

**COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ****AVIS DE LA CNEDiMTS**1^{er} décembre 2020

Faisant suite à l'examen du 06/10/2020, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 20/10/2020. Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 01/12/2020. La CNEDiMTS a adopté l'avis 01/12/2020.

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

Demandeur : BOSTON SCIENTIFIC SAS (France)

Fabricant : BOSTON SCIENTIFIC Corp (Etats-Unis)

*Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. page 3)***Indications
revendiquées :**

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

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).

Service Rendu (SR) : Insuffisant.

Données analysées :	Toutes les données analysées sont non spécifiques au système faisant l'objet de la demande (modification du cathéter de pose). REPRISE II (250 patients) Cette étude observationnelle, prospective, multicentrique avait pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité de LOTUS chez des patients ayant une sténose aortique symptomatique sévère avec une contre-indication à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique. Le suivi des patients à 5 ans est fourni. REPRISE III (912 patients) Cette étude prospective, contrôlée, randomisée (2:1) vise à comparer les dispositifs LOTUS et COREVALVE (plusieurs générations) chez des patients symptomatiques à haut risque chirurgical ou à risque chirurgical extrême pour le remplacement conventionnel de la valve aortique sténosée. Les résultats à 1 an et 2 ans de suivi sont fournis. RESPOND (996 patients traités) Il s'agit d'une étude internationale de suivi post-commercialisation. Cette étude observationnelle est prospective, multicentrique à simple bras. L'objectif était d'évaluer les résultats d'efficacité et de sécurité de la valve LOTUS en pratique courante. Les résultats à 1 an sont fournis. REPRISE NG DS cohorte C (21 patients) et REPRISE EDGE (15 patients) Ces deux études prospectives à simple bras visaient à confirmer l'efficacité et la performance de la valve LOTUS EDGE (valve LOTUS et cathéter de précédente génération à celui faisant l'objet de la demande) chez des patients symptomatiques avec sténose aortique sévère et à haut risque chirurgical. Les résultats à 1 an sont fournis.
---------------------	---

Avis 2 définitif

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement et 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). La modification porte sur le cathéter d'insertion qui a évolué par rapport à la demande d'inscription sur la LPPR ([avis de la CNEDiMTS du 08/11/2016](#)).

01.1. MODÈLES ET RÉFÉRENCES

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

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

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire et stérile (solution de glutaraldéhyde pour la bioprothèse et rayonnement pour les ancillaires).

01.3. INDICATIONS REVENDIQUÉES

Les indications revendiquées par le demandeur sont les mêmes que celles octroyées par la Commission le [08/11/2016](#), à savoir :

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

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

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

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

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

01.4. COMPARATEURS REVENDIQUÉS

Les comparateurs revendiqués sont : « les autres bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie transcathéter inscrites sur la LPPR ».

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Le dispositif LOTUS EDGE a été évalué pour la première fois par la Commission le 8 novembre 2016. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté¹ du 2 mai 2017 (Journal officiel du 4 mai 2017).

03 CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

Le 28 octobre 2016, BOSTON SCIENTIFIC a informé les Autorités compétentes européennes de son souhait de procéder à un retrait volontaire du système de valve LOTUS EDGE compte tenu d'un taux important de signalement de difficulté de verrouillage et de libération de la valve. En conséquence, le système LOTUS EDGE a été retiré du marché de novembre 2016 à décembre 2018 avec, consécutivement, une suspension temporaire du marquage CE pendant cette période.

03.2. DESCRIPTION

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

Par rapport à l'évaluation de la Commission de 2016 et consécutivement au problème de matériovigilance mentionné ci-dessus, le cathéter d'insertion a fait l'objet de modifications. La bioprothèse reste inchangée. Les modifications apportées au système de pose sont reprises en suivant :

- ▶ Modifications apportées pour éviter l'impossibilité de verrouiller la valve :
 - Modification du processus de fabrication du mandrin de libération ;
 - Modification de conception du mandrin de libération ;
 - Modification de conception du glisseur de libération ;
 - Modification de fabrication du cathéter multi-lumières ;
 - Modification de fabrication de l'évaluation dynamique de verrouillage ;
- ▶ Modification apportée pour éviter l'impossibilité de déverrouiller la valve après le détachement prématuré de la goupille de libération :
 - Modification de la conception de la tige de poussée / traction.

Enfin, il a été ajouté dans le processus de fabrication une étape de contrôle de la tension exercée au niveau de la goupille. Cette étape est systématiquement appliquée à toute unité fabriquée pour contrôler le verrouillage et le déverrouillage.

03.3. FONCTIONS ASSURÉES

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

¹ Arrêté du 02/05/2017 relatif à l'inscription de la bioprothèse valvulaire aortique LOTUS EDGE de la société BOSTON SCIENTIFIC 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 04/05/2017. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté 16/09/2020]

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 64, 25/09/2020), l'acte associé 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 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 DE L'AVIS PRÉCÉDEMMENT ÉMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis du 8 novembre 2016, la CNEDiMTS avait octroyé un service attendu suffisant et une absence d'amélioration du service attendu par rapport à LOTUS, bioprothèse valvulaire aortique implantée par voie artérielle transcutanée de précédente génération. La Commission avait estimé que la bioprothèse LOTUS EDGE était une évolution technologique du dispositif LOTUS. Bien qu'aucune étude clinique spécifique n'était fournie, la Commission avait estimé que les données spécifiques à la valve LOTUS de précédente génération étaient extrapolables au bénéfice de la bioprothèse LOTUS EDGE. Les éléments de preuve étaient donc spécifiques à la valve LOTUS et reposaient sur 3 études :

- ▶ REPRISE II, étude observationnelle, prospective, multicentrique. Les résultats à 12 mois de suivi étaient fournis pour l'intégralité de la cohorte de 250 patients.
- ▶ REPRISE III, étude prospective, contrôlée, randomisée vs COREVALVE. L'analyse fournie portait sur 300 patients à 30 jours de suivi.
- ▶ RESPOND, étude observationnelle, prospective, multicentrique. Les résultats fournis étaient issus d'une analyse intermédiaire prévue au protocole et portait sur 500 patients à 30 jours de suivi.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNÉES NON SPÉCIFIQUES

Les données fournies sont les suivantes :

- ▶ Trois méta-analyses :
 - Une portant sur la comparaison des TAVI avec intervention coronaire percutanée concomitante *versus* TAVI seul² ;
 - Une portant sur le TAVI valve-in-valve *versus* une reprise chirurgicale³ ;
 - Une portant sur l'impact du mismatch patient-prothèse sur le taux de mortalité⁴ ;

²Bao L, Gao Q, Chen S, Chen Y, Elhmidi Y, Shehada SE, *et al.* Feasibility and safety of combined percutaneous coronary intervention among high-risk patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac surg.* 2018;54(6):1052-1059.

