

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

7 avril 2020

Faisant suite à l'examen du 24/03/2020, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 07/04/2020.

CONCLUSIONS

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

Demandeur : EDWARDS LIFESCIENCES SAS (France)

Fabricant : EDWARDS LIFESCIENCES LLC (Etats-Unis)

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

Indications retenues :	Patients âgés de plus de 65 ans à bas risque (STS < 4%) ayant une sténose aortique native sévère symptomatique ($SVAoi < 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) sur orifice tricuspide, sans indication chirurgicale valvulaire mitrale ou coronaire (tronc commun et/ou SYNTAX > 32) associée et avec une anatomie favorable à la voie transfémorale. L'indication doit être posée lors d'une réunion multidisciplinaire en prenant en compte les scores de risque et les comorbidités associées. Les patients ayant une espérance de vie inférieure à 1 an compte tenu de facteurs extracardiaques (comorbidités) ou ayant des calcifications importantes dans la chambre de chasse sous aortique ne sont pas éligibles à la technique (non-indication). Il est rappelé la nécessité du respect des contre-indications figurant au marquage CE du dispositif EDWARDS SAPIEN 3.
Service Attendu (SA) :	Suffisant.
Comparateurs retenus :	Chirurgie de remplacement valvulaire aortique.
Amélioration du SA :	ASA de niveau III.
Type d'inscription :	Nom de marque.
Durée d'inscription :	Jusqu'à la date de fin de prise en charge de la bioprothèse valvulaire aortique EDWARDS SAPIEN 3 implantée par voie transfémorale avec le système d'insertion COMMANDER (15/08/2020).

Données analysées :	Ont été retenues les données suivantes : ▶ Une méta-analyse non spécifique visant à comparer le remplacement valvulaire aortique percutané <i>versus</i> chirurgical chez des patients à bas risque (STS < 4%). Cette méta-analyse a inclus 4 études contrôlées randomisées regroupant 2 887 patients suivis au moins 1 an. ▶ Une étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée visant à évaluer la sécurité et l'efficacité de l'implantation par voie transcathéter de la bioprothèse valvulaire aortique EDWARDS SAPIEN 3 chez des patients avec sténose aortique sévère, symptomatique, à faible risque opératoire pour le remplacement valvulaire aortique chirurgical. Le critère de jugement principal était un critère composite évalué à 1 an de suivi associant les décès toutes causes, tous les accidents vasculaires cérébraux et les réhospitalisations (liées à la valve, à la procédure ou à l'insuffisance cardiaque). Ce critère était testé en non-infériorité chez 1 000 patients randomisés.
---------------------	---

Éléments conditionnant le SA :	
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
- Modalités de prescription et d'utilisation :	Environnement technique : Les plateaux techniques de cardiologie interventionnelle et de chirurgie cardiaque doivent être regroupés sur le même site et dans le même bâtiment, au cas où une conversion en urgence serait nécessaire. La salle hybride doit avoir les caractéristiques techniques qui permettraient de réaliser indifféremment des actes de chirurgie cardiaque ou de cardiologie interventionnelle (ECMO en salle, qualité d'imagerie optimale, caractéristiques d'un site d'anesthésie, traitement de l'air conforme à celui d'un bloc opératoire, condition de température). Quelle que soit la voie d'abord, en cas d'intervention en salle de cathétérisme cardiaque, la salle doit être conditionnée comme un bloc opératoire de chirurgie cardio-vasculaire en termes d'asepsie et un site d'anesthésie conforme à celui d'un bloc doit être disponible. En cas d'intervention en bloc opératoire, la qualité de l'imagerie doit être la plus proche possible de celle d'une salle de cathétérisme cardiaque. En fonction de l'existence ou non de complications, les patients sont orientés en unité de surveillance continue, en unité de soins intensifs cardiologiques ou en réanimation. Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) L'indication du remplacement valvulaire aortique doit être évaluée lors d'une réunion de concertation multidisciplinaire (RCP) en prenant en compte les comorbidités, les scores dédiés et la balance bénéfices / risques entre les techniques chirurgicale et transcathéter et le cas échéant, la voie d'abord envisagée. Cette RCP doit être assortie de la rédaction d'un compte rendu qui sera annexé au dossier médical du patient. La réunion de concertation pluridisciplinaire doit impliquer un chirurgien cardiaque, un cardiologue interventionnel, un cardiologue non interventionnel et

