

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

AVIS DE LA CNEDiMTS

30 juin 2020

Faisant suite à l'examen du 07/04/2020, la CNEDiMTS a adopté un projet d'avis le 21/04/2020. Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 19/05/2020. La CNEDiMTS a adopté l'avis le 30/06/2020.

CONCLUSIONS

PERCEVAL S, bioprothèse valvulaire aortique chirurgicale sans suture

Demandeur : LIVANOVA SAS (France)

Fabricant : SORIN GROUP ITALIA S.R.L. (Italie)

Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. page 3)

Indications retenues :	Remplacement de la valve aortique en cas de rétrécissement aortique calcifié associé à une chirurgie de pontage coronaire. L'insuffisance aortique pure constitue une non indication.
Service Attendu (SA) :	Suffisant
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans

Données analysées :	Ont été retenues les données spécifiques suivantes : ► Une étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée visant à démontrer la non infériorité de la valve sans suture PERCEVAL S par rapport aux valves chirurgicales avec sutures conventionnelles sur un taux de MACCE à un an de suivi chez 910 patients randomisés. ► Deux publications portant sur des études observationnelles visant à décrire les données de sécurité et d'efficacité de la valve sans suture PERCEVAL S. La première publication portait sur 731 patients avec un suivi à 30 jours et supérieur à 30 jours. La seconde portait sur 537 patients suivis jusqu'à 1 an.
---------------------	--

Éléments conditionnant le SA : - Spécifications techniques : - Modalités de prescription et d'utilisation :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel. Les conditions techniques de fonctionnement et les conditions d'implantation applicables aux activités de chirurgie cardiaque sont précisées dans les textes suivants : ► Décret n°2006-78 du 24 janvier 2006 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités de soins de chirurgie cardiaque et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires) [lien] ; ► Circulaire DHOS/O4 n°2006-293 du 3 juillet 2006 relative à l'activité de soins de chirurgie cardiaque [lien].
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, en sus de l'actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations, la demande de renouvellement devra apporter les résultats définitifs de l'étude PERSIST-AVR. Les résultats intermédiaires issus d'un registre devront également être fournis afin d'évaluer la durabilité du dispositif (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 ans et 15 ans).
Population cible :	La population rejointe peut être estimée au maximum à 3200 patients par an. Depuis plusieurs années, le nombre de patients bénéficiant d'un remplacement valvulaire aortique chirurgical associé à un geste de pontage coronaire est en constante diminution compte tenu de l'augmentation du nombre de gestes transcutanés.

Avis 2 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits de santé financés au titre des prestations d'Hospitalisation mentionnée à l'article L.165-11 et R.165-49 du code de la sécurité sociale.

01.1. MODELES ET REFERENCES

Les références faisant l'objet de la demande sont reprises en suivant :

Bioprothèses

Référence	Taille	Diamètre de l'anneau aortique (mm)	Hauteur de la racine aortique (mm)	Diamètre de la jonction sinotubaire ($\leq 1,3$ A) (mm)
PVS21	S	19-21	< 21,0	$\leq 24,7 - 27,3$
PVS23	M	21-23	< 22,5	$\leq 27,3 - 29,9$
PVS25	L	23-25	< 24	$\leq 29,9 - 32,5$
PVS27	XL	25-27	< 25	$\leq 32,5 - 35,1$

Accessoires

	PVS21	PVS23	PVS25	PVS27
Calibreurs	ICV1219			
Dual collapse	ICV1235		ICV1236	
Base pour dual collapse	ICV1232			
Dual support*	ICV1242		ICV1243	
Dual MICS support**	ICV1244		ICV1245	
Smart clip	ICV1268			
Cathéter de post-dilatation	ICV1148	ICV1149	ICV1170	ICV1234
Cathéter de post-dilatation MICS	ICV1216	ICV1217	ICV1218	ICV1241

* Indiqué pour les approches sternales

** indiqué pour la chirurgie mini-invasive y compris la mini-thoracotomie

01.2. CONDITIONNEMENT

La bioprothèse PERCEVAL S est conservée unitairement dans une solution stérile tamponnée sans aldéhydes.

Les accessoires à usage unique (Dual Collapse, Dual support / Dual MICS support avec Smart clip et les cathéters de dilatation) sont fournis stériles en kit.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

Les indications revendiquées sont les suivantes :

« La prothèse PERCEVAL S est indiquée pour la substitution de la valve aortique native malade ou d'une prothèse au fonctionnement défectueux par chirurgie à cœur ouvert. La prothèse est indiquée chez les patients adultes atteints d'une sténose de la valve aortique ou d'une sténo-insuffisance. »

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Les bioprothèses valvulaires à implantation chirurgicale font partie des catégories homogènes de produits de santé, financées au titre des prestations d'hospitalisation devant faire l'objet d'une évaluation par la Commission en vue de leur inscription sur la liste des produits de santé financés au titre des prestations d'Hospitalisation mentionnée à l'article L.165-11 et R.165-49 du code de la sécurité sociale ([arrêté du 28 novembre 2013](#) avec prorogation du délai fixé pour les valves sans suture dans [l'arrêté du 1^{er} décembre 2017 modifiant l'arrêté du 28 novembre 2013](#)).

Il s'agit de la première demande d'inscription pour le dispositif PERCEVAL S.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe III (DMI), notification par TÜV SÜD Product Service GmbH (n°0123), Allemagne.

03.2. DESCRIPTION

La valve PERCEVAL S est composée de 3 feuillets en péricarde bovin montés sur un stent auto-expansible en Nitinol. Elle est conservée dans une solution stérile tamponnée sans aldéhydes. La valve étant fournie démontée, leur diamètre nécessite d'être réduit avant l'implantation.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

L'objectif est le remplacement de la valve aortique (native ou prothèse préalablement implantée) avec rétrécissement serré. Les valves dites « sans suture » ou avec un nombre réduit de sutures font appel à des techniques chirurgicales conventionnelles ou mini-invasives avec résection de la valve native ou retrait de la valve préalablement implantée.

03.4. ACTES ASSOCIES

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 63, 01/04/2020), les actes relatifs au remplacement chirurgical de la valve aortique sont repris dans le tableau suivant :

DBKA006	Remplacement de la valve aortique par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC.
DBKA003	Remplacement de la valve aortique par bioprothèse sans armature, par thoracotomie avec CEC
DBKA009	Remplacement de la valve aortique et de la valve atrioventriculaire gauche par prothèse mécanique ou par bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC.
DBKA011	Remplacement de la valve aortique par prothèse en position non anatomique, par thoracotomie avec CEC.
DBMA001	Reconstruction de la voie aortique par élargissement antérodroit de l'anneau avec remplacement de la valve, par thoracotomie avec CEC.
DBMA006	Reconstruction de l'anneau aortique avec remplacement de la valve par bioprothèse sans armature, par thoracotomie avec CEC
DBMA009	Reconstruction de l'anneau aortique avec remplacement de la valve par prothèse mécanique ou bioprothèse avec armature, par thoracotomie avec CEC.
DBMA015	Reconstruction de la voie aortique par élargissement antérogauche de l'anneau et ouverture de l'infundibulum pulmonaire, avec remplacement de la valve, par thoracotomie avec CEC.
DGKA011	Remplacement de l'aorte thoracique ascendante avec remplacement de la valve aortique, sans réimplantation des artères coronaires, par thoracotomie avec CEC
DGKA015	Remplacement de l'aorte thoracique ascendante avec remplacement de la valve aortique, avec réimplantation des artères coronaires, par thoracotomie avec CEC
DGKA018	Remplacement de l'aorte thoracique ascendante et de l'aorte horizontale avec remplacement de la valve aortique, sans réimplantation des artères coronaires, par thoracotomie avec CEC
DGKA014	Remplacement de l'aorte thoracique ascendante et de l'aorte horizontale avec remplacement de la valve aortique, avec réimplantation des artères coronaires, par thoracotomie avec CEC

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

Sont fournis :

- ▶ 2 consensus d'experts^{1,2}. Ils n'ont pas été retenus au motif qu'il ne s'agit pas de recommandations de bonnes pratiques endossées par les Sociétés Savantes, que leur méthode d'élaboration est insuffisamment décrite et que l'indépendance de leur réalisation est incertaine (nombreux liens d'intérêts). Par ailleurs, il est précisé que des revues systématiques de la littérature ont été réalisées. Toutefois, le détail des résultats et les analyses du niveau de preuve des études incluses ne sont pas fournis. Enfin, il est à noter qu'une de ces publications a été financée par un fabricant de valve sans suture.
- ▶ 2 méta-analyses^{3,4}. Elles n'ont pas été retenues au motif qu'elles étaient de faible qualité méthodologique avec la prise en compte de seules études observationnelles avec parfois quelques études contrôlées non randomisées (score de propension). Par ailleurs, ces méta-analyses font appel à des techniques d'implantation distinctes et des prothèses de conceptions différentes ce qui rend les résultats du groupe « sans suture » hétérogènes.