³Takagi H, Mitta S, Ando T. Meta-analysis of valve-in-valve transcatheter versus redo surgical aortic valve replacement. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;67(4):243-250.

⁴Sa M, Cavalcanti L, Saragiotto F, Perazzo A, Rayol S, Diniz R, *et al.* Impact of prosthesis-patient mismatch on 1-year outcomes after transcatheter aortic valve implantation: meta-analysis of 71,106 patients. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2019;34(3):318-326.

- Une étude portant sur la valve COREVALVE⁵.

Ces 4 publications n'ont pas été retenues car elles portent sur des gammes de valve distinctes avec une conception et un dessin différent dont l'extrapolation des résultats n'est pas garantie.

- 4 études financées par le demandeur, spécifiques au système LOTUS de première génération : REPRISE I, REPRISE II, REPRISE III, RESPOND ;
- 2 études spécifiques au système LOTUS EDGE de précédente génération (en ce qui concerne le cathéter d'insertion) : REPRISE NG DS cohorte C, REPRISE EDGE.

Parmi ces 6 études, l'étude de faisabilité REPRISE I portant sur 11 femmes n'a pas été retenue disposant de résultats d'efficacité et de sécurité sur une cohorte plus importante de patients au même temps de suivi (REPRISE II à 5 ans). Les études REPRISE II, REPRISE III, RESPOND, REPRISE NG DS cohorte C et REPRISE EDGE ont été retenues et sont décrites en suivant.

REPRISE III

L'étude REPRISE III a été mise en place en vue d'obtenir l'agrément de la FDA. La méthode de cette étude a été détaillée dans [l'avis de la CNEDiMTS du 14 juin 2016 portant sur la valve LOTUS](#). En 2016, une analyse intermédiaire prévue au protocole était fournie (fuites paravalvulaires et centrales à 30 jours de suivi pour les 300 premiers patients). Pour ce renouvellement d'inscription, sont fournis le protocole de l'étude, [le rapport FDA](#) avec les résultats à 1 an et les résultats à 2 ans sous forme de publication⁶.

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, randomisée (2:1) visant à comparer la valve LOTUS de première génération à la gamme COREVALVE (COREVALVE ou COREVALVE EVOLUT R selon la disponibilité sur les sites planteurs). Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir une sténose aortique symptomatique de classe NYHA $\geq$ II et un score STS $\geq$ 8 ou être récusés à la chirurgie par une équipe multidisciplinaire. Le suivi des patients était prévu à 30 jours, 6 mois, 1 an puis annuellement jusqu'à 5 ans.

Le nombre de sujets à inclure était de 912 (608 LOTUS, 304 dans le groupe COREVALVE). Le calcul du nombre de sujets nécessaires a été déterminé sur 3 critères de jugement en utilisant une méthode séquentielle hiérarchique :

- le critère de jugement principal de sécurité analysé en non-infériorité : critère composite alliant les décès toutes causes, les AVC, les saignements majeurs et engageant le pronostic vital, l'insuffisance rénale aigue de stade 2 ou 3 et les complications vasculaires majeures à 30 jours⁷.
- Le critère de jugement principal d'efficacité analysé en non-infériorité avec possibilité de conclure en supériorité : critère composite alliant les décès toutes causes, les AVC invalidants et les fuites paravalvulaires de grade important à sévère à un an⁸.
- Le critère de jugement secondaire analysé en supériorité : fuites paravalvulaires de grade important à sévère à un an⁹.

⁵ Grayburn P, Oh J, Reardon M, Popma J, Deeb G, Boulware M, *et al.* Effect of baseline aortic regurgitation on mortality in patients treated with transcatheter or surgical aortic valve replacement (from the COREVALVE US Pivotal Trial). *Am J Cardiol.* 2018;122(9):1527-1535.

⁶ Reardon M, Feldman T, Meduri C, Makkar R, O'Hair D, Linke A, *et al.* Two-year outcomes transcatheter aortic valve replacement with mechanical vs self-expanding valves: the REPRISE III randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 201 ;4(3):223-229.

⁷ Taux attendu pour LOTUS et COREVALVE : 40%. Marge de non-infériorité : 10,5%. $\alpha=0,025$. Randomisation 2:1. Puissance non renseignée. Attrition attendue : 5%.

⁸ Taux attendu pour LOTUS et COREVALVE : 32%. Marge de non-infériorité : 9,5%. $\alpha=0,025$. Randomisation 2:1. Puissance (1- β)=80%. Attrition attendue : 10%. En supériorité taux attendu pour LOTUS : 22% avec une puissance approximative de 86%.

⁹ Taux attendu pour LOTUS : 1,2%, taux attendu pour COREVALVE : 12%. Marge de non-infériorité : 2%. $\alpha=0,05$ Randomisation 2:1. Puissance (1- β) $\geq$ 0,98. Attrition attendue : 20% / Passage en supériorité, $\alpha=0,05$. Puissance (1- β)=0,91.

Les principales complications et critères de succès définis selon le VARC-2 devaient également être recueillis.

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion sont reprises en suivant :

	LOTUS (n=607)	COREVALVE (n=305)
Genre féminin	50,1% (304/607)	52,1% (159/305)
Âge moyen	82,8 ans $\pm$ 7,1	82,9 ans $\pm$ 7,6
NYHA III/IV	71,3% (433/607)	67,9% (207/305)
Diabète	30,9% (187/606)	32,6% (99/304)
BPCO (oxygénéodépendant)	6,5% (39/599)	6,3% (19/303)
EuroScore 2011	6,4% $\pm$ 5,5	6,4 $\pm$ 5,5
Score STS	6,7% $\pm$ 4	6,9% $\pm$ 4,1
Dont < 8%	69% (419/607)	70,5% (215/305)
Fragilité	72,6% (304/419)	70,7% (152/215)
Stimulateur cardiaque préexistant	17,8% (108/607)	19% (58/305)

Les résultats liés à l'évaluation des 3 critères de jugement selon la méthode séquentielle hiérarchique sont repris en suivant :

- critère de jugement principal de sécurité (décès toutes causes, les AVC, les saignements majeurs et engageant le pronostic vital, l'insuffisance rénale aigue de stade 2 ou 3 et les complications vasculaires majeures) à 30 jours :

Population d'analyse	LOTUS	COREVALVE	Différence IC _{95%}	Limite supérieure de l'IC _{95,7%}	Borne de non infériorité	p unilatéral
Implantée (n=874)	n=577 20,3% (117/576)	n=297 17,2% (51/297)	3,1% [-2,3% ; 8,5%]	8,32%	10,5%	0,0027
Intention de traiter (n=912)	n=607 19% (114/601)	n=305 16,2% (49/303)	2,8% [-2,4% ; 8%]	7,75%	10,5%	0,0011