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

Composition des équipes :

La composition de l'équipe durant l'intervention pour la voie transfémorale est la suivante. Doivent être présents en salle d'intervention un anesthésiste-réanimateur formé à la chirurgie cardiaque, un infirmier anesthésiste et deux opérateurs qualifiés dont au moins un cardiologue interventionnel et en plus doivent être disponibles un cardiologue échographiste et un chirurgien cardio-vasculaire et thoracique ou un chirurgien vasculaire.

Bilan préopératoire :

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

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

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

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

Formation requise :

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

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

	Volume d'activité : Au minimum, réalisation de 100 actes d'implantation de bioprothèses valvulaires aortiques par voie artérielle transcutanée ou par voie transapicale par an (pour un centre ayant plus de 2 ans d'expérience dans cette activité). Modalités de suivi du patient : Les patients doivent être suivis à 1 mois, 6 mois, 1 an puis une fois par an avec la réalisation d'un bilan biologique et d'une échocardiographie. Les suivis à 1 mois et 1 an doivent être réalisés dans le centre implanteur avec une évaluation cardiaque et gériatrique.
Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription	En sus de l'actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations et conformément au référentiel portant sur les bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie transcathéter (TAVI) adopté le 29 janvier 2019, devront être fournies lors du renouvellement d'inscription : ▶ des données observationnelles en pratique courante. Ces données de suivi devront porter sur un nombre significatif de patients et représentatif de la population cible concernée. Elles devront décrire la symptomatologie et la qualité de vie des patients (selon des échelles validées), la durabilité (thrombose de la valve, endocardite, dysfonction non structurale de la valve, dysfonction structurale de la valve modérée à sévère, échec de la valve prothétique selon les définitions standardisées du consensus EAPCI-ESC-EACTS en vigueur) à long terme (5 ans puis 10 et 15 ans), l'évaluation tardive de la surface valvulaire et l'accessibilité à une revascularisation coronaire percutanée après implantation par voie transcathéter d'une bioprothèse valvulaire aortique. ▶ Les résultats à long terme de l'étude contrôlée randomisée PARTNER 3 et des différentes cohortes PARTNER II. ▶ La transmission des données à long terme du registre FRANCE 2. La Commission prendra également connaissance des données du registre France TAVI.
Population cible :	Chaque année, près de 17 800 nouveaux patients âgés de plus de 65 ans à bas risque ont un rétrécissement aortique calcifié sévère symptomatique opérable et éligibles à une implantation de bioprothèse valvulaire aortique par voie transcathéter. Cette estimation est une estimation haute de la population cible de l'indication retenue car parmi ces patients certains ont une bicuspidie, des lésions coronaires complexes ou des conditions anatomiques ne permettant pas d'envisager un abord transfémoral.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de modification des conditions d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document) : la modification des conditions d'inscription porte sur une extension des indications aux patients à faible risque chirurgical.

01.1. MODELES ET REFERENCES

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

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

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire, stérile.

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

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

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

L'indication revendiquée est la suivante :

« Patients ayant une sténose aortique native sévère symptomatique (surface valvulaire aortique indexée $< 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) à faible risque chirurgical caractérisé par un score de risque de type EUROSCORE II ou STS inférieur à 4%.