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

Sont fournis :

- ▶ 3 méta-analyses^{5,6,7}. Elles n'ont pas été retenues disposant d'une étude de meilleure qualité méthodologique par ailleurs (étude contrôlée randomisée PERSIST-AVR). En effet, il s'agissait de méta-analyses d'études observationnelles avec parfois quelques études contrôlées non randomisées, avec des données à court terme, portant sur de faibles cohortes et impliquant la plupart du temps les mêmes équipes implantatrices entraînant des biais de sélection et de publication.
- ▶ 2 études contrôlées randomisées : l'une d'entre elle est publiée⁸, la seconde, PERSIST-AVR, est en cours de publication. Pour cette dernière, il est fourni le protocole et le rapport d'étude. Elle sera décrite en suivant. L'étude publiée n'a pas été retenue au motif qu'elle était de faible valeur méthodologique (méthode peu décrite, absence d'hypothèses formulées *a priori* et consécutivement absence de calcul du nombre de sujets nécessaires), qu'elle portait sur un faible nombre de

¹ Glauber M, Moten S, Quaini E, Solinas M, Folliguet T, Meuris B, *et al.* International expert consensus on sutureless and rapid deployment valves in aortic valve replacement using minimally invasive approaches. *Innovations (Phila)*. 2016;11(3):165-173.

² Gersak B, Fischlein T, Folliguet T, Meuris B, Teoh K, Moten S, *et al.* Sutureless, rapid deployment valves and stentless bioprosthesis in aortic valve replacement: recommendations of an international expert consensus panel. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49(3):709-718.

³ Hurley E, O'Sullivan K, Segurado R, Hurley J. A meta-analysis examining differences in short-term outcomes between sutureless and conventional aortic valve prostheses. *Innovations (Phila)*. 2015;10(6):375-382.

⁴ Phan K, Tsai Y, Niranjana N, Bouchard D, Carrel T, Dapunt O, *et al.* Sutureless aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg*. 2015;4(2):100-111.

⁵ Powell R, Pelletier M, Chu M, Bouchard D, Melvin K, Adams C. The Perceval sutureless aortic valve: review of outcomes, complications, and future direction. *Innovations (Phila)*. 2017;12(3):155-173.

⁶ Meco M, Montisci A, Miceli A, Panisi P, Donatelli F, Cirri S, *et al.* Sutureless Perceval aortic valve versus conventional stented bioprosthesis: meta-analysis of postoperative and midterm results in isolated aortic valve replacement. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(4):pii:e006091.

⁷ Sian K, Li S, Selvakumar D, Mejia R. Early results of the Sorin Perceval S sutureless valve: systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2017;9(3):711-724.

⁸ Dedelias P, Baikoussis N, Prappa E, Asvestas D, Argiriou M, Charitos C. Aortic valve replacement in elderly with small aortic root and low body surface area: the Perceval S valve and its impact in effective orifice area. *J Cardiothorac Surg*. 2016;11(1):54.

patients (25 patients par groupe de traitement) et que la durée de suivi était courte (1 mois maximum).

- ▶ 2 publications décrivant les résultats d'études de cohortes multicentriques^{9,10}. Même si ces 2 publications rapportent des résultats sur des patients issus d'une même étude (CAVALIER), les 2 ont été prises en compte car la période d'inclusion plus longue de la publication de Fischlein *et al.*⁹ a permis d'évaluer des patients ayant bénéficié de la pose de la valve PERCEVAL S de taille XL¹¹.
- ▶ 3 études médico-économiques^{12,13,14}. Ces études, rapportant des données cliniques et de coût, n'ont pas été retenues disposant d'une étude de meilleure qualité méthodologique par ailleurs (étude contrôlée randomisée PERSIST-AVR). Elles ont été exclues au motif qu'elles étaient de faible qualité méthodologique (études rétrospectives, comparatives dont 2 ont utilisé les scores de propension, méthodes peu décrites).

Finalement, 3 éléments de preuve ont été retenus :

- ▶ l'étude contrôlée randomisée PERSIST-AVR ;
- ▶ la publication de Fischlein *et al.*⁹ portant sur la cohorte multicentrique CAVALIER.
- ▶ la publication de Shrestha *et al.*¹⁰ regroupant les résultats de 3 études observationnelles (PERCEVAL PILOT, PERCEVAL PIVOT, CAVALIER).

PERSIST-AVR (Cf annexe)

Objectif : Évaluer la sécurité et l'efficacité de la valve PERCEVAL S par rapport à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique avec bioprothèse avec sutures.

Méthode : Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée, de non-infériorité, en ouvert visant à montrer la non-infériorité de la valve PERCEVAL S par rapport aux valves biologiques chirurgicales conventionnelles avec sutures sur un critère composite (taux de MACCE associant les décès toutes causes, les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux et les réinterventions) chez des patients ayant une sténose aortique ou une sténo-insuffisance aortique sévère symptomatique.

Les critères de jugement secondaires visaient à décrire les durées de circulation extra-corporelle et de clampage, les complications, la qualité de vie des patients et les performances hémodynamiques des dispositifs.

Le calcul du nombre de sujets nécessaires prévoyait l'inclusion d'au moins 900 patients (analyses intermédiaires prévues au protocole, analyse Bayésienne du critère de jugement principal).

Résultats :

Au total, 914 patients ont été enrôlés et 910 randomisés. Parmi eux, 453 l'ont été dans le groupe PERCEVAL S et 457 dans le groupe valve conventionnelle.

⁹ Fischlein T, Meuris B, Hakim-Meibodi K, Misfeld M, Carrel T, Zembala M, *et al.* The sutureless aortic valve at 1 year: a large multicenter cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151(6):1617-1626.

¹⁰ Shrestha M, Fischlein T, Meuris B, Flameng W, Carrel T, Madonna F, *et al.* European multicentre experience with the sutureless Perceval valve: clinical and haemodynamic outcomes up to 5 years in over 700 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;49(1):234-241.

¹¹ La taille XL a obtenu le marquage CE en juillet 2012. Dans la publication de Fischlein *et al.*, la période d'inclusion des patients de l'étude CAVALIER était comprise entre février 2010 et septembre 2013 alors que dans la publication de Shrestha *et al.* la fin de la période d'inclusion était fixée à août 2012.

¹² Laborde F, Folliquet T, Ghorayeb G, Zannis K. Sutureless valves reduce hospital costs compared to traditional valves. *J Heart Valve Dis.* 2017;26(1):1-8.

¹³ Pollari F, Santarpino G, Dell'Aquila A, Gazdag L, Alnahas H, Vogt F, *et al.* Better short-term outcome by using sutureless valves: a propensity-matched score analysis. *Ann Thorac Surg.* 2014;98(2):611-6.

¹⁴ Minami T, Sainte S, De Praetere H, Rega F, Flameng W, Verbrugge P, *et al.* Hospital cost savings and other advantages of sutureless vs stented aortic valves for intermediate-risk elderly patients. *Surg Today.* 2017;47(10):1268-1273.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion mettent en évidence des caractéristiques comparables. Les patients étaient âgés de 75 ans en moyenne et étaient à bas risque chirurgical (STS moyen de 2%). De 11 à 12% des patients avaient une bicuspidie aortique et 28 à 30% des patients bénéficiait d'une procédure chirurgicale concomitante avec 21 à 24% de pontages coronaires.

Les résultats portant sur le critère de jugement principal mettaient en évidence la non-infériorité de la valve PERCEVAL S sur les bioprothèses conventionnelles avec sutures sur le taux de MACCE à 1 an de suivi sans démontrer toutefois une supériorité :

Population en per protocole	PERCEVAL S n=407	Valves avec sutures n=412
Survie sans MACCE à 1 an	0,916 ICréd _{95%} [0,886 ; 0,941]	0,920 ICréd _{95%} [0,891 ; 0,944]
Probabilité pour la non-infériorité (méthode Bayésienne)	0,9905 (>0,9775)	
Probabilité pour la supériorité (méthode Bayésienne)	0,4178 (<0,9775)	

Cette analyse étaient confirmées par 3 analyses de sensibilité prévues au protocole (régression logistique sur la population per protocole et analyse selon la méthode de Kaplan-Meier sur les populations per protocole et ITTm).

Les données procédurales étaient les suivantes :

Population ITTm	PERCEVAL S n=447	Valves avec sutures n=449
Temps de CEC		
n	443	445
Moyenne	72,8 minutes ± 35,1	86,0 minutes ± 33,7
Temps de clampage		
n	443	445
Moyenne	50,2 minutes ± 25,8	63,5 minutes ± 23,5
Durée d'occupation du bloc opératoire		
n	445	446
Moyenne	240,5 minutes ± 74,6	251,1 minutes ± 70,6

En ce qui concerne la qualité de vie évaluée selon des questionnaires génériques (EQ-5D et EQ VAS), aucune différence entre les traitements et par rapport à l'état basal n'a été constatée.