- critère de jugement principal d'efficacité (décès toutes causes, les AVC invalidants et les fuites paravalvulaires de grade important à sévère) à 1 an :

Population d'analyse	LOTUS	COREVALVE	Différence IC _{95%}	Limite supérieure de l'IC _{95,7%}	Borne de non infériorité	p non infériorité	p supériorité
Implantée (n=874)	n=577 15,4% (78/506)	n=297 25,5% (66/259)	-10,1% [-16,2% ; -3,9%]	-4,41%	9,5%	<0,0001	0,0006
Intention de traiter (n=912)	n=607 15,8% (82/520)	n=305 26% (68/262)	10,2% [-16,3% ; -4%]	-4,54%	9,5%	<0,0001	0,0007

- critère de jugement secondaire d'efficacité (fuites paravalvulaires de grade important à sévère) à 1 an :

Population d'analyse	LOTUS	COREVALVE	Différence IC _{95%}	p
Intention de traiter (n=912)	n=607 0,9% (4/452)	n=305 6,9% (15/216)	-6,1% [-9,6% ; -2,6%]	<0,0001

Les principaux résultats cliniques sont repris dans le tableau suivant :

	1 an		2 ans	
	LOTUS (n=607)	COREVALVE (n=305)	LOTUS (n=607)	COREVALVE (n=305)
Décès toutes causes	11,9% (70/587)	13,5% (40/297)	21,3% (23/NR)	22,5% (65/NR)
Décès cardiovasculaires	7,7% (45/587)	9,8% (29/297)	14,2% (79/NR)	15,9% (45/NR)
AVC	7% (41/587)	9,4% (28/297)	8,4% (48/NR)	11,4% (32/NR)
AVC invalidants	3,6% (21/587)	7,1% (21/297)	4,7% (26/NR)	8,6% (24/NR)
Décès toutes causes et AVC invalidants	13,3% (78/587)	17,8% (53/297)	22,8% (132/NR)	27% (79/NR)
Complications vasculaires majeures	7,7% (45/587)	6,1% (18/297)	7,5% (45/NR)	6,4% (19/NR)
Nouveau stimulateur cardiaque	34,2% (201/587)	18,5% (55/297)	34,2% (202/NR)	21,1% (61/NR)
Nouveau stimulateur cardiaque chez ceux n'en ayant pas à l'inclusion	41,4% (201/485)	23% (55/239)	41,7% (202/NR)	26,1% (61/NR)
Saignements invalidants ou engageant le pronostic vital	9,9% (58/587)	17,5% (53/297)	12,4% (71/NR)	12,3% (35/NR)
Saignements majeurs	8,3% (49/587)	9,8% (29/297)	NR	NR
IDM	3,2% (19/587)	4,4% (13/297)	6,1% (32/NR)	6,3% (17/NR)
Insuffisance rénale aiguë (stade 2 / 3)	2,6% (15/587)	3,7% (11/297)	NR	NR
Nouvelle procédure pour dysfonction valvulaire	0,2% (1/587)	2% (6/297)	0,6% (3/NR)	2,9% (8/NR)
Hospitalisation	11,2% (66/587)	13,8% (51/297)	18,4% (98/NR)	18,9% (52/NR)
Nouvel événement de FA ou de flutter	6,6% (39/587)	4,7% (14/297)	6,6% (39/NR)	4,7% (14/NR)
Obstruction coronaire	0,2% (1/587)	0,7% (2/297)	NR	NR
Tamponnade	2,6% (15/587)	1,3% (4/297)	NR	NR
Mauvais positionnement de la valve	0	2,7% (8/297)	NR	NR
TAVI dans TAVI	0	3,7% (11/297)	NR	NR
Thrombose	1,5% (9/587)	0	3% (16/NR)	0
Endocardite	0,7% (4/587)	0	NR	NR

Les principaux résultats échocardiographiques sont repris dans le tableau suivant :

	1 an		2 ans	
	LOTUS	COREVALVE	LOTUS	COREVALVE
Gradient transvalvulaire moyen (mmHg)	12,3 ± 5,8 (n=465)	7,9 ± 3,5 (n=220)	13 ± 6,7 (n=381)	8,1 ± 3,7 (n=176)
Surface valvulaire aortique effective (cm²)	1,49 ± 0,45 (n=422)	1,69 ± 5,2 (n=200)	1,53 ± 0,49 (n=326)	1,76 ± 0,51 (n=167)

Il s'agit d'une étude contrôlée, randomisée de grande ampleur avec une méthodologie permettant de tester plusieurs critères et trouvant une définition précise des critères de jugement analysés. Les patients inclus dans le groupe COREVALVE ont été traités pour moitié avec la valve COREVALVE et pour moitié avec la valve COREVALVE EVOLUT R. Cette étude montre :

- ▶ *la non infériorité de la valve LOTUS sur la gamme COREVALVE sur un critère composite de sécurité à 30 jours ;*
- ▶ *la supériorité de la valve LOTUS sur la gamme COREVALVE sur un critère composite d'efficacité et sur les fuites paravalvulaires importantes à sévères à 1 an de suivi.*

Cependant, le critère composite d'efficacité regroupe des critères de gravité variable. L'étude montre par ailleurs un taux significativement augmenté d'implantation de stimulateur cardiaque au détriment de la valve LOTUS. Cette étude a été réalisée sur une génération de valve COREVALVE qui n'est plus commercialisée et à ce jour aucun résultat comparant la valve LOTUS aux dernières générations de valve disposant de dispositif anti-régurgitation n'est disponible. De même, l'étude REPRISE III porte sur une ancienne génération de système LOTUS dont le cathéter n'est plus commercialisé.