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). Il est rappelé la nécessité du respect des contre-indications figurant au marquage CE du dispositif EDWARDS SAPIEN 3. »

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Le comparateur revendiqué est la chirurgie de remplacement valvulaire aortique.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

La prise en charge par l'Assurance Maladie de la bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 dans les indications actuelles (patient avec sténose aortique native sévère symptomatique contre-

indiqué à la chirurgie ou à haut risque chirurgical), sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 15/12/2015 (Journal officiel du 17/12/2015)¹.

Le 12/09/2017, la Commission a rendu un avis favorable à la modification des conditions d'inscription de la bioprothèse valvulaire aortique EDWARDS SAPIEN 3 pour l'ajout d'une référence (diamètre de 20 mm) et l'extension des indications aux patients à risque intermédiaire [lien]. Cet avis n'a pas été suivi d'une inscription sur la LPPR.

La dernière évaluation de la Commission sur ce dispositif date du 24/09/2019 avec un avis favorable à la prise en charge de la bioprothèse de diamètre 20 mm pour les indications prises en charge (patient avec sténose aortique native sévère symptomatique contre-indiqué à la chirurgie ou à haut risque chirurgical). Cet avis n'a pas été suivi d'une inscription sur la LPPR.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

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

03.2. DESCRIPTION

La bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 se compose d'un stent radio-opaque en alliage chrome-cobalt, d'une valve à 3 feuillets en péricarde bovin et d'un manchon en tissu de polyéthylène téréphtalate. La valve est traitée pour empêcher la formation de calcification et est stérilisée dans une solution de glutaraldéhyde. Cette valve dispose d'une jupe externe sur la partie inférieure du stent destinée à réduire les fuites paravalvulaires. La bioprothèse est implantée par voie transfémorale après dilatation au ballonnet sans retrait de la valve native. Cette bioprothèse est disponible en 4 diamètres : 20 mm, 23 mm, 26 mm et 29 mm².

03.3. FONCTIONS ASSUREES

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

Les bioprothèses aortiques implantées par voie transfémorale ne nécessitent pas de chirurgie avec sternotomie. Elles sont conçues pour être implantées sans geste chirurgical, par insertion par l'artère fémorale puis avancées par l'aorte et la crosse aortique (voie rétrograde) pour placement au niveau de la valve aortique sténosée.

03.4. ACTE ASSOCIE

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 61, 01/01/2020), 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
---------	---

¹ Arrêté du 15/12/2015 portant extension d'indications de la gamme des bioprothèses valvulaires aortiques SAPIEN et radiation de SAPIEN XT (ASCENDRA ou ASCENDRA 2) de la société EDWARDS Lifesciences SAS au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 17/12/2015. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 02/07/2019]

² Les diamètres 23, 26 et 29 mm étant déjà inscrits sur la LPPR.

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. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

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

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

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

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

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

L'avis du 12 septembre 2017 concernait l'ajout d'une référence (dispositif de diamètre 20 mm), l'ajout d'une indication (patients à risque intermédiaire) et la revalorisation des ASR octroyées dans les indications déjà admises au remboursement. La Commission avait retenu :

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

Au vu de ces données, la Commission avait octroyé :

- ▶ un SA suffisant pour la valve de diamètre 20 mm ;
- ▶ une ASR IV par rapport à EDWARDS SAPIEN XT dans la contre-indication à la chirurgie ;
- ▶ une ASR IV par rapport à la chirurgie pour les patients à haut risque ;
- ▶ une ASA IV par rapport à la chirurgie pour l'indication du risque chirurgical intermédiaire ;

La Commission avait subordonné le renouvellement d'inscription aux mêmes modalités que celles demandées dans son l'avis du 23 septembre 2015.

Enfin, la dernière évaluation de cette bioprothèse date du 24 septembre 2019. La demande concernait l'ajout d'une référence (bioprothèse de diamètre 20 mm). S'agissant d'un complément de gamme sans donnée clinique spécifique, la Commission avait octroyé une ASA V par rapport aux bioprothèses valvulaires aortiques EDWARDS SAPIEN 3 de diamètre 23, 26 et 29 mm implantées par voie transfémorale (système COMMANDER).