En ce qui concerne les autres paramètres aucun signal de sécurité sur les fuites paravalvulaires ou centrales n'est mis en évidence. Cependant, avec la valve PERCEVAL, il est noté plus de troubles de la conduction et d'arythmie menant à un taux plus élevé d'implantation de stimulateurs cardiaques ainsi que plus de thrombocytopénie :

Population de sécurité (estimation de Kaplan-Meier)	PERCEVAL S	Valves avec sutures
Survie sans décès à 1 an	95,9% IC _{95%} [94,1% ; 97,8%]	96,6% IC _{95%} [94,9% ; 98,3%]
Survie sans décès lié à la valve à 1 an	99,3% IC _{95%} [98,5% ; 100%]	97,9% IC _{95%} [96,6% ; 99,3%]
Survie sans décès cardiovasculaire à 1 an	98% IC _{95%} [96,6% ; 99,3%]	99,5% IC _{95%} [98,9% ; 100%]
Survie sans ré-intervention à 1 an	98,2% IC _{95%} [96,9% ; 99,4%]	99,1% IC _{95%} [98,2% ; 100%]
Survie sans explantation à 1 an	98,4% IC _{95%} [97,2% ; 99,6%]	99,1% IC _{95%} [98,2% ; 100%]
Survie sans détérioration structurelle de la valve à 1 an	99,3% IC _{95%} [98,5% ; 100%]	100% IC _{95%} [100% ; 100%]
Survie sans détérioration non structurelle de la valve à 1 an	99,1% IC _{95%} [98,6% ; 100%]	99,8% IC _{95%} [99,3% ; 100%]
Survie sans endocardite à 1 an	98,8% IC _{95%} [97,8% ; 99,9%]	97,9% IC _{95%} [96,6% ; 99,3%]
Survie sans thrombose à 1 an	99,5% IC _{95%} [98,9% ; 100%]	100% IC _{95%} [100% ; 100%]
Survie sans infarctus du myocarde à 1 an	99,1% IC _{95%} [98,2% ; 100%]	98,7% IC _{95%} [97,6% ; 99,7%]
Survie sans thrombocytopénie à 1 an	97,1% IC _{95%} [95,5% ; 98,7%]	99,3% IC _{95%} [98,6% ; 100%]
Survie sans hémolyse à 1 an	99,8% IC _{95%} [99,3% ; 100%]	100% IC _{95%} [100% ; 100%]
Survie sans saignements à 1 an	93,3% IC _{95%} [90,9% ; 95,6%]	99,3% IC _{95%} [88,8% ; 94%]
Survie sans accident vasculaire cérébral à 1 an	97% IC _{95%} [95,4% ; 98,6%]	97,7% IC _{95%} [96,3% ; 99,1%]
Survie sans arythmie ou trouble de la conduction à 1 an	81% IC _{95%} [77,4% ; 84,7%]	85,7% IC _{95%} [82,4% ; 89%]
Survie sans stimulateur cardiaque à 1 an	90,3% IC _{95%} [87,5% ; 93%]	97% IC _{95%} [95,5% ; 98,6%]

Commentaires : Une étude contrôlée randomisée multicentrique portant sur un nombre élevé de patients est fournie. Entre 21 à 24% des patients bénéficiaient d'une chirurgie de pontage coronaire concomitante. Cette étude met en évidence la non-infériorité de la valve PERCEVAL S par rapport aux valves conventionnelles avec sutures sur le taux de MACCE. Aucune conclusion ne peut être formulée quant à la pertinence clinique de la réduction des temps de circulation extra-corporelle et de clampage. Cette non-infériorité s'accompagne d'un taux plus élevé de troubles de la conduction, d'implantations de stimulateurs cardiaques et de thrombocytopénie. Aucune différence à 1 an de suivi en termes de fuites paravalvulaires ou centrales n'est mise en évidence. Il est noté qu'en fonction des critères rapportés, les populations d'analyse peuvent être différentes et que l'activité des centres participant à l'étude est extrêmement variable. Enfin, la perte d'efficacité consentie ne trouve pas de justification clinique et des limites méthodologiques ont été soulevées sur l'analyse Bayésienne (notamment l'absence d'analyse de sensibilité sur l'a posteriori par rapport au choix du prior).

Études observationnelles documentant l'efficacité et la sécurité de la valve PERCEVAL S