Études observationnelles sur le système LOTUS (système de première génération)

Étude	Objectif	Méthode et période d'inclusion	Nombre de patients et caractéristiques	Résultats																																
RESPOND (NCT02031302) Van Mieghem et al. ¹⁰	Évaluer la valve LOTUS en pratique courante	Étude internationale de suivi post-commercialisation	1014 patients inclus, population traitée : 996 patients	Résultats cliniques à 1 an : <table><tr><td></td><td>n=996</td></tr><tr><td>Mortalité toutes causes</td><td>11,7% (116)</td></tr><tr><td>Mortalité cardiovasculaire</td><td>7,6% (74)</td></tr><tr><td>AVC</td><td>4,9% (48)</td></tr><tr><td>AVC invalidants</td><td>4,1% (40)</td></tr><tr><td>Complications vasculaires majeures</td><td>3,4% (34)</td></tr><tr><td>Saignements invalidants ou engageant le pronostic vital</td><td>3,6% (35)</td></tr><tr><td>Insuffisance rénale aiguë (stade 2 / 3)</td><td>1,7% (17)</td></tr><tr><td>IDM</td><td>1,9% (18)</td></tr><tr><td>Nouvelle procédure pour dysfonction valvulaire</td><td>0,2% (2)</td></tr><tr><td>Nouvelle hospitalisation</td><td>8,3% (78)</td></tr><tr><td>Nouvel événement de FA ou de flutter</td><td>3,3% (33)</td></tr><tr><td>Thrombose</td><td>0,8% (8)</td></tr><tr><td>Endocardite</td><td>1,4% (13)</td></tr><tr><td>Nouveau stimulateur cardiaque</td><td>32,3% (319)</td></tr><tr><td>Nouveau stimulateur cardiaque chez ceux n'en ayant pas à l'inclusion</td><td>37,2% (319)</td></tr></table>		n=996	Mortalité toutes causes	11,7% (116)	Mortalité cardiovasculaire	7,6% (74)	AVC	4,9% (48)	AVC invalidants	4,1% (40)	Complications vasculaires majeures	3,4% (34)	Saignements invalidants ou engageant le pronostic vital	3,6% (35)	Insuffisance rénale aiguë (stade 2 / 3)	1,7% (17)	IDM	1,9% (18)	Nouvelle procédure pour dysfonction valvulaire	0,2% (2)	Nouvelle hospitalisation	8,3% (78)	Nouvel événement de FA ou de flutter	3,3% (33)	Thrombose	0,8% (8)	Endocardite	1,4% (13)	Nouveau stimulateur cardiaque	32,3% (319)	Nouveau stimulateur cardiaque chez ceux n'en ayant pas à l'inclusion	37,2% (319)
			n=996																																	
		Mortalité toutes causes	11,7% (116)																																	
		Mortalité cardiovasculaire	7,6% (74)																																	
		AVC	4,9% (48)																																	
AVC invalidants	4,1% (40)																																			
Complications vasculaires majeures	3,4% (34)																																			
Saignements invalidants ou engageant le pronostic vital	3,6% (35)																																			
Insuffisance rénale aiguë (stade 2 / 3)	1,7% (17)																																			
IDM	1,9% (18)																																			
Nouvelle procédure pour dysfonction valvulaire	0,2% (2)																																			
Nouvelle hospitalisation	8,3% (78)																																			
Nouvel événement de FA ou de flutter	3,3% (33)																																			
Thrombose	0,8% (8)																																			
Endocardite	1,4% (13)																																			
Nouveau stimulateur cardiaque	32,3% (319)																																			
Nouveau stimulateur cardiaque chez ceux n'en ayant pas à l'inclusion	37,2% (319)																																			
Étude observationnelle prospective, multicentrique, à simple bras	Caractéristiques des patients à l'inclusion : <table><tr><td></td><td>n=996</td></tr><tr><td>Genre féminin</td><td>50,8% (n NR)</td></tr><tr><td>Âge moyen</td><td>80,8 ans ± 6,5 (n NR)</td></tr><tr><td>NYHA III/IV</td><td>69,5% (n NR)</td></tr><tr><td>Diabète</td><td>22,4% (n NR)</td></tr><tr><td>Ins. resp. / BPCO (important à sévère)</td><td>7,7% (n NR)</td></tr><tr><td>Score STS</td><td>6,0% ± 6,9 (n NR)</td></tr><tr><td>Fragilité (score de Katz)</td><td>5,6 ± 1 (n NR)</td></tr><tr><td>Stimulateur cardiaque préexistant</td><td>13,3% (n NR)</td></tr></table>		n=996	Genre féminin	50,8% (n NR)	Âge moyen	80,8 ans ± 6,5 (n NR)	NYHA III/IV	69,5% (n NR)	Diabète	22,4% (n NR)	Ins. resp. / BPCO (important à sévère)	7,7% (n NR)	Score STS	6,0% ± 6,9 (n NR)	Fragilité (score de Katz)	5,6 ± 1 (n NR)	Stimulateur cardiaque préexistant	13,3% (n NR)	Résultats échocardiographiques à 1 an : <table><tr><td>Gradient transvalvulaire moyen</td><td>10,8 mmHg ± 5,1 (n=542)</td></tr><tr><td>Surface valvulaire aortique moyenne</td><td>1,8 cm² ± 0,4 (n=516)</td></tr><tr><td>Fuites paravalvulaires (n=551)</td><td></td></tr><tr><td>Aucune</td><td>83,8% (n NR)</td></tr><tr><td>Trace</td><td>10,7% (n NR)</td></tr><tr><td>Légère</td><td>5,1% (n NR)</td></tr><tr><td>Importante</td><td>0,4% (n NR)</td></tr><tr><td>Sévère</td><td>0</td></tr></table>	Gradient transvalvulaire moyen	10,8 mmHg ± 5,1 (n=542)	Surface valvulaire aortique moyenne	1,8 cm² ± 0,4 (n=516)	Fuites paravalvulaires (n=551)		Aucune	83,8% (n NR)	Trace	10,7% (n NR)	Légère	5,1% (n NR)	Importante	0,4% (n NR)	Sévère	0
	n=996																																			
Genre féminin	50,8% (n NR)																																			
Âge moyen	80,8 ans ± 6,5 (n NR)																																			
NYHA III/IV	69,5% (n NR)																																			
Diabète	22,4% (n NR)																																			
Ins. resp. / BPCO (important à sévère)	7,7% (n NR)																																			
Score STS	6,0% ± 6,9 (n NR)																																			
Fragilité (score de Katz)	5,6 ± 1 (n NR)																																			
Stimulateur cardiaque préexistant	13,3% (n NR)																																			
Gradient transvalvulaire moyen	10,8 mmHg ± 5,1 (n=542)																																			
Surface valvulaire aortique moyenne	1,8 cm² ± 0,4 (n=516)																																			
Fuites paravalvulaires (n=551)																																				
Aucune	83,8% (n NR)																																			
Trace	10,7% (n NR)																																			
Légère	5,1% (n NR)																																			
Importante	0,4% (n NR)																																			
Sévère	0																																			
Inclusion jusqu'à 1000 patients		Résultats fonctionnels à 1 an : <table><tr><td></td><td>n=758</td></tr><tr><td>NYHA I</td><td>50,1% (n NR)</td></tr><tr><td>NYHA II</td><td>39,4% (n NR)</td></tr><tr><td>NYHA III</td><td>10,2% (n NR)</td></tr><tr><td>NYHA IV</td><td>0,3% (n NR)</td></tr></table>		n=758	NYHA I	50,1% (n NR)	NYHA II	39,4% (n NR)	NYHA III	10,2% (n NR)	NYHA IV	0,3% (n NR)																								
	n=758																																			
NYHA I	50,1% (n NR)																																			
NYHA II	39,4% (n NR)																																			
NYHA III	10,2% (n NR)																																			
NYHA IV	0,3% (n NR)																																			
Période d'inclusion : mai 2014 à février 2016																																				

¹⁰ Van Mieghem N, Wöhrle J, Hildick-Smith D, Bleiziffer S, Blackman D, Abdel-Wahab M, et al. Use of repositionable and fully retrievable aortic valve in routine clinical practice: the RESPOND study and RESPOND extension cohort. JACC Cardiovasc Interv. 2019;12(1):38-49.