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES NON SPECIFIQUES

Ont été fournis :

- ▶ Deux recommandations de pratique clinique (Européenne³ et Américaine⁴). Elles n'ont pas été retenues au motif que l'indication concernant le faible risque n'est pas abordée dans la mesure où à la date de leur publication, les résultats des études portant sur l'évaluation des valves à implantation transcathéter chez ces patients n'étaient pas disponibles.
- ▶ Le rapport HAS 2018⁵ portant sur la réévaluation des critères d'éligibilité des centres implantant des valves transcathéter en France. L'objectif de ce rapport n'étant pas d'évaluer les indications de ces dispositifs, il n'a pas été retenu.
- ▶ Le référentiel HAS 2019⁶ portant sur les données cliniques minimales à fournir dans le cadre de l'évaluation d'une nouvelle bioprothèse à implantation transcathéter ou pour l'extension d'indication d'une bioprothèse déjà remboursée. Ce référentiel sera rappelé en suivant.
- ▶ Six publications se rapportant à plusieurs méta-analyses. Seule la publication la plus récente de Kolte *et al.*⁷ a été retenue. Les cinq autres n'ont pas été retenues dans la mesure où :
 - Deux d'entre elles étaient une correspondance⁸ ou une lettre⁹ à l'éditeur avec une méthodologie trop peu décrite.
 - Une¹⁰ d'entre elles portait non seulement sur les patients à bas risque mais également sur les patients à risque intermédiaire soit des indications ne faisant pas l'objet de la demande.
 - Une¹¹ d'entre elles car elle portait sur les mêmes études et les mêmes patients que la méta-analyse retenue.
- ▶ Une étude prospective multicentrique visant à comparer les résultats cliniques à 30 jours de l'implantation d'une bioprothèse par voie transfémorale chez 90 patients à bas risque aux résultats de patients chirurgicaux issus d'une cohorte historique (appariement par score de propension)¹². Cette étude n'a pas été retenue dans la mesure où d'autres études de meilleur niveau de preuve ont été retenues (méta-analyse et essai contrôlé randomisé portant sur des effectifs plus importants et avec des durées de suivi plus longues).

³ Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, *et al.* 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2017;38(36):2739-2891.

⁴ Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, *et al.* 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association task force on clinical practice guidelines. J Am Coll Cardiol. 2017;pii:S0735-1097(17):36019-9.

⁵ Réévaluation des critères d'éligibilité des centres implantant des bioprothèses valvulaires aortiques par voie artérielle transcutanée ou par voie transapicale. Décembre 2018, St Denis La Plaine [\[lien\]](#)

⁶ Référentiel - Bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie transcathéter (TAVI). Janvier 2019, St Denis La Plaine [\[lien\]](#)

⁷ Kolte D, Vlahakes GJ, Palacios IF, Sakhuja R, Passeri JJ, Inglessis I, *et al.* Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in low-risk patients. J Am Coll Cardiol. 2019;74(12):1532-1540.

⁸ Elgendy IY, Mahmoud AN, Gad MM, Elbadawi A, Rivero F, Alfonso F. Transcatheter or surgical aortic valve replacement for low surgical risk patients. JACC Cardiovasc Interv. 2019;12(14):1399-1401.

⁹ Ferlini M, Fortuni F, Di Giacomo C, Cornara S, Somaschini A, Oltrona Visconti L, *et al.* Transcatheter aortic valve replacement versus surgery in low-risk patients: a meta-analysis of randomized studies. J Cardiovasc Med. 2020;21(2):168-170.

¹⁰ Fang F, Tang F, Zhao Y, He J, Xu P, Faramand A. Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement in patients at low and intermediate risk: a risk specific meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2019 ;14(9):e0221922

¹¹ Anantha-Narayanan M, Kandasamy VV, Reddy Y, Megaly M, Baskaran J, Pershad A, *et al.* Low-risk transcatheter versus surgical aortic valve replacement – an updated meta-analysis of randomized controlled trials. Cardiovasc Revasc Med. 2019.pii: S1553-8389(19)30476-2.