Etude	Objectif	Méthode et période d'inclusion	Nombre de patients et caractéristiques	Résultats																																																																																																		
Shrestha et al. ¹⁰ 2015	Rapporter les résultats cliniques et hémodynamiques jusqu'à 5 ans de suivi de patients ayant bénéficié de la pose d'une valve PERCEVAL S au travers de 3 études prospectives, européennes consécutives (8 pays, 25 centres) : PERCEVAL PILOT, PERCEVAL PIVOTAL et CAVALIER.	Les 3 études prises en compte sont prospectives, observationnelles, multicentriques à simple bras.	765 patients inclus (30 dans PERCEVAL PILOT, 150 dans PERCEVAL PIVOTAL et 585 dans CAVALIER). Valve implantée chez 731 patients (34 cas ie 4,4% ont été convertis vers d'autres valves disponibles commercialement).	Données procédurales : <table><tr><td></td><td>n=731</td></tr><tr><td>Abord chirurgical</td><td></td></tr><tr><td>Sternotomie médiane</td><td>74,1%</td></tr><tr><td>Approche mini-invasive</td><td>25,9%</td></tr><tr><td>Anatomie de la valve aortique</td><td></td></tr><tr><td>Tricuspide</td><td>97,7%</td></tr><tr><td>Bicuspide</td><td>1,1%</td></tr><tr><td>Autre</td><td>1,2%</td></tr><tr><td>Taille S/M/L</td><td>16,7%/52,4%/30,9%</td></tr><tr><td>Procédures concomitantes</td><td>32,8%</td></tr></table>		n=731	Abord chirurgical		Sternotomie médiane	74,1%	Approche mini-invasive	25,9%	Anatomie de la valve aortique		Tricuspide	97,7%	Bicuspide	1,1%	Autre	1,2%	Taille S/M/L	16,7%/52,4%/30,9%	Procédures concomitantes	32,8%																																																																														
		n=731																																																																																																				
	Abord chirurgical																																																																																																					
Sternotomie médiane	74,1%																																																																																																					
Approche mini-invasive	25,9%																																																																																																					
Anatomie de la valve aortique																																																																																																						
Tricuspide	97,7%																																																																																																					
Bicuspide	1,1%																																																																																																					
Autre	1,2%																																																																																																					
Taille S/M/L	16,7%/52,4%/30,9%																																																																																																					
Procédures concomitantes	32,8%																																																																																																					
PERCEVAL PILOT : évaluer la sécurité de l'implantation de la valve PERCEVAL S (tailles S et M) chez 30 patients symptomatiques âgés d'au moins 75 ans (suivi à 1 mois, 3 mois, 6 mois, 1 an et jusqu'à 5 ans). Étude mise en place pour l'obtention du marquage CE.	Période d'inclusion : avril 2007 – août 2012.	Les principaux critères d'inclusion et d'exclusion respectent les indications et les contre-indications du marquage CE de la valve PERCEVAL S (voir paragraphe 01.3 Indication revendiquée et contre-indications p.3).	<table><tr><th>Caractéristique</th><th>Valeur</th></tr><tr><td>Sexe</td><td>68,1%/31,9%</td></tr><tr><td>Age moyen</td><td>78,5 ans ± 5,3</td></tr><tr><td>Age ≥ 80 ans</td><td>43,1%</td></tr><tr><td>Facteurs de risque</td><td></td></tr><tr><td>HTA</td><td>80,6%</td></tr><tr><td>Diabète</td><td>27,8%</td></tr><tr><td>Tabagisme</td><td>21,2%</td></tr><tr><td>Artériopathie extracardiaque</td><td>16,0%</td></tr><tr><td>Insuffisance rénale</td><td>14,8%</td></tr><tr><td>Path. cérébrovasc.</td><td>10,3%</td></tr><tr><td>ATCD chir. cardiaque</td><td></td></tr><tr><td>Pontage</td><td>1,9%</td></tr><tr><td>Chir. Valvulaire</td><td>1,0%</td></tr><tr><td>Pontage + chir. valv.</td><td>0,4%</td></tr><tr><td>NYHA</td><td></td></tr><tr><td>I</td><td>2,6%</td></tr><tr><td>II</td><td>22,3%</td></tr><tr><td>III</td><td>66,8%</td></tr><tr><td>IV</td><td>5,7%</td></tr><tr><td>Non disponible</td><td>2,6%</td></tr><tr><td>Type de lésion</td><td></td></tr><tr><td>Sténose</td><td>69,6%</td></tr><tr><td>Sténo-insuffisance</td><td>30,2%</td></tr><tr><td>Insuffisance</td><td>0,1%</td></tr><tr><td>Euroscore moyen</td><td>10,9 ± 8,2</td></tr><tr><td>STS moyen</td><td>8,5 ± 8,6</td></tr><tr><td>ATCD FA/flutter</td><td>12,0%</td></tr><tr><td>ATCD bloc cardiaque</td><td>7,1%</td></tr></table>	Caractéristique	Valeur	Sexe	68,1%/31,9%	Age moyen	78,5 ans ± 5,3	Age ≥ 80 ans	43,1%	Facteurs de risque		HTA	80,6%	Diabète	27,8%	Tabagisme	21,2%	Artériopathie extracardiaque	16,0%	Insuffisance rénale	14,8%	Path. cérébrovasc.	10,3%	ATCD chir. cardiaque		Pontage	1,9%	Chir. Valvulaire	1,0%	Pontage + chir. valv.	0,4%	NYHA		I	2,6%	II	22,3%	III	66,8%	IV	5,7%	Non disponible	2,6%	Type de lésion		Sténose	69,6%	Sténo-insuffisance	30,2%	Insuffisance	0,1%	Euroscore moyen	10,9 ± 8,2	STS moyen	8,5 ± 8,6	ATCD FA/flutter	12,0%	ATCD bloc cardiaque	7,1%	<table><tr><td></td><th>Chir. isolée (n=498)</th><th>Proc. conco. (n=233)</th><th>Total (n=731)</th></tr><tr><td>Sterno. médiane</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Durée CEC</td><td>50,8 min ± 19,5</td><td>79,5 min ± 33,3</td><td>62,4 min ± 29,5</td></tr><tr><td>Durée clampage</td><td>30,8 min ± 10,8</td><td>51,5 min ± 23,6</td><td>39,2 min ± 19,9</td></tr><tr><td>Mini-invasif</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Durée CEC</td><td>64,4 min ± 19,2</td><td>68,5 min ± 23,1</td><td>64,7 min ± 19,5</td></tr><tr><td>Durée clampage</td><td>37,6 min ± 12,0</td><td>42,6 min ± 13,7</td><td>37,9 min ± 12,1</td></tr><tr><td>Total</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Durée CEC</td><td>55,8 min ± 20,5</td><td>78,9 min ± 32,9</td><td>63,0 min ± 27,2</td></tr><tr><td>Durée clampage</td><td>33,3 min ± 11,7</td><td>51,0 min ± 23,2</td><td>38,8 min ± 18,2</td></tr></table>		Chir. isolée (n=498)	Proc. conco. (n=233)	Total (n=731)	Sterno. médiane				Durée CEC	50,8 min ± 19,5	79,5 min ± 33,3	62,4 min ± 29,5	Durée clampage	30,8 min ± 10,8	51,5 min ± 23,6	39,2 min ± 19,9	Mini-invasif				Durée CEC	64,4 min ± 19,2	68,5 min ± 23,1	64,7 min ± 19,5	Durée clampage	37,6 min ± 12,0	42,6 min ± 13,7	37,9 min ± 12,1	Total				Durée CEC	55,8 min ± 20,5	78,9 min ± 32,9	63,0 min ± 27,2	Durée clampage	33,3 min ± 11,7	51,0 min ± 23,2	38,8 min ± 18,2
Caractéristique	Valeur																																																																																																					
Sexe	68,1%/31,9%																																																																																																					
Age moyen	78,5 ans ± 5,3																																																																																																					
Age ≥ 80 ans	43,1%																																																																																																					
Facteurs de risque																																																																																																						
HTA	80,6%																																																																																																					
Diabète	27,8%																																																																																																					
Tabagisme	21,2%																																																																																																					
Artériopathie extracardiaque	16,0%																																																																																																					
Insuffisance rénale	14,8%																																																																																																					
Path. cérébrovasc.	10,3%																																																																																																					
ATCD chir. cardiaque																																																																																																						
Pontage	1,9%																																																																																																					
Chir. Valvulaire	1,0%																																																																																																					
Pontage + chir. valv.	0,4%																																																																																																					
NYHA																																																																																																						
I	2,6%																																																																																																					
II	22,3%																																																																																																					
III	66,8%																																																																																																					
IV	5,7%																																																																																																					
Non disponible	2,6%																																																																																																					
Type de lésion																																																																																																						
Sténose	69,6%																																																																																																					
Sténo-insuffisance	30,2%																																																																																																					
Insuffisance	0,1%																																																																																																					
Euroscore moyen	10,9 ± 8,2																																																																																																					
STS moyen	8,5 ± 8,6																																																																																																					
ATCD FA/flutter	12,0%																																																																																																					
ATCD bloc cardiaque	7,1%																																																																																																					
	Chir. isolée (n=498)	Proc. conco. (n=233)	Total (n=731)																																																																																																			
Sterno. médiane																																																																																																						
Durée CEC	50,8 min ± 19,5	79,5 min ± 33,3	62,4 min ± 29,5																																																																																																			
Durée clampage	30,8 min ± 10,8	51,5 min ± 23,6	39,2 min ± 19,9																																																																																																			
Mini-invasif																																																																																																						
Durée CEC	64,4 min ± 19,2	68,5 min ± 23,1	64,7 min ± 19,5																																																																																																			
Durée clampage	37,6 min ± 12,0	42,6 min ± 13,7	37,9 min ± 12,1																																																																																																			
Total																																																																																																						
Durée CEC	55,8 min ± 20,5	78,9 min ± 32,9	63,0 min ± 27,2																																																																																																			
Durée clampage	33,3 min ± 11,7	51,0 min ± 23,2	38,8 min ± 18,2																																																																																																			
PERCEVAL PIVOTAL : évaluer la performance de la valve PERCEVAL S (tailles S et M) chez 150 patients symptomatiques âgés d'au moins 75 ans (suivi à 3-6 mois et 12 mois). Étude mise en place pour l'obtention du marquage CE.			Pendant le suivi : <table><tr><td></td><th>≤ 30 jours</th><th>> 30 jours</th></tr><tr><td>Décès</td><td>3,4%</td><td>7,0%</td></tr><tr><td>Décès cardiaque</td><td>1,9%</td><td>1,4%</td></tr><tr><td>Explantation</td><td>1,4%</td><td>1,5%</td></tr><tr><td>AVC</td><td>1,6%</td><td>0,8%</td></tr><tr><td>NSVD*</td><td>2,0%</td><td>1,5%</td></tr><tr><td>Fuite centrale</td><td>0,6%</td><td>0,1%</td></tr><tr><td>Mineure</td><td>0,3%</td><td>0%</td></tr><tr><td>Majeure</td><td>0,3%</td><td>0,1%</td></tr><tr><td>Fuite paravalvulaire</td><td>1,4%</td><td>1,2%</td></tr><tr><td>Mineure</td><td>0%</td><td>0,3%</td></tr><tr><td>Majeure</td><td>1,4%</td><td>1,0%</td></tr><tr><td>Fuite paravalvulaire secondaire</td><td>0,1%</td><td>0,1%</td></tr><tr><td>Endocardite</td><td>0,3%</td><td>1,6%</td></tr><tr><td>Thrombose</td><td>0%</td><td>0%</td></tr><tr><td>SVD**</td><td>0%</td><td>0%</td></tr><tr><td>Hémolyse</td><td>0,6%</td><td>0,6%</td></tr><tr><td>Nouveau bloc auriculoventriculaire III</td><td>6,0%</td><td>1,4%</td></tr></table>		≤ 30 jours	> 30 jours	Décès	3,4%	7,0%	Décès cardiaque	1,9%	1,4%	Explantation	1,4%	1,5%	AVC	1,6%	0,8%	NSVD*	2,0%	1,5%	Fuite centrale	0,6%	0,1%	Mineure	0,3%	0%	Majeure	0,3%	0,1%	Fuite paravalvulaire	1,4%	1,2%	Mineure	0%	0,3%	Majeure	1,4%	1,0%	Fuite paravalvulaire secondaire	0,1%	0,1%	Endocardite	0,3%	1,6%	Thrombose	0%	0%	SVD**	0%	0%	Hémolyse	0,6%	0,6%	Nouveau bloc auriculoventriculaire III	6,0%	1,4%																																													
	≤ 30 jours	> 30 jours																																																																																																				
Décès	3,4%	7,0%																																																																																																				
Décès cardiaque	1,9%	1,4%																																																																																																				
Explantation	1,4%	1,5%																																																																																																				
AVC	1,6%	0,8%																																																																																																				
NSVD*	2,0%	1,5%																																																																																																				
Fuite centrale	0,6%	0,1%																																																																																																				
Mineure	0,3%	0%																																																																																																				
Majeure	0,3%	0,1%																																																																																																				
Fuite paravalvulaire	1,4%	1,2%																																																																																																				
Mineure	0%	0,3%																																																																																																				
Majeure	1,4%	1,0%																																																																																																				
Fuite paravalvulaire secondaire	0,1%	0,1%																																																																																																				
Endocardite	0,3%	1,6%																																																																																																				
Thrombose	0%	0%																																																																																																				
SVD**	0%	0%																																																																																																				
Hémolyse	0,6%	0,6%																																																																																																				
Nouveau bloc auriculoventriculaire III	6,0%	1,4%																																																																																																				
CAVALIER : évaluer l'efficacité et la sécurité de la valve PERCEVAL S (tailles S, M, L et XL ¹⁵) chez des patients symptomatiques d'au moins 65 ans.			Données hémodynamiques : Non rapportées car effectifs non rapportés.																																																																																																			

¹⁵ Marquage CE obtenu en juillet 2012 pour la valve de taille XL.