Étude	Objectif	Méthode et période d'inclusion	Nombre de patients et caractéristiques	Résultats																																																										
REPRISE II (NCT01627691) protocole et rapport d'étude fournis	Évaluer la sécurité et la performance de la valve LOTUS	Étude observationnelle, prospective, multicentrique	Inclusion de 250 patients	Résultats cliniques à 5 ans :																																																										
		Inclusion de 250 patients (120 dans la cohorte principale et 130 dans l'extension de cohorte)	Caractéristiques des patients à l'inclusion : <table><tr><th></th><th>n=250</th></tr><tr><td>Genre féminin</td><td>52,4% (131/250)</td></tr><tr><td>Âge moyen</td><td>84 ans ± 5,2</td></tr><tr><td>NYHA III/IV</td><td>77,2% (193/250)</td></tr><tr><td>Diabète</td><td>28% (70/250)</td></tr><tr><td>Ins. resp. / BPCO</td><td>24,4% (61/250)</td></tr><tr><td>Euroscore de 2011</td><td>6,4% ± 6,2</td></tr><tr><td>Score STS</td><td>6,5% ± 4,2</td></tr><tr><td>Fragilité (score de Katz)</td><td>5,7 ± 0,8</td></tr><tr><td>Stimulateur cardiaque préexistant</td><td>9,6% (24/250)</td></tr></table>		n=250	Genre féminin	52,4% (131/250)	Âge moyen	84 ans ± 5,2	NYHA III/IV	77,2% (193/250)	Diabète	28% (70/250)	Ins. resp. / BPCO	24,4% (61/250)	Euroscore de 2011	6,4% ± 6,2	Score STS	6,5% ± 4,2	Fragilité (score de Katz)	5,7 ± 0,8	Stimulateur cardiaque préexistant	9,6% (24/250)	Résultats cliniques à 5 ans : <table><tr><th></th><th>n=249</th></tr><tr><td>Mortalité toutes causes</td><td>48,1% (117)</td></tr><tr><td>Mortalité cardiovasculaire</td><td>25,9% (54)</td></tr><tr><td>AVC</td><td>11,9% (27)</td></tr><tr><td>AVC invalidants</td><td>7,5% (16)</td></tr><tr><td>Complications vasculaires majeures</td><td>5,2% (13)</td></tr><tr><td>Saignements invalidants ou engageant le pronostic vital</td><td>16,4% (35)</td></tr><tr><td>Saignements majeurs</td><td>25,7% (62)</td></tr><tr><td>Insuffisance rénale aiguë (stade 2 / 3)</td><td>2,8% (7)</td></tr><tr><td>IDM</td><td>6,4% (13)</td></tr><tr><td>Nouvelle procédure pour dysfonction valvulaire</td><td>0</td></tr><tr><td>Nouvelle hospitalisation</td><td>23,3% (47)</td></tr><tr><td>Nouvel événement de FA ou de flutter</td><td>7% (17)</td></tr><tr><td>Obstruction coronaire</td><td>0,8% (2)</td></tr><tr><td>Domage sur l'appareil valvulaire mitral</td><td>1,6% (4)</td></tr><tr><td>Tamponnade</td><td>3,2% (8)</td></tr><tr><td>Thrombose</td><td>2,3% (5)</td></tr><tr><td>Endocardite</td><td>1,8% (4)</td></tr><tr><td>Nouveau stimulateur cardiaque</td><td>37% (88)</td></tr></table>		n=249	Mortalité toutes causes	48,1% (117)	Mortalité cardiovasculaire	25,9% (54)	AVC	11,9% (27)	AVC invalidants	7,5% (16)	Complications vasculaires majeures	5,2% (13)	Saignements invalidants ou engageant le pronostic vital	16,4% (35)	Saignements majeurs	25,7% (62)	Insuffisance rénale aiguë (stade 2 / 3)	2,8% (7)	IDM	6,4% (13)	Nouvelle procédure pour dysfonction valvulaire	0	Nouvelle hospitalisation	23,3% (47)	Nouvel événement de FA ou de flutter	7% (17)	Obstruction coronaire	0,8% (2)	Domage sur l'appareil valvulaire mitral	1,6% (4)	Tamponnade	3,2% (8)	Thrombose	2,3% (5)	Endocardite	1,8% (4)	Nouveau stimulateur cardiaque	37% (88)
	n=250																																																													
Genre féminin	52,4% (131/250)																																																													
Âge moyen	84 ans ± 5,2																																																													
NYHA III/IV	77,2% (193/250)																																																													
Diabète	28% (70/250)																																																													
Ins. resp. / BPCO	24,4% (61/250)																																																													
Euroscore de 2011	6,4% ± 6,2																																																													
Score STS	6,5% ± 4,2																																																													
Fragilité (score de Katz)	5,7 ± 0,8																																																													
Stimulateur cardiaque préexistant	9,6% (24/250)																																																													
	n=249																																																													
Mortalité toutes causes	48,1% (117)																																																													
Mortalité cardiovasculaire	25,9% (54)																																																													
AVC	11,9% (27)																																																													
AVC invalidants	7,5% (16)																																																													
Complications vasculaires majeures	5,2% (13)																																																													
Saignements invalidants ou engageant le pronostic vital	16,4% (35)																																																													
Saignements majeurs	25,7% (62)																																																													
Insuffisance rénale aiguë (stade 2 / 3)	2,8% (7)																																																													
IDM	6,4% (13)																																																													
Nouvelle procédure pour dysfonction valvulaire	0																																																													
Nouvelle hospitalisation	23,3% (47)																																																													
Nouvel événement de FA ou de flutter	7% (17)																																																													
Obstruction coronaire	0,8% (2)																																																													
Domage sur l'appareil valvulaire mitral	1,6% (4)																																																													
Tamponnade	3,2% (8)																																																													
Thrombose	2,3% (5)																																																													
Endocardite	1,8% (4)																																																													
Nouveau stimulateur cardiaque	37% (88)																																																													
		Période d'inclusion : d'octobre 2012 à avril 2014		Résultats échocardiographiques à 5 ans :																																																										
				Résultats fonctionnels à 5 ans :																																																										

