes à 1 an	Non rapporté car échec au test précédent																																				

A 30 jours :

	PORTICO n=381	Autres TAVIs n=369
Mortalité toutes causes	3,5% IC _{95%} [1,86% ; 5,86%]	1,9% IC _{95%} [0,77% ; 3,91%]
Mortalité cardiovasculaire	3,2% IC _{95%} [1,66% ; 5,51%]	1,6% IC _{95%} [0,61% ; 3,54%]
AVC invalidants	1,6% IC _{95%} [0,59% ; 3,45%]	1,1% IC _{95%} [0,30% ; 2,78%]
AVC non invalidants	1,1% IC _{95%} [0,29% ; 2,70%]	1,4% IC _{95%} [0,45% ; 3,17%]
Accidents ischémiques transitoires	1,1% IC _{95%} [0,29% ; 2,70%]	0,3% IC _{95%} [0,01% ; 1,52%]
Fibrillation auriculaire	4% IC _{95%} [2,25% ; 6,49%]	4,7% IC _{95%} [2,74% ; 7,35%]
Nouvelle implantation de stimulateur cardiaque	27,4% IC _{95%} [22,61% ; 32,64%]	11,5% IC _{95%} [8,15% ; 15,65%]
Saignements engageant le pronostic vital nécessitant une transfusion	4,5% IC _{95%} [2,66% ; 7,16%]	3,6% IC _{95%} [1,91% ; 6,01%]
Saignements engageant le pronostic vital ou invalidants	5,9% IC _{95%} [3,70% ; 8,72%]	3,8% IC _{95%} [2,11% ; 6,35%]
Saignements majeurs	5,3% IC _{95%} [3,28% ; 8,1%]	4,4% IC _{95%} [2,53% ; 7,02%]
Saignements mineurs	8,8% IC _{95%} [6,12% ; 12,1%]	9,3% IC _{95%} [6,54% ; 12,77%]
Insuffisance rénale aiguë nécessitant une dialyse	1,1% IC _{95%} [0,29% ; 2,71%]	0,8% IC _{95%} [0,17% ; 2,38%]
Insuffisance rénale aiguë de stade 1	2,7% IC _{95%} [1,28% ; 4,84%]	5,2% IC _{95%} [3,16% ; 8,1%]
Insuffisance rénale aiguë de stade 2	1,3% IC _{95%} [0,43% ; 3,08%]	0,8% IC _{95%} [0,17 ; 2,38%]
Insuffisance rénale aiguë de stade 3	1,9% IC _{95%} [0,75% ; 3,8%]	1,1% IC _{95%} [0,3% ; 2,78%]
Complications vasculaires majeures	9,9% IC _{95%} [7,04% ; 13,34%]	6,6% IC _{95%} [4,26% ; 2,63%]
Complications vasculaires mineures	9% IC _{95%} [6,34% ; 12,41%]	8,8% IC _{95%} [6,07% ; 12,15%]

Evénements indésirables

A 1 an :

	PORTICO n=381	Autres TAVIs n=369
Mortalité toutes causes	14,4% IC _{95%} [11,17% ; 18,38%]	12,1% IC _{95%} [9,10% ; 15,94%]
Mortalité cardiovasculaire	8,8% IC _{95%} [6,33% ; 12,28%]	8% IC _{95%} [5,59% ; 11,38%]
AVC invalidants	1,6% IC _{95%} [0,73 ; 3,58%]	2,9% IC _{95%} [1,57% ; 5,34%]
AVC non invalidants	2,9% IC _{95%} [1,57% ; 5,33%]	2,9% IC _{95%} [1,55% ; 5,25%]
Accident ischémique transitoire	2% IC _{95%} [0,96% ; 4,2%]	1,8% IC _{95%} [0,8% ; 3,93%]
Fibrillation auriculaire	7,5% IC _{95%} [5,18% ; 10,71%]	7% IC _{95%} [4,81% ; 10,24%]

Réintervention pour insuffisance aortique à 1 an :

PORTICO n=374*	Autres TAVIs n=361*
2,1%	0,3%

* population implantée

	<p>Fuites paravalvulaires :</p> <table border="1" data-bbox="539 250 1329 562"> <thead> <tr> <th></th> <th style="background-color: #003366; color: white;">PORTICO n=381</th> <th style="background-color: #003366; color: white;">Autres TAVIs n=369</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">A 30 jours</td> </tr> <tr> <td>Grade 0</td> <td>37,7% (126/334)</td> <td>58,1% (191/329)</td> </tr> <tr> <td>Grade 1+</td> <td>56% (187/334)</td> <td>39,8% (131/329)</td> </tr> <tr> <td>Grade 2+/3+</td> <td>6% (20/334)</td> <td>2,1% (7/329)</td> </tr> <tr> <td>Grade 4+</td> <td>0,3% (1/334)</td> <td>0 (0/329)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">A 1 an</td> </tr> <tr> <td>Grade 0</td> <td>45,5% (121/266)</td> <td>59,2% (155/262)</td> </tr> <tr> <td>Grade 1+</td> <td>47% (125/266)</td> <td>39,3% (103/262)</td> </tr> <tr> <td>Grade 2+/3+</td> <td>7,1% (19/266)</td> <td>1,5% (4/262)</td> </tr> <tr> <td>Grade 4+</td> <td>0,4% (1/266)</td> <td>0 (0/262)</td> </tr> </tbody> </table>		PORTICO n=381	Autres TAVIs n=369	A 30 jours			Grade 0	37,7% (126/334)	58,1% (191/329)	Grade 1+	56% (187/334)	39,8% (131/329)	Grade 2+/3+	6% (20/334)	2,1% (7/329)	Grade 4+	0,3% (1/334)	0 (0/329)	A 1 an			Grade 0	45,5% (121/266)	59,2% (155/262)	Grade 1+	47% (125/266)	39,3% (103/262)	Grade 2+/3+	7,1% (19/266)	1,5% (4/262)	Grade 4+	0,4% (1/266)	0 (0/262)
	PORTICO n=381	Autres TAVIs n=369																																
A 30 jours																																		
Grade 0	37,7% (126/334)	58,1% (191/329)																																
Grade 1+	56% (187/334)	39,8% (131/329)																																
Grade 2+/3+	6% (20/334)	2,1% (7/329)																																
Grade 4+	0,3% (1/334)	0 (0/329)																																
A 1 an																																		
Grade 0	45,5% (121/266)	59,2% (155/262)																																
Grade 1+	47% (125/266)	39,3% (103/262)																																
Grade 2+/3+	7,1% (19/266)	1,5% (4/262)																																
Grade 4+	0,4% (1/266)	0 (0/262)																																
Commentaires	<ul style="list-style-type: none"> - Etude financée par le demandeur. - Comité d'adjudication des événements indésirables indépendant. - Corelab indépendant. - Pertes d'efficacité consenties sur le critère primaire de tolérance non cliniquement argumentée. - Analyse de la non infériorité sur la seule population en intention de traiter alors que la population d'analyse pour ce dessin d'étude est la population en per protocole avec confirmation des résultats sur la population en intention de traiter. Les résultats rapportés sont donc difficilement interprétables. - Gestion des données manquantes non explicitée. Absence d'analyses de sensibilité. Plus largement, le plan d'analyse statistique est très peu documenté. - Toutes les analyses en sous-groupes prévues au protocole ne sont pas rapportées. - Nombreuses données manquantes pour l'évaluation des fuites paravalvulaires. 																																	