Etude	Objectif	Méthode et période d'inclusion	Nombre de patients et caractéristiques	Résultats																																																																																							
Fischlein et al. ⁹ 2016 Étude CAVALIER NCT01368666	Évaluer l'efficacité et la sécurité de la valve PERCEVAL S (tailles S, M, L et XL) chez des patients symptomatiques d'au moins 65 ans.	Étude prospective, observationnelle, multicentrique (25 centres dans 8 pays européens), à simple bras. Période d'inclusion : février 2010 – septembre 2013. Les principaux critères d'inclusion et d'exclusion respectent les indications et les contre-indications du marquage CE de la valve PERCEVAL S (voir paragraphe 01.3 Indication revendiquée et contre-indications p.3).	815 patients consécutifs et 658 patients implantés (cause de non implantation : taille de valve non disponible, critère d'exclusion constaté durant la procédure, valve bicuspide, condition anatomique défavorable). Parmi les 577 patients survivants sans explantation, 12 retraits de consentement et 2 données manquantes. Données disponibles à 1 an pour 537 patients.	Données procédurales : <table><tr><td></td><td>n=658</td></tr><tr><td>Abord chirurgical</td><td></td></tr><tr><td>Sternotomie médiane</td><td>66,7%</td></tr><tr><td>Approche mini-invasive</td><td>33,3%</td></tr><tr><td>Taille S/M/L/XL</td><td>12,8%/44,1%/38,8%/4,4%</td></tr><tr><td>Procédures cardiaques concomitantes (pontage)</td><td>23,4%</td></tr></table> Pendant le suivi : <table><tr><td></td><td>De J0 à J30</td><td>De J0 à 1 an</td></tr><tr><td>n</td><td>628</td><td>628</td></tr><tr><td>Décès</td><td>3,7%</td><td>8,1%</td></tr><tr><td>Cardiaques</td><td>2,5%</td><td>4,5%</td></tr><tr><td>Non cardiaques</td><td>1,1%</td><td>3,7%</td></tr><tr><td>Explantation</td><td>0,9%</td><td>1,9%</td></tr><tr><td>AVC</td><td>2,2%</td><td>3,0%</td></tr><tr><td>Endocardite</td><td>0,2%</td><td>1,4%</td></tr><tr><td>Hémolyse</td><td>0,2%</td><td>0,3%</td></tr><tr><td>Détérioration struct. de la valve</td><td>0%</td><td>0%</td></tr><tr><td>Thrombose</td><td>0%</td><td>0%</td></tr><tr><td>Stim. Cardiaque (bloc AV III)</td><td>8,1%</td><td>9,6%</td></tr></table> Données échocardiographiques : <table><tr><td></td><td>À la sortie</td><td>À 1 an</td></tr><tr><td>n</td><td>517</td><td>433</td></tr><tr><td>Aucune fuite ou trace</td><td>76,6%</td><td>66,7%</td></tr><tr><td>Fuite paravalvulaire</td><td></td><td></td></tr><tr><td>2+</td><td>3,1%</td><td>2,8%</td></tr><tr><td>3+</td><td>0%</td><td>0,5%</td></tr><tr><td>4+</td><td>0%</td><td>0%</td></tr><tr><td>Non évaluable</td><td>0,2%</td><td>0%</td></tr><tr><td>Fuite centrale</td><td></td><td></td></tr><tr><td>2+</td><td>9,5%</td><td>1,8%</td></tr><tr><td>3+</td><td>0,6%</td><td>1,6%</td></tr><tr><td>4+</td><td>0%</td><td>0,7%</td></tr><tr><td>Non évaluable</td><td>0%</td><td>0,2%</td></tr></table> A 1 an : ▶ surface valvulaire aortique effective → 1,5 cm² ± 0,4 ▶ gradient transvalvulaire moyen → 9,2 mmHg ± 5,0 ▶ index de masse ventriculaire gauche → 115,3 g/m² ± 34,2.		n=658	Abord chirurgical		Sternotomie médiane	66,7%	Approche mini-invasive	33,3%	Taille S/M/L/XL	12,8%/44,1%/38,8%/4,4%	Procédures cardiaques concomitantes (pontage)	23,4%		De J0 à J30	De J0 à 1 an	n	628	628	Décès	3,7%	8,1%	Cardiaques	2,5%	4,5%	Non cardiaques	1,1%	3,7%	Explantation	0,9%	1,9%	AVC	2,2%	3,0%	Endocardite	0,2%	1,4%	Hémolyse	0,2%	0,3%	Détérioration struct. de la valve	0%	0%	Thrombose	0%	0%	Stim. Cardiaque (bloc AV III)	8,1%	9,6%		À la sortie	À 1 an	n	517	433	Aucune fuite ou trace	76,6%	66,7%	Fuite paravalvulaire			2+	3,1%	2,8%	3+	0%	0,5%	4+	0%	0%	Non évaluable	0,2%	0%	Fuite centrale			2+	9,5%	1,8%	3+	0,6%	1,6%	4+	0%	0,7%	Non évaluable	0%	0,2%
		n=658																																																																																									
	Abord chirurgical																																																																																										
Sternotomie médiane	66,7%																																																																																										
Approche mini-invasive	33,3%																																																																																										
Taille S/M/L/XL	12,8%/44,1%/38,8%/4,4%																																																																																										
Procédures cardiaques concomitantes (pontage)	23,4%																																																																																										
	De J0 à J30	De J0 à 1 an																																																																																									
n	628	628																																																																																									
Décès	3,7%	8,1%																																																																																									
Cardiaques	2,5%	4,5%																																																																																									
Non cardiaques	1,1%	3,7%																																																																																									
Explantation	0,9%	1,9%																																																																																									
AVC	2,2%	3,0%																																																																																									
Endocardite	0,2%	1,4%																																																																																									
Hémolyse	0,2%	0,3%																																																																																									
Détérioration struct. de la valve	0%	0%																																																																																									
Thrombose	0%	0%																																																																																									
Stim. Cardiaque (bloc AV III)	8,1%	9,6%																																																																																									
	À la sortie	À 1 an																																																																																									
n	517	433																																																																																									
Aucune fuite ou trace	76,6%	66,7%																																																																																									
Fuite paravalvulaire																																																																																											
2+	3,1%	2,8%																																																																																									
3+	0%	0,5%																																																																																									
4+	0%	0%																																																																																									
Non évaluable	0,2%	0%																																																																																									
Fuite centrale																																																																																											
2+	9,5%	1,8%																																																																																									
3+	0,6%	1,6%																																																																																									
4+	0%	0,7%																																																																																									
Non évaluable	0%	0,2%																																																																																									

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Cf. 04.1.1.2. Données spécifiques et l'annexe I.

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

Sur la période 2014 – fin avril 2019, il a été répertorié les données de matériovigilance suivantes :

- ▶ En France : un taux d'incidence de 1,6%. Les principaux événements recensés étaient : 25 détériorations non structurales de la valve, 13 troubles de la conduction et 12 détériorations structurales de la valve.
- ▶ En Europe (hors France) : un taux d'incidence de 1,3%. Les principaux événements recensés étaient : 127 détériorations non structurales de la valve, 29 troubles de la conduction, 22 difficultés peropératoires, 20 endocardites, 19 détériorations structurales de la valve, 17 décès postopératoires non liés à la valve, 11 difficultés à collapser la valve en préopératoire.
- ▶ Au niveau mondial (hors Europe) : un taux d'incidence de 1,1%. Les principaux événements recensés étaient : 114 détériorations non structurales de la valve, 51 difficultés peropératoires, 13 troubles de la conduction, 10 difficultés à collapser la valve en préopératoire.

En complément, une analyse de la base MAUDE est fournie sur la période 2016-2019. Les principaux événements indésirables retrouvés sont : 281 détériorations non structurales de la valve, 155 troubles de la conduction, 103 difficultés peropératoires à implanter la valve, 50 détériorations structurales de la valve, 37 endocardites, 28 difficultés à collapser la valve en préopératoire, 22 décès de cause inconnue, 14 thromboses, 14 thrombocytopénies, 13 hémorragies et 11 explantations inexplicées.

04.1.1.4. DONNEES MANQUANTES

Afin d'être implantée, le diamètre de la valve nécessite d'être réduit avec une compression des feuillets. Ainsi, des données sur la durabilité à long terme de la valve sont manquantes.

Au total, une étude comparative et 2 publications portant sur des cohortes de grande ampleur ont été retenues. L'ensemble de ces données mettent en évidence la non-infériorité de la valve sans suture PERCEVAL S sur les valves biologiques avec sutures conventionnelles sur un critère composite associant les décès toutes causes, les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux et les réinterventions à 1 an de suivi. Cependant, l'implantation d'une valve PERCEVAL S se fait au détriment de troubles de la conduction plus fréquents menant à l'implantation d'un stimulateur cardiaque ainsi que de plus nombreuses thrombocytopénies. Enfin, des données sur la durabilité à long terme sont manquantes.

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

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

L'implantation d'une bioprothèse par voie transartérielle ou transapicale peut permettre un remplacement valvulaire en cas de sténose aortique sévère symptomatique avec néanmoins des données manquantes en ce qui concerne la durabilité des prothèses.

Les recommandations de bonnes pratiques américaines¹⁹ et européennes²⁰ en vigueur n'abordent pas spécifiquement la place des valves « sans suture » ou avec un nombre minimal de sutures dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la sténose aortique. Cependant, les recommandations européennes insistent sur la place du remplacement aortique chirurgical chez des patients nécessitant un pontage coronaire, une chirurgie de l'aorte ascendante ou un autre geste chirurgical sur une valve cardiaque et ayant :

- ▶ une sténose aortique sévère (recommandation de grade I-C) ;
- ▶ une sténose aortique modérée (recommandation de grade IIa-C).