¹² Waksman R, Rogers T, Torguson R, Gordon P, Ehsan A, Wilson SR, *et al.* Transcatheter aortic valve replacement in low-risk patients with symptomatic severe aortic stenosis. J Am Coll Cardiol. 2018;72(18):2095-2105.

Référentiel HAS⁶

La CNEDiMITS a rédigé en janvier 2019 un référentiel détaillant ses exigences minimales en termes de données cliniques attendues pour l'inscription d'une nouvelle bioprothèse valvulaire aortique implantée par voie transcathéter ou pour l'extension des indications d'une prothèse déjà remboursée. Les exigences de la CNEDiMITS sont les suivantes :

« L'introduction d'une valve transcathéter dans la prise en charge de la sténose aortique ou de l'insuffisance aortique doit s'accompagner d'une démonstration de l'efficacité et de la sécurité par rapport à la stratégie de référence (chirurgie, TAVI de référence...) selon l'indication, la symptomatologie et le risque de la procédure chirurgicale pour le patient (scores de risque opératoire). L'implantation d'un TAVI au sein de la valve aortique native ou au sein d'une bioprothèse préalablement implantée sont deux situations cliniques distinctes qui devront faire l'objet d'études séparées ou de l'identification de deux sous-groupes d'une étude définis a priori.

La CNEDiMITS demande que soit fournie systématiquement une étude prospective, comparative, randomisée, de supériorité ou de non infériorité visant à comparer le dispositif à la stratégie de référence dans les indications revendiquées. Le critère de jugement principal doit être un critère d'efficacité clinique pertinent permettant d'évaluer la mortalité (critère composite pertinent possible) avec une durée de suivi d'au moins 1 an. Si le dessin retenu est une étude de non infériorité, il devra être montré la non infériorité du nouveau dispositif par rapport au comparateur avec une perte d'efficacité consentie sur le critère de jugement principal acceptable et argumentée (borne de non infériorité devant représenter la plus grande perte d'efficacité cliniquement négligeable compte tenu des autres avantages que présente le dispositif étudié).

Les études devront rapporter les complications liées à la procédure à 30 jours selon les recommandations du groupe VARC en vigueur (mortalité, AVC invalidant, saignement majeur, invalidant ou engageant le pronostic vital ie $BARC \geq 3$, complication vasculaire majeure, insuffisances aortiques centrale et paravalvulaire de grade ≥ 2 , implantation de stimulateur cardiaque) et les événements indésirables à 1 an de suivi. »

Méta-analyse de Kolte et al.⁷

L'objectif de cette méta-analyse était de réaliser une revue systématique de la littérature et de réaliser une méta-analyse des études contrôlées randomisées afin de comparer le remplacement valvulaire aortique percutané versus chirurgical chez des patients à bas risque. Le bas risque était caractérisé comme étant un score de risque opératoire STS < 4%.

Cette méta-analyse a inclus 4 études (NOTION, SURTAVI analyse du sous-groupe pour lequel le STS était inférieur à 3%, PARTNER 3 et EVOLUT Low Risk) portant sur 2 887 patients d'âge moyen de 75,4 ans suivis au moins 1 an. Le score STS moyen à l'inclusion était de 2,3%.

Les principaux résultats sont repris en suivant :