Études observationnelles sur le système LOTUS EDGE (système de deuxième génération avec un cathéter d'insertion de précédente génération à celui faisant l'objet de la demande)

Étude	Objectif	Méthode et période d'inclusion	Nombre de patients et caractéristiques	Résultats																																												
REPRISE NG DS cohort C (NCT02329496) protocole et rapport d'étude fournis	Confirmer l'efficacité et la performance de la valve LOTUS EDGE (valve LOTUS et cathéter de précédente génération à celui faisant l'objet de la demande) chez des patients symptomatiques avec sténose aortique sévère et à haut risque chirurgical.	Étude prospective, bicentrique (en Australie), à simple bras	Inclusion de 21 patients	Succès technique : 21/21																																												
				Lorsqu'un repositionnement a été tenté, succès technique : 16/16																																												
				Une tentative de retrait réussie																																												
				Résultats à 1 an :																																												
				<table><tr><td>Mortalité toutes causes</td><td>0/21 (0%)</td></tr><tr><td>Mortalité cardiovasculaire</td><td>0/21 (0%)</td></tr><tr><td>Mortalité non cardiovasculaire</td><td>0/21 (0%)</td></tr><tr><td>AVC</td><td>1/21 (4,8%)</td></tr><tr><td>AVC invalidant</td><td>1/21 (4,8%)</td></tr><tr><td>AVC non invalidant</td><td>0/21 (0%)</td></tr><tr><td>Mortalité toutes causes ou AVC invalidant</td><td>1/21 (4,8%)</td></tr><tr><td>Complications vasculaires majeures</td><td>2/21 (9,5%)</td></tr><tr><td>Nouveau stimulateur cardiaque</td><td>2/21 (9,5%)</td></tr><tr><td>Saignements invalidants ou engageant le pronostic vital</td><td>0/21 (0%)</td></tr><tr><td>Saignements majeurs</td><td>3/21 (14,3%)</td></tr><tr><td>IDM < 72 h</td><td>0/21 (0%)</td></tr><tr><td>IDM ≥ 72 h</td><td>2/21 (9,5%)</td></tr><tr><td>Insuffisance rénale aiguë</td><td>0/21 (0%)</td></tr><tr><td>Nouvelle procédure</td><td>0/21 (0%)</td></tr><tr><td>Hospitalisation</td><td>2/21 (9,5%)</td></tr><tr><td>Nouvel événement de FA</td><td>1/21 (4,8%)</td></tr><tr><td>Nouvel événement de flutter</td><td>1/21 (4,8%)</td></tr><tr><td>Mal apposition de la valve prothétique</td><td>0/21 (0%)</td></tr><tr><td>Thrombose de valve</td><td>1/21 (4,8%)</td></tr><tr><td>Endocardite</td><td>0/21 (0%)</td></tr><tr><td>Fuite (Aucune / trace / légère / modérée / sévère)</td><td>15 (75%) / 4 (20%) / 1 (5%) / 0 / 0</td></tr></table>	Mortalité toutes causes	0/21 (0%)	Mortalité cardiovasculaire	0/21 (0%)	Mortalité non cardiovasculaire	0/21 (0%)	AVC	1/21 (4,8%)	AVC invalidant	1/21 (4,8%)	AVC non invalidant	0/21 (0%)	Mortalité toutes causes ou AVC invalidant	1/21 (4,8%)	Complications vasculaires majeures	2/21 (9,5%)	Nouveau stimulateur cardiaque	2/21 (9,5%)	Saignements invalidants ou engageant le pronostic vital	0/21 (0%)	Saignements majeurs	3/21 (14,3%)	IDM < 72 h	0/21 (0%)	IDM ≥ 72 h	2/21 (9,5%)	Insuffisance rénale aiguë	0/21 (0%)	Nouvelle procédure	0/21 (0%)	Hospitalisation	2/21 (9,5%)	Nouvel événement de FA	1/21 (4,8%)	Nouvel événement de flutter	1/21 (4,8%)	Mal apposition de la valve prothétique	0/21 (0%)	Thrombose de valve	1/21 (4,8%)	Endocardite	0/21 (0%)	Fuite (Aucune / trace / légère / modérée / sévère)	15 (75%) / 4 (20%) / 1 (5%) / 0 / 0
Mortalité toutes causes	0/21 (0%)																																															
Mortalité cardiovasculaire	0/21 (0%)																																															
Mortalité non cardiovasculaire	0/21 (0%)																																															
AVC	1/21 (4,8%)																																															
AVC invalidant	1/21 (4,8%)																																															
AVC non invalidant	0/21 (0%)																																															
Mortalité toutes causes ou AVC invalidant	1/21 (4,8%)																																															
Complications vasculaires majeures	2/21 (9,5%)																																															
Nouveau stimulateur cardiaque	2/21 (9,5%)																																															
Saignements invalidants ou engageant le pronostic vital	0/21 (0%)																																															
Saignements majeurs	3/21 (14,3%)																																															
IDM < 72 h	0/21 (0%)																																															
IDM ≥ 72 h	2/21 (9,5%)																																															
Insuffisance rénale aiguë	0/21 (0%)																																															
Nouvelle procédure	0/21 (0%)																																															
Hospitalisation	2/21 (9,5%)																																															
Nouvel événement de FA	1/21 (4,8%)																																															
Nouvel événement de flutter	1/21 (4,8%)																																															
Mal apposition de la valve prothétique	0/21 (0%)																																															
Thrombose de valve	1/21 (4,8%)																																															
Endocardite	0/21 (0%)																																															
Fuite (Aucune / trace / légère / modérée / sévère)	15 (75%) / 4 (20%) / 1 (5%) / 0 / 0																																															