Au regard des données cliniques disponibles, la Commission estime que la bioprothèse valvulaire aortique sans suture PERCEVAL S a un intérêt dans la stratégie thérapeutique liée à la prise en charge de la sténose aortique associée à un geste de pontage coronaire dans le même temps opératoire.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, les données fournies montrent la non infériorité de PERCEVAL S sur les valves avec sutures conventionnelles sur un taux composite associant les décès toutes causes, les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux et les réinterventions à 1 an de suivi. Ces résultats s'accompagnent d'un gain du temps de circulation extracorporelle et de clampage d'une dizaine de minutes. Environ 20 à 30% des patients étudiés bénéficiaient d'une chirurgie de pontage coronaire concomitante. Néanmoins, l'implantation d'une valve sans suture PERCEVAL S se fait au détriment d'un taux plus important :

- ▶ de thrombocytopénies observable dès la phase post opératoire jusqu'à 1 an de suivi
- ▶ de troubles de la conduction
- ▶ d'implantations de stimulateur cardiaque.

Pour l'intégralité de ces raisons et au regard des contre-indications reconnues dans la notice marquée CE en cours de validité, la Commission a trouvé un intérêt de la valve

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

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

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

¹⁹ American Heart Association, American College of Cardiology, American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, 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):252-89

²⁰ European Society of Cardiology, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Eur Heart J. 2012;33(19):2451-96.

sans suture PERCEVAL S dans les situations où le patient nécessite un remplacement de sa valve aortique associé à un geste de pontage coronaire.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

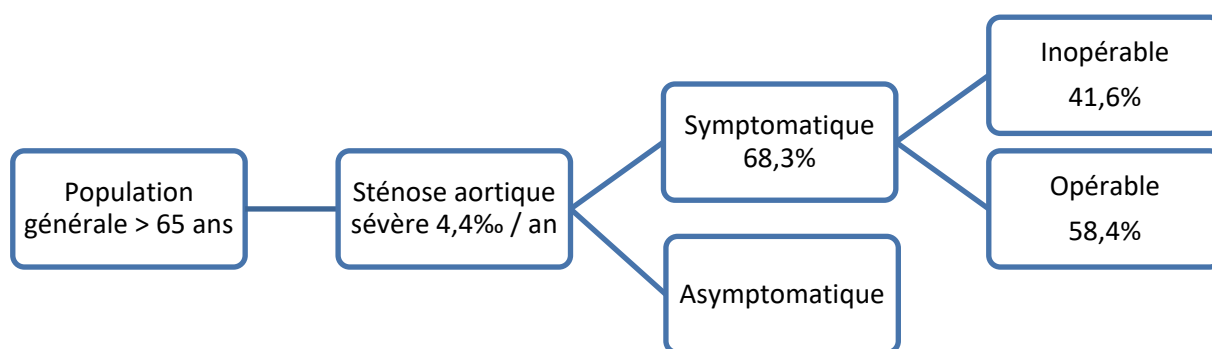
Les patients atteints de sténose aortique peuvent rester asymptomatiques pendant une longue période. L'évolution de la pathologie est variable en fonction des individus : âge, lésions associées, fonction ventriculaire gauche, comorbidités... À l'apparition des symptômes fonctionnels, le pronostic devient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

Les valvulopathies aortiques sont à l'origine d'un handicap et d'une dégradation marquée de la qualité de vie. Elles engagent 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 ans²¹.

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 transcutanée²². 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 :



Enfin, selon les études analysées (voir 04.1.1.2. Données spécifiques), le taux de patients bénéficiant à la fois d'un remplacement valvulaire aortique chirurgical et d'un pontage coronaire est compris entre 20 et 30%.

04.2.3. IMPACT

Le remplacement valvulaire par une bioprothèse a fait la preuve de son efficacité, avec un risque thromboembolique limité en l'absence de traitement anticoagulant au long cours.

²¹ 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.

²² 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.

Cependant, les tissus biologiques utilisés subissent une dégénérescence faisant intervenir plusieurs facteurs. Certains dépendent de la valve elle-même (architecture de la valve, traitement chimique du tissu biologique...). D'autres facteurs dépendent du malade lui-même : âge et site d'implantation par exemple. La détérioration d'une bioprothèse est considérée comme un inconvénient majeur des valves biologiques du fait des risques périopératoires associés à une nécessaire réintervention chez des patients souvent âgés. Le risque opératoire est supérieur à celui d'une primo-opération, surtout en cas d'endocardite ou de geste plurivalvulaire.

En pratique, le choix entre une prothèse mécanique et une bioprothèse se fait au regard des risques hémorragique et thromboembolique inhérents à la pose d'une prothèse mécanique comparés au risque de détérioration structurelle de la bioprothèse, particulièrement marqué en position mitrale. L'avis des patients et les préférences des opérateurs sont également pris en considération²³.

La bioprothèse valvulaire aortique sans suture PERCEVAL S répond à un besoin déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Du fait de son mode d'action, la bioprothèse valvulaire aortique sans suture PERCEVAL S a un intérêt de santé publique compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité des pathologies concernées.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est suffisant pour l'inscription de la bioprothèse valvulaire aortique sans suture PERCEVAL S sur la liste des produits de santé financée au titre des prestations d'Hospitalisation mentionné à l'article L.165-11 et R.165-49 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes : remplacement de la valve aortique en cas de rétrécissement aortique calcifié associé à une chirurgie de pontage coronaire. L'insuffisance aortique pure constitue une non indication.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par l'industriel.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Les conditions techniques de fonctionnement et les conditions d'implantation applicables aux activités de chirurgie cardiaque sont précisées dans les textes suivants :

- ▶ Décret n°2006-78 du 24 janvier 2006 relatif aux conditions techniques de fonctionnement applicables aux activités de soins de chirurgie cardiaque et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires) [\[lien\]](#) ;
- ▶ Circulaire DHOS/O4 n°2006-293 du 3 juillet 2006 relative à l'activité de soins de chirurgie cardiaque [\[lien\]](#).

²³ Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivas G, Baumgartner H, et al. Guidelines 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 Heart J. 2012;33:2451-96.

06 ÉTUDES COMPLÉMENTAIRES DEVANT ÊTRE PRÉSENTÉES À L'OCCASION DU RENOUELEMENT DE L'INSCRIPTION

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, en sus de l'actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations, la demande de renouvellement devra apporter les résultats définitifs de l'étude PERSIST-AVR. Les résultats intermédiaires issus d'un registre devront également être fournis afin d'évaluer la durabilité du dispositif (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 ans et 15 ans).

07 DURÉE D'INSCRIPTION PROPOSÉE

5 ans.

08 POPULATION CIBLE

Les données épidémiologiques disponibles ne sont pas assez précises pour estimer la population cible. Cependant, la population rejointe peut être approchée par l'analyse du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) en sélectionnant les séjours au cours desquels ont été effectués à la même date d'exécution les actes de remplacement valvulaire aortique et de pontage coronaire avec circulation extracorporelle²⁴. Ainsi, on dénombre de 2015 à 2018 :

	2015	2016	2017	2018
Nombre de patients distincts concernés	3711	3502	3491	3178

Au total, la population rejointe peut être estimée au maximum à 3200 patients par an. Depuis plusieurs années, le nombre de patients bénéficiant d'un remplacement valvulaire aortique chirurgical associé à un geste de pontage coronaire est en constante diminution compte tenu de l'augmentation du nombre de gestes transcutanés.

²⁴ Les actes considérés sont les suivants :

- Actes CCAM de remplacement valvulaire aortique : DBKA006, DBKA003, DBKA009, DBKA011, DBMA001, DBMA006, DBMA009, DBMA015, DGKA011, DGKA015, DGKA018, DGKA014.
- Actes CCAM de pontage coronaire (avec circulation extracorporelle) : DDMA003, DDMA004, DDMA005, DDMA006, DDMA007, DDMA008, DDMA009, DDMA011, DDMA012, DDMA013, DDMA015, DDMA016, DDMA017, DDMA018, DDMA019, DDMA020, DDMA021

Référence	Etude PERSIST-AVR Etude non publiée. Protocole, plan d'analyse statistique et rapport d'étude fournis.
Type de l'étude	Étude contrôlée, randomisée, prospective, multicentrique, de non-infériorité, en ouvert.
Date et durée de l'étude	Durée totale de l'étude : 7 à 7 ans ½ Initiation de l'étude : juillet 2015 Période d'inclusion : 2 ans (premier patient inclus en mars 2016) Rapport intermédiaire fourni pour les résultats à 1 an. Suivi prévisionnel jusqu'à 5 ans.
Objectif de l'étude	Évaluer la sécurité et l'efficacité de la valve PERCEVAL S par rapport à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique avec bioprothèse avec sutures.
METHODE	
Critères de sélection	<u>Principaux critères d'inclusion :</u> ▶ Patient pouvant être traité avec la valve PERCEVAL S conformément à la notice d'utilisation. ▶ Surface valvulaire aortique indexée $< 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ou surface valvulaire aortique $\leq 1,0 \text{ cm}^2$ ET ▶ Gradient moyen $> 40 \text{ mmHg}$ ou $V_{\text{max}} > 4 \text{ m/s}$ ou ratio de la vitesse $< 0,25$. ▶ Classification NYHA $\geq \text{II}$. <u>Principaux critères de non-inclusion :</u> ▶ Contre-indication à la pose de PERCEVAL S conformément à la notice d'utilisation. ▶ Dilatation anévrysmale ou dissection de la paroi de l'aorte ascendante. ▶ Valve aortique unicuspidale ou bicuspidale. ▶ Anatomie défavorable à l'implantation de la valve PERCEVAL S ratio entre le diamètre de la jonction sino-tubaire et l'anneau $> 1,3$. ▶ Patient avec prothèse valvulaire cardiaque quelle que soit la position anatomique (y compris les dispositifs de réparation mitrale). ▶ Antécédent d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral dans les 30 jours précédant l'intervention. ▶ Endocardite, myocardite ou sepsis actifs. ▶ Patient en choc cardiogénique ▶ Allergie aux alliages de nickel.
Cadre et lieu de l'étude	Prévision de 60 centres à l'international. Participation effective de 47 centres en Europe, au Canada, aux Etats-Unis, au Chili et en Israël (12 pays).
Produits étudiés	PERCEVAL S (PVS21, PVS23, PVS25, PVS27) Remplacement valvulaire aortique chirurgical conventionnel avec bioprothèse suturée (choix du modèle de prothèse laissé à la discrétion de l'opérateur).
Critère de jugement principal	Survie sans MACCE (critère composite associant les décès toutes causes, les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux et les réinterventions sur la valve).