Paramètre d'intérêt	RR*	IC _{95%}	I ²
Décès toutes causes	0,61	0,39 ; 0,96	0%
Décès d'origine cardiovasculaire	0,55	0,33 ; 0,90	0%
Accident vasculaire cérébral	0,68	0,43 ; 1,07	17%
Infarctus du myocarde	0,78	0,46 ; 1,34	0%
Réhospitalisation (échec de la valve ou insuffisance cardiaque)	0,72	0,42 ; 1,23	62%
Fibrillation auriculaire	0,27	0,20 ; 0,32	63%
Saignement majeur ou engageant le pronostic vital	0,37	0,24 ; 0,55	42%
Insuffisance rénale de stade 2/3	0,26	0,13 ; 0,52	0%
Implantation de stimulateur cardiaque	3,85	1,73 ; 8,58	85%
Fuite paravalvulaire de grade important à sévère	2,16	1,03 ; 4,54	18%
Complication vasculaire majeure	1,66	0,89 ; 3,11	30%
Endocardite	0,73	0,24 ; 2,20	0%
Ré intervention sur la valve aortique	0,75	0,67 ; 4,59	3%
Classe NYHA ≥ II	1,24	0,96 ; 1,61	45%

* RR < 1 en faveur des bioprothèses valvulaires aortiques à implantation transcutanée ; RR > 1 en faveur de la chirurgie conventionnelle de remplacement valvulaire aortique.

Commentaires :

Les limites de cette méta-analyse reposent sur les biais de sélection des études et de publication. La recherche n'a pas été exhaustive dans la mesure où elle s'est restreinte à la langue anglaise et que la littérature grise n'a pas été recherchée. Le nombre d'études exclues et les raisons des exclusions sont renseignés. Enfin, les auteurs n'ont pas eu accès aux données individuelles des patients et les taux d'événements calculés sont basés sur une incidence estimée pour l'étude EVOLUT Low Risk (approche Bayésienne) alors que pour les autres études, il s'agissait d'une approche fréquentiste.

04.1.1.3. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Trois publications spécifiques ont été fournies. Parmi celles-ci, n'ont pas été retenues :

- ▶ la publication de Unzué *et al.*¹³ au regard de son faible niveau de preuve en raison de son dessin (étude rétrospective), de son faible effectif (89 patients), de son faible recul (6 mois).
- ▶ La publication de Baron *et al.*¹⁴ portant sur une analyse du statut de santé des patients de l'étude pivot PARTNER 3. Elle n'a pas été retenue dans la mesure où les résultats globaux des trois questionnaires de qualité de vie, KCCQ, SF-36 et EQ-5D-5L, sont déjà rapportés dans l'étude pivot retenue par ailleurs et que l'analyse fournie dans la publication de Baron *et al.* porte sur l'analyse non prévue au protocole de sous-dimensions composant chacun des scores.

L'étude retenue est l'étude pivot PARTNER 3 qui est fournie sous la forme d'une publication¹⁵, du protocole, du plan d'analyse statistique et du rapport d'étude.

PARTNER 3¹⁵ (voir résultats détaillés dans le résumé tabulé annexe I)

Objectif :

Evaluer la sécurité et l'efficacité de l'implantation par voie transcathéter de la bioprothèse valvulaire aortique EDWARDS SAPIEN 3 chez des patients avec sténose aortique sévère, symptomatique, à faible risque opératoire pour le remplacement valvulaire aortique chirurgical.

Méthode :

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée (1:1), en ouvert visant à montrer la non infériorité de la bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 *versus* la chirurgie de

¹³ Unzué L, Garcia E, Teijeiro R, Anton BD, del Rio MR, Solis J, *et al.* Outcomes of patients at estimated low risk undergoing transcatheter aortic valve implantation with balloon expandable prostheses. *Cardiovasc Revasc Med.*2018;19(3):251-6.

¹⁴ Baron SJ, Magnuson EA, Lu M, Wang K, Chinnakondepalli K, Mack M, *et al.* Health status after transcatheter versus surgical aortic valve replacement in low-risk patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.*2019;74(23):2833-2842.

¹⁵ Mack MJ, Leon MB, Tourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, *et al.* Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med.*2019;380(18):1695-1705.

remplacement valvulaire aortique conventionnelle chez des patients à bas risque (score STS < 4% et réunion d'une équipe multidisciplinaire) sur un critère de jugement primaire composite associant les décès toutes causes, tous les accidents vasculaires cérébraux et les réhospitalisations (liées à la valve, à la procédure ou à l'insuffisance cardiaque). Les patients avec bicuspidie aortique, des calcifications importantes de la chambre de chasse sous aortique, une insuffisance mitrale ≥ 3 ou ayant une coronaropathie complexe étaient exclus de l'étude.