Étude	Objectif	Méthode et période d'inclusion	Nombre de patients et caractéristiques	Résultats																																																
REPRISE EDGE (NCT02854319) protocole et rapport d'étude fournis	Confirmer l'efficacité et la performance de la valve LOTUS EDGE (valve LOTUS et cathéter de précédente génération à celui faisant l'objet de la demande) chez des patients symptomatiques avec sténose aortique sévère et à haut risque chirurgical.	Étude prospective, multicentrique (en Europe), à simple bras	Inclusion de 15 patients (arrêt de commercialisation en octobre 2016 ayant mené à la suspension de l'étude)	Succès technique : 15/15																																																
		Suivi prévisionnel jusqu'à 12 mois	Caractéristiques des patients à l'inclusion :	Lorsqu'un repositionnement a été tenté, succès technique : 8/8																																																
		Inclusion jusqu'à 60 patients (phase de roll on avec les 10 premiers patients)	Début des inclusions : septembre 2016	Une tentative de retrait réussie																																																
				Résultats à 1 an :																																																
				<table><tr><td>Mortalité toutes causes</td><td>0/15 (0%)</td></tr><tr><td>Mortalité cardiovasculaire</td><td>0/15 (0%)</td></tr><tr><td>Mortalité non cardiovasculaire</td><td>0/15 (0%)</td></tr><tr><td>AVC</td><td>1/15 (6,7%)</td></tr><tr><td>AVC invalidant</td><td>1/15 (6,7%)</td></tr><tr><td>AVC non invalidant</td><td>0/15 (0%)</td></tr><tr><td>Mortalité toutes causes ou AVC invalidant</td><td>1/15 (6,7%)</td></tr><tr><td>Complications vasculaires majeures</td><td>3/15 (20%)</td></tr><tr><td>Nouveau stimulateur cardiaque</td><td>3/15 (20%)</td></tr><tr><td>Saignements invalidants ou engageant le pronostic vital</td><td>2/15 (13,3%)</td></tr><tr><td>Saignements majeurs</td><td>3/15 (20%)</td></tr><tr><td>IDM</td><td>0/15 (0%)</td></tr><tr><td>Insuffisance rénale aiguë</td><td>0/15 (0%)</td></tr><tr><td>Nouvelle procédure pour dysfonction valvulaire</td><td>0/15 (0%)</td></tr><tr><td>Hospitalisation</td><td>0/15 (0%)</td></tr><tr><td>Nouvel événement de FA / flutter</td><td>0/15 (0%)</td></tr><tr><td>Obstruction coronaire</td><td>0/15 (0%)</td></tr><tr><td>Perforation du septum interventriculaire</td><td>0/15 (0%)</td></tr><tr><td>Tamponnade</td><td>0/15 (0%)</td></tr><tr><td>Domage à l'appareil vaulaire mitral</td><td>0/15 (0%)</td></tr><tr><td>Mal apposition de la valve prothétique</td><td>0/15 (0%)</td></tr><tr><td>Thrombose de valve</td><td>1/15 (6,7%)</td></tr><tr><td>Endocardite</td><td>1/15 (6,7%)</td></tr><tr><td>Fuite (Aucune / trace / légère / modérée / sévère)</td><td>n=14 10 (71,4%) / 4 (28,6) / 0 / 0</td></tr></table>	Mortalité toutes causes	0/15 (0%)	Mortalité cardiovasculaire	0/15 (0%)	Mortalité non cardiovasculaire	0/15 (0%)	AVC	1/15 (6,7%)	AVC invalidant	1/15 (6,7%)	AVC non invalidant	0/15 (0%)	Mortalité toutes causes ou AVC invalidant	1/15 (6,7%)	Complications vasculaires majeures	3/15 (20%)	Nouveau stimulateur cardiaque	3/15 (20%)	Saignements invalidants ou engageant le pronostic vital	2/15 (13,3%)	Saignements majeurs	3/15 (20%)	IDM	0/15 (0%)	Insuffisance rénale aiguë	0/15 (0%)	Nouvelle procédure pour dysfonction valvulaire	0/15 (0%)	Hospitalisation	0/15 (0%)	Nouvel événement de FA / flutter	0/15 (0%)	Obstruction coronaire	0/15 (0%)	Perforation du septum interventriculaire	0/15 (0%)	Tamponnade	0/15 (0%)	Domage à l'appareil vaulaire mitral	0/15 (0%)	Mal apposition de la valve prothétique	0/15 (0%)	Thrombose de valve	1/15 (6,7%)	Endocardite	1/15 (6,7%)	Fuite (Aucune / trace / légère / modérée / sévère)	n=14 10 (71,4%) / 4 (28,6) / 0 / 0
Mortalité toutes causes	0/15 (0%)																																																			
Mortalité cardiovasculaire	0/15 (0%)																																																			
Mortalité non cardiovasculaire	0/15 (0%)																																																			
AVC	1/15 (6,7%)																																																			
AVC invalidant	1/15 (6,7%)																																																			
AVC non invalidant	0/15 (0%)																																																			
Mortalité toutes causes ou AVC invalidant	1/15 (6,7%)																																																			
Complications vasculaires majeures	3/15 (20%)																																																			
Nouveau stimulateur cardiaque	3/15 (20%)																																																			
Saignements invalidants ou engageant le pronostic vital	2/15 (13,3%)																																																			
Saignements majeurs	3/15 (20%)																																																			
IDM	0/15 (0%)																																																			
Insuffisance rénale aiguë	0/15 (0%)																																																			
Nouvelle procédure pour dysfonction valvulaire	0/15 (0%)																																																			
Hospitalisation	0/15 (0%)																																																			
Nouvel événement de FA / flutter	0/15 (0%)																																																			
Obstruction coronaire	0/15 (0%)																																																			
Perforation du septum interventriculaire	0/15 (0%)																																																			
Tamponnade	0/15 (0%)																																																			
Domage à l'appareil vaulaire mitral	0/15 (0%)																																																			
Mal apposition de la valve prothétique	0/15 (0%)																																																			
Thrombose de valve	1/15 (6,7%)																																																			
Endocardite	1/15 (6,7%)																																																			
Fuite (Aucune / trace / légère / modérée / sévère)	n=14 10 (71,4%) / 4 (28,6) / 0 / 0																																																			

04.1.1.3. NOUVELLES DONNÉES SPÉCIFIQUES

Aucune donnée spécifique au système (bioprothèse + nouveau système de pose) complet faisant l'objet de la demande n'est disponible. Néanmoins, la bioprothèse étant restée inchangée depuis le début de la commercialisation, les données décrites dans le chapitre 04.1.1.2. Données non spécifiques sont extrapolables au bénéfice de la bioprothèse faisant l'objet de la demande. Cependant, les données de sécurité liées au nouveau système de pose sont manquantes.

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

4.1.1.4.1. ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Cf paragraphes 04.1.1.2. Nouvelles données non spécifiques.

4.1.1.4.2. MATÉRIOVIGILANCE

Les données de matériovigilance rapportées concernent à la fois le niveau français, européen et mondial. Pour la période d'étalant du 1^{er} janvier 2016 au 30 décembre 2020, il a été recensé :

- ▶ France : un taux d'incidence de 10,29%. Les principales typologies d'événements rapportées étaient des arythmies (n=10), des incidents sans lien avec le dispositif (n=7), des interventions complémentaires (n=4) ;
- ▶ Europe : un taux d'incidence de 8,4%. Les principales typologies d'événements rapportées étaient des incidents sans lien avec le dispositif (n=96), des arythmies (n=70), des implantations de stimulateurs cardiaques (n=32), des blocs cardiaques complets (n=28), des interventions complémentaires (n=27), des cathéters de pose coudés (n=19), des incidents sans allégation (n=13), des accidents vasculaires cérébraux (n=12) et des difficultés de verrouillage (n=11) ;
- ▶ Monde : un taux d'incidence de 24%. Les principales typologies d'événements rapportées étaient des incidents sans lien avec le dispositif (n=973), des arythmies (n=787), des implantations de stimulateur cardiaque permanent (n=478), des blocs cardiaques complets (n=162), des interventions complémentaires nécessaires (n=119), des accidents vasculaires cérébraux (n=66), des chirurgies (n=64), des décès (n=49), des cathéters coudés (n=47), des traumatismes de vaisseau (n=42).