Critères de jugement secondaires	▶ Temps de clamage et de CEC. ▶ Évaluation de la consommation des ressources (durée d'occupation du bloc opératoire, durée de séjour en USIC et à l'hôpital, événements indésirables graves liés au dispositif, transfusion sanguine). ▶ Qualité de vie à 1 mois et 1 an (EQ-5D). ▶ Événements indésirables graves (quelle que soit la causalité). ▶ Événements indésirables graves (selon les définitions du VARC-2). ▶ Événements indésirables graves liés au dispositif jusqu'à 5 ans de suivi. ▶ Absence de MACCE à 2, 3, 4 et 5 ans de suivi. ▶ Implantation de stimulateur cardiaque à 1 an de suivi. ▶ Performances hémodynamiques de la valve.
Taille de l'échantillon	Hypothèses : ▶ Survie sans MACCE dans les deux groupes de 91% à 1 an de suivi (justification selon les études cliniques CAVALIER et GARY) ▶ Puissance 80% ▶ Erreur de type I en unilatéral 2,5% ▶ Borne de non-infériorité 5% ▶ Nombre de sujets nécessaires 1129 ▶ Prise en compte d'un possible biais d'attrition de 10% Mise en place d'analyses intermédiaires après l'inclusion d'environ 900 patients, 1050 patients ou 1234 patients (analyse statistique réalisée par une équipe indépendante). Arrêt de l'étude (méthode Bayésienne) à : ▶ 900 patients si la probabilité postérieure > 0,996 ▶ 1050 patients si la probabilité postérieure > 0,993 Analyses réalisées par une unité de statisticiens externe et indépendante. Si la non-infériorité est démontrée, la supériorité pourra être testée.
Méthode de randomisation	Randomisation 1:1. Liste de randomisation (blocs) disponible avant la mise en place de l'étude. Stratification par pays et par abord chirurgical (sternotomie ou mini-thoracotomie).
Méthode d'analyse des résultats	Analyse de la non-infériorité réalisée sur la population en per protocole. Pour le critère de jugement principal : si la donnée à 1 an est inconnue, mise en place d'un modèle d'imputation selon les règles suivantes : ▶ Si le patient a eu un événement inclus dans le critère de jugement principal → statut « not MACCE-free » ▶ Si le patient n'a eu aucun événement inclus dans le critère de jugement principal : imputation multiple (distribution bêta-binomiale) Deux analyses de sensibilité prévues au protocole : ▶ Régression logistique sur la population en per protocole avec en covariables la valve implantée, le pays et l'abord, ▶ Estimation de Kaplan-Meier sur la population en per protocole et la population en intention de traiter modifiée. La durée opératoire (temps de clamage et CEC) et l'évaluation de la consommation des ressources analysés en supériorité. Événements indésirables graves : statistiques descriptives

RESULTATS

Nombre de sujets analysés	Nombre de patients inclus : 914 Nombre de patients randomisés : 910 (4 patients non randomisés : 2 retraits de consentement, 2 décisions du médecin) Groupe PERCEVAL S : ▶ 453 patients randomisés ▶ 5 patients non implantés, 28 patients avec cross-over vers l'autre bras de l'étude, 1 patient implanté avec une autre valve, 419 patients implantés avec PERCEVAL S. ▶ Population implantée avec PERCEVAL S (quelle que soit le groupe initialement alloué) : 450 patients (419 + 31) ▶ 45 arrêts prématurés pendant le suivi (20 décès, 8 explantations, 7 retraits de consentement, 4 perdus de vue, 2 décisions de médecin, 2 autres, 1 événements indésirable, 1 changement de statut). ▶ Population per protocole : 407 patients (24 patients pas d'accord avec la randomisation, 17 déviations majeures au protocole, 5 non implantés). ▶ Population en intention de traiter modifiée : 447 patients (5 patients non implantés, 1 patient implanté avec une valve ne faisant pas l'objet de l'étude,). Groupe Valve avec sutures : ▶ 457 patients randomisés ▶ 7 patients non implantés, 31 patients avec cross-over vers l'autre bras de l'étude, 1 patient implanté avec une autre valve, 418 patients implantés avec une valve chirurgicale conventionnelle. ▶ Population implantée avec une valve chirurgicale conventionnelle (quelle que soit le groupe initialement alloué) : 446 patients (418 + 28) ▶ 42 arrêts prématurés pendant le suivi (21 décès, 6 retraits de consentement, 5 autres, 4 explantations, 2 perdus de vue, 2 changements de statut, 1 décision de médecin, 1 dispositif non implanté). ▶ Population per protocole : 412 patients (22 patients pas d'accord avec la randomisation, 16 déviations majeures au protocole, 7 non implantés). ▶ Population en intention de traiter modifiée : 449 patients (7 patients non implantés 1 patient implanté avec une valve ne faisant pas l'objet de l'étude).														
	<table><tr><th>Durée de suivi</th><th>PERCEVAL S</th><th>Valve avec sutures</th></tr><tr><td>N</td><td>453</td><td>457</td></tr><tr><td>Moyenne</td><td>556,3 jours ± 240,9</td><td>564,8 jours ± 247,8</td></tr><tr><td>Médiane</td><td>525 jours</td><td>508 jours</td></tr><tr><td>Minimum ; maximum</td><td>1 ; 1151</td><td>2 ; 1171</td></tr></table>	Durée de suivi	PERCEVAL S	Valve avec sutures	N	453	457	Moyenne	556,3 jours ± 240,9	564,8 jours ± 247,8	Médiane	525 jours	508 jours	Minimum ; maximum	1 ; 1151
Durée de suivi	PERCEVAL S	Valve avec sutures													
N	453	457													
Moyenne	556,3 jours ± 240,9	564,8 jours ± 247,8													
Médiane	525 jours	508 jours													
Minimum ; maximum	1 ; 1151	2 ; 1171													

**Caractéristiques
des patients et
comparabilité des
groupes**

Caractéristiques sur la population ITTm	PERCEVAL S n=447	Valves avec sutures n=449
Genre masculin	52,1% (233)	53,5% (240)
Âge	75,3 ans $\pm$ 5,8	75,2 ans $\pm$ 6
NYHA		
I	0	0
II	64,9% (290)	63,3% (284)
III	33,8% (151)	35,9% (161)
IV	1,3% (6)	0,7% (3)
Antécédent de procédure		
Oui	11,9% (53)	12,7% (57)
Non	88,1% (394)	87,3% (392)
Intervention coronarienne percutanée	9,2% (41)	10,9% (49)
Générateur d'impulsion cardiaque	2% (9)	1,6% (7)
Procédure pour l'arythmie	0,2% (1)	0,7% (3)
Pontage	0,2% (1)	0,4% (2)
STS		
Moyen	2,4% $\pm$ 1,8	2,2% $\pm$ 1,3
> 8%	2,5% (11)	0,4% (2)
4 – 8%	6,7% (30)	7,3% (33)
< 4%	89% (398)	90% (404)
Donnée manquante	1,8% (8)	2,2% (10)
Euroscore logistique II	2,2% $\pm$ 1,8	2,0% $\pm$ 1,5
Facteurs de risque		
Oui	97,3% (435)	96,2% (432)
Non	2,7% (12)	3,8% (17)
Hypertension artérielle	81,4% (364)	81,5% (366)
Dyslipidémie	55,7% (249)	63,5% (285)
Coronaropathie	40,9% (183)	35,5% (160)
Diabète	26,4% (118)	29% (130)
Fumeur actif	23% (103)	27,8% (125)
Angor	15,4% (69)	11,8% (53)
Pathologie carotidienne	11,2% (50)	12,2% (55)
BPCO	12,5% (56)	9,6% (43)
Néoplasie	8,1% (36)	8,7% (39)
Hypertension pulmonaire	7,8% (35)	8,7% (39)
Pathologie vasculaire périphérique	7,4% (33)	7,8% (35)
Insuffisance cardiaque	4,7% (21)	6,2% (28)
Infarctus du myocarde	4,3% (19)	3,8% (17)
Antécédent de chirurgie carotidienne	2,9% (13)	4,9% (22)
Accident vasculaire cérébral	5,1% (23)	2,7% (12)
Accident ischémique transitoire	4,5% (20)	1,6% (7)
Endocardite	0,2% (1)	0,2% (1)

Données
procédurales

Groupe PERCEVAL S : tailles de valve

Caractéristiques	Population de sécurité n=450	Population per protocole n=407
S (21 mm)	9,1% (41)	8,1% (33)
M (23 mm)	32,7% (147)	31,9% (130)
L (25 mm)	33,6% (151)	34,6% (141)
XL (27 mm)	24,7% (111)	25,3% (103)

Groupe Valves avec sutures : Valves stentées implantées → 161 patients avec une valve de la gamme PERIMOUNT, 146 patients avec une valve TRIFECTA, 75 patients avec une valve CROWN PRT, 20 patients avec une valve de la gamme HANCOCK, 9 patients avec une valve de la gamme MOSAIC, 8 patients avec une valve MITROFLOW et 9 avec une valve autre (population de sécurité).

Autres données procédurales :

Population en ITTm	PERCEVAL S n=449	Valves avec sutures n=447
Sternotomie totale	51,2% (229)	51% (229)
Mini sternotomie	48,8% (218)	49% (220)
Débridement de l'anneau		
Total	91,5% (409)	93,3% (419)
Partiel	7,6% (34)	5,8% (26)
Donnée manquante	0,9% (4)	0,9% (4)
Bicuspidie		
Oui	11,9% (53)	10,7% (48)
Non	88,1% (394)	89,3% (401)
Sievers de type 0	0,2% (1)	0,7% (3)
Sievers de type 1	10,7% (48)	10 % (45)
Sievers de type 2	0,4% (2)	0
Racine aortique normale		
Oui	93,1% (416)	87,8% (394)
Non	6,9% (31)	12,2% (55)
Calcifications	6,3% (28)	11,6% (52)
Aorte porcelaine	0,4% (2)	0,7% (3)
Procédures concomitantes	30,2% (135)	28,5% (128)
Pontage	24,4% (109)	21,6% (97)
Myomectomie septale	3,1% (14)	3,8% (17)
Élargissement de l'anneau aortique	0	0,9% (4)
Autre	4,5% (20)	4,9% (22)

Résultats inhérents
au critère de
jugement principal

Population en per protocole	PERCEVAL S n=407	Valves avec sutures n=412
Survie sans MACCE à 1 an	0,916 ICréd _{95%} [0,886 ; 0,941]	0,920 ICréd _{95%} [0,891 ; 0,944]
Probabilité pour la non-infériorité (méthode Bayésienne)	0,9905 (>0,9775)	
Probabilité pour la supériorité (méthode Bayésienne)	0,4178 (<0,9775)	

Résultats confirmés sur les analyses de sensibilité prévues au protocole.

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	Temps de clampage et de CEC		
	Population ITTm	PERCEVAL S n=447	Valves avec sutures n=449
	Temps de CEC		
	n	443	445
	Moyenne	72,8 minutes ± 35,1	86,0 minutes ± 33,7
	Temps de clampage		
	n	443	445
	Moyenne	50,2 minutes ± 25,8	63,5 minutes ± 23,5
	Durée d'occupation du bloc opératoire		
	n	445	446
	Moyenne	240,5 minutes ± 74,6	251,1 minutes ± 70,6
	Qualité de vie :		
	Population ITTm	PERCEVAL S n=447	Valves avec sutures N=449
	EQ-5D		
	État basal	0,8 ± 0,2 (n=439)	0,8 ± 0,2 (n=440)
	1 an	0,8 ± 0,2 (n=376)	0,8 ± 0,2 (n=392)
	Différence entre 1 an et l'état basal	0 ± 0,2 (n=368)	0,1 ± 0,2 (n=384)
	EQ VAS		
	État basal	0,8 ± 0,2 (n=438)	0,8 ± 0,2 (n=439)
	1 an	0,8 ± 0,2 (n=375)	0,8 ± 0,2 (n=391)
	Différence entre 1 an et l'état basal	0 ± 0,2 (n=367)	0,1 ± 0,2 (n=383)
	Statut fonctionnel à 1 an (NYHA) :		
	Population ITTm	PERCEVAL S n=447	Valves avec sutures N=449
	I	62,9% (281)	66,4% (298)
	II	22,1% (99)	22,5% (101)
	III	2,7% (12)	2,2% (10)
	IV	0	0,2% (1)
	Données manquantes	4,3% (19)	2,7% (12)
Effets indésirables	Taux de survie à 1 an - Estimations selon la méthode de Kaplan-Meier :		
	Population de sécurité	PERCEVAL S	Valves avec sutures
	Survie sans décès à 1 an	95,9% IC _{95%} [94,1% ; 97,8%]	96,6% IC _{95%} [94,9% ; 98,3%]
	Survie sans décès lié à la valve à 1 an	99,3% IC _{95%} [98,5% ; 100%]	97,9% IC _{95%} [96,6% ; 99,3%]
	Survie sans décès cardiovasculaire à 1 an	98% IC _{95%} [96,6% ; 99,3%]	99,5% IC _{95%} [98,9% ; 100%]
	Survie sans ré-intervention à 1 an	98,2% IC _{95%} [96,9% ; 99,4%]	99,1% IC _{95%} [98,2% ; 100%]
	Survie sans explantation à 1 an	98,4% IC _{95%} [97,2% ; 99,6%]	99,1% IC _{95%} [98,2% ; 100%]
	Survie sans détérioration structurelle de la valve à 1 an	99,3% IC _{95%} [98,5% ; 100%]	100% IC _{95%} [100% ; 100%]
	Survie sans détérioration non structurelle de la valve à 1 an	99,1% IC _{95%} [98,6% ; 100%]	99,8% IC _{95%} [99,3% ; 100%]
	Survie sans endocardite à 1 an	98,8% IC _{95%} [97,8% ; 99,9%]	97,9% IC _{95%} [96,6% ; 99,3%]
	Survie sans thrombose à 1 an	99,5% IC _{95%} [98,9% ; 100%]	100% IC _{95%} [100% ; 100%]
	Survie sans infarctus du myocarde à 1 an	99,1% IC _{95%} [98,2% ; 100%]	98,7% IC _{95%} [97,6% ; 99,7%]
	Survie sans thrombocytopénie à 1 an	97,1% IC _{95%} [95,5% ; 98,7%]	99,3% IC _{95%} [98,6% ; 100%]
	Survie sans hémolyse à 1 an	99,8% IC _{95%} [99,3% ; 100%]	100% IC _{95%} [100% ; 100%]
	Survie sans saignements à 1 an	93,3% IC _{95%} [90,9% ; 95,6%]	91,4% IC _{95%} [88,8% ; 94%]
	Survie sans accident vasculaire cérébral à 1 an	97% IC _{95%} [95,4% ; 98,6%]	97,7% IC _{95%} [96,3% ; 99,1%]
	Survie sans arythmie ou trouble de la conduction à 1 an	81% IC _{95%} [77,4% ; 84,7%]	85,7% IC _{95%} [82,4% ; 89%]
	Survie sans stimulateur cardiaque à 1 an	90,3% IC _{95%} [87,5% ; 93%]	97% IC _{95%} [95,5% ; 98,6%]

Ré-intervention :

Population de sécurité	Précoce (0 à 30 jours)		Tardif (> 30 jours)	
	PERCEVAL S	V. sut.	PERCEVAL S	V. sut.
Régurgitation	0,7% (3)	0	0	0
Infarctus du myocarde	0,2% (1)	0	0	0
Autre événement cardiovasculaire	0,2% (1)	0	0,2% (1)	0
Endocardite	0	0	0,2% (1)	1,1% (5)
Détérioration structurelle	0	0	0	0,2% (1)
Thrombose	0	0	0,5% (2)	0
Total	1,1% (5)	0	0,9% (4)	1,4% (6)

Fuites :

Population de sécurité	PERCEVAL S	Valves avec sutures
Fuites paravalvulaires à 1 an		
Grade 1+	5,6% (25)	6,3% (28)
Grade2+	2,4% (11)	3,1% (14)
Grade 3+	0,9% (4)	0,9% (4)
Grade4+	0,2% (1)	0,4% (2)
Fuites centrales à 1 an		
Grade 1+	9,1% (41)	12,8% (57)
Grade2+	3,3% (15)	2,9% (13)
Grade 3+	1,1% (5)	0,7% (3)

Stimulateurs cardiaques en postopératoire :

Population de sécurité	PERCEVAL S n=450	Valves avec sutures n=446
Stimulateur cardiaque en postopératoire	6,9% (31)	1,8% (8)

Commentaires

- ▶ Étude financée par LIVANOVA.
- ▶ Perte d'efficacité consentie non cliniquement justifiée.
- ▶ Absence d'analyse de sensibilité sur l'a posteriori (les résultats potentiels) par rapport au choix du prior.
- ▶ La population en ITT modifiée est différente de la réelle population en intention de traiter qui constitue la population des patients randomisés.
- ▶ L'analyse en supériorité du critère de jugement principal a été réalisée sur la population en per protocole et non sur la population en intention de traiter.
- ▶ Analyse en supériorité de la durée opératoire et de la consommation des ressources. Aucune méthode statistique mise en place pour se prémunir de la consommation du risque alpha. À ce titre les p ne sont pas rapportés car ces données ont une valeur exploratoire.
- ▶ Activité des centres très variable (entre 1 et 93 actes).
- ▶ Les populations d'analyse sont variables selon les critères de jugement (population per protocole, population de sécurité).