Les données cliniques fournies sont extrapolables à la bioprothèse faisant l'objet de la demande (la valve n'ayant pas changé, seul le système de pose ayant été modifié). Elles mettent en évidence la supériorité de la valve LOTUS sur la gamme COREVALVE (d'ancienne génération) en ce qui concerne les fuites paravalvulaires de grade important à sévère. Cet avantage est à moduler au regard du nombre important d'implantations de stimulateurs cardiaques et des moins bonnes performances hémodynamiques. Ces données sont confirmées par les données en vie réelle fournies. Par ailleurs, le système de pose d'ancienne génération a fait l'objet d'un retrait du marché au niveau mondial sur une période de deux ans suite à un problème verrouillage / déverrouillage remonté par les données de matériovigilance. Consécutivement, le système de pose a fait l'objet de modifications techniques substantielles. Or, aucune donnée clinique spécifique au nouveau système de pose n'est disponible et il subsiste de nombreuses incertitudes sur le rapport bénéfice / risque du nouveau système de pose au regard des données de matériovigilance disponibles sur les années 2019 et 2020 (cathéter de pose coudé, traumatisme de vaisseau, impossibilité ou difficulté à progresser du cathéter de pose, difficulté d'insertion du dispositif dans l'introducteur, difficulté de verrouillage, difficulté à engager le système dans le vaisseau cible, rengainage impossible, difficulté de retrait...). Enfin, la Commission a pris connaissance du retrait mondial de commercialisation

de la plateforme LOTUS EDGE communiqué par BOSTON SCIENTIFIC en date du 17 novembre 2020.

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^{11,12,13}. Les bioprothèses valvulaires sont bien tolérées et ne favorisent pas la formation de thrombus mais leur longévité est inférieure à celle des prothèses mécaniques¹³.

Les bioprothèses sont implantées préférentiellement chez les sujets de plus de 65 ans et ceux chez qui un traitement anticoagulant est contre-indiqué^{11,12,13}.

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.

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

Au total, compte tenu de l'absence de données cliniques disponibles au nouveau système de pose, la Commission ne peut évaluer l'intérêt spécifique de l'intégralité du système LOTUS EDGE dans les indications revendiquées.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DU PRODUIT

La Commission a constaté l'existence d'un signal de matériovigilance ayant mené à l'arrêt de commercialisation de l'ancien système de pose de la valve LOTUS EDGE de novembre 2016 à décembre 2018. Le système de pose a donc fait l'objet de modifications substantielles en vue de pallier le problème constaté. Cependant, en l'absence de données spécifiques à l'intégralité du nouveau système LOTUS EDGE pour garantir un rapport bénéfice / risque acceptable, son intérêt dans la prise en charge de patients symptomatiques avec un rétrécissement aortique serré contre-indiqués à la chirurgie ou ayant un haut risque ne peut être déterminé.

¹¹ 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.

¹² 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.

¹³ Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Thorac Cardiovasc Surg 2014;148(1):e1-132.

04.2. INTÉRÊT DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITÉ DE LA PATHOLOGIE

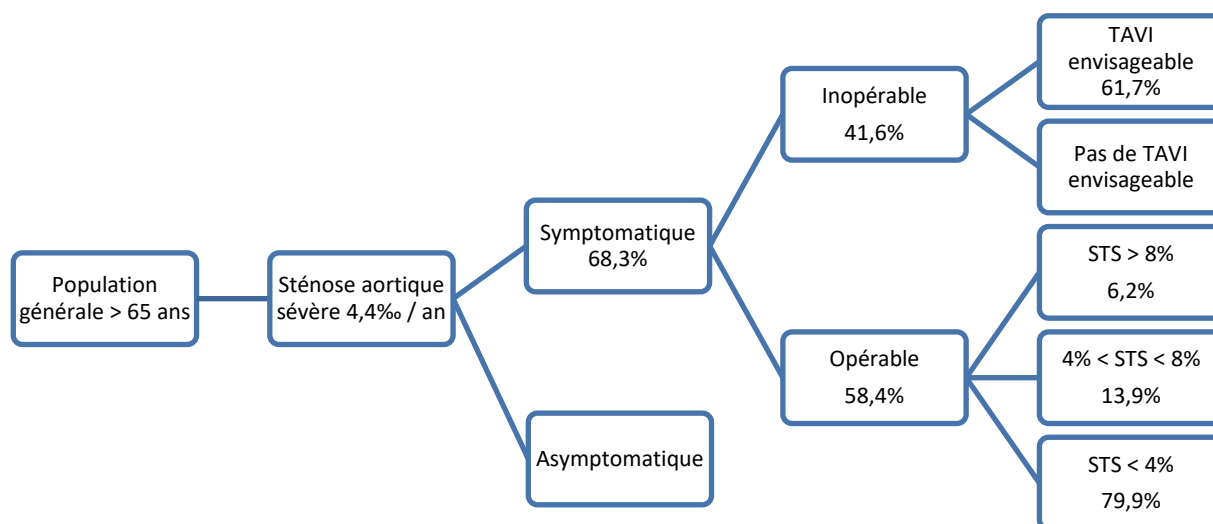
Les patients atteints de sténose aortique peuvent rester asymptomatiques pendant une longue période. L'évolution de la pathologie est variable en fonction des individus : âge, lésions associées, fonction ventriculaire gauche, comorbidités... À l'apparition des symptômes fonctionnels, le pronostic devient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

L'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. Une enquête épidémiologique 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 ans¹⁴.

La dernière étude disponible 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 transcutanée¹⁵. 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

La bioprothèse valvulaire aortique LOTUS EDGE répond à un besoin déjà couvert.

¹⁴ 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.

¹⁵ Durko AP, Osnabrugge RL, Van Mieghem NM, Milojevic M, Mylotte D, Nkomo VT, et al. Annual number of candidates for transcatheter aortic valve implantation per country: current estimates and future projections. Eur Heart J. 2018;39(28):2635-2642.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTÉRÊT DE SANTÉ PUBLIQUE

L'intérêt thérapeutique de l'intégralité du système LOTUS EDGE et notamment de son système de pose ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

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