Le protocole prévoyait d'analyser certains critères de jugement secondaires en supériorité selon la méthode séquentielle hiérarchique avec l'ordre suivant :

- ▶ Fibrillation auriculaire à J30,
- ▶ Durée d'hospitalisation,
- ▶ Décès, Questionnaire de qualité de vie (KCCQ) < 45 ou diminution d'au moins 10 points à J30,
- ▶ Critère de jugement principal,
- ▶ Critère composite associant la mortalité toutes causes et tous les accidents vasculaires cérébraux à J30,
- ▶ Tous les accidents vasculaires cérébraux à J30.

D'autres critères de jugement secondaires analysés à titre exploratoires ont été également prévus au protocole (voir le résumé tabulé en annexe I).

L'ensemble des critères de jugement principaux et secondaires étaient testés sur la population traitée. Des analyses de sensibilité étaient également prévues pour l'analyse du critère de jugement principal.

Le calcul du nombre de sujets nécessaires sur le critère de jugement principal prévoyait l'inclusion d'au moins 864 patients (perte d'efficacité consentie : 6%).

Résultats :

Au total, 1 520 patients ont été sélectionnés et 1 000 patients ont été randomisés (503 dans le groupe EDWARDS SAPIEN 3 et 497 dans le groupe chirurgie). La population traitée était constituée de 496 patients ayant reçu la EDWARDS SAPIEN 3 et 454 ayant subi une intervention chirurgicale.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables dans les deux groupes de traitement. Elles sont reprises ci-dessous :

Caractéristiques	SAPIEN 3 (n=496)	Chirurgie (n=454)
Age (ans)	73,3 ans $\pm$ 5,8	73,6 ans $\pm$ 6,1%
Genre masculin	335 (67,5%)	323 (71,1%)
Indice de masse corporelle	30,7 $\pm$ 5,5	30,3 $\pm$ 5,1
Score STS	1,9 $\pm$ 0,7	1,9 $\pm$ 0,6
Score Euroscore II	1,5 $\pm$ 1,2	1,5 $\pm$ 0,9
Classe NYHA III ou IV	155 (31,2%)	108 (23,8%)
Coronaropathie	137/494 (27,7%)	127/454 (28,0%)
Antécédent d'infarctus du myocarde	28/495 (5,7%)	26/452 (5,8%)
Antécédent d'accident vasculaire cérébral	17/496 (3,4%)	23/453 (5,1%)
Pathologie carotidienne	61/481 (12,7%)	50/442 (11,3%)
Pathologie vasculaire périphérique	34/494 (6,9%)	33/453 (7,3%)
BPCO	25/495 (5,1%)	28/454 (6,2%)
Créatinine > 2 mg/dL	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Diabète	155/496 (31,2%)	137/453 (30,2%)
Fibrillation auriculaire	78/496 (15,7%)	85/453 (18,8%)
Stimulateur cardiaque	12 (2,4%)	13 (2,9%)
Bloc de branche gauche	15/495 (3,0%)	15/453 (3,3%)
Bloc de branche droite	51/495 (10,3%)	62/453 (13,7%)
Fragilité	0/495	0/453
Hypertension pulmonaire	23/495 (4,6%)	24/454 (5,3%)

Caractéristiques	SAPIEN 3 (n=496)	Chirurgie (n=454)
Surface valvulaire aortique	0,8 cm ² ± 0,2	0,8 cm ² ± 0,2
Gradient valvulaire aortique	49,4 mmHg ± 12,8	48,3 mmHg ± 11,8
FEVG	65,7% ± 9,0	66,2% ± 8,6
Régurgitation importante à sévère		
Aortique	19/484 (3,9%)	11/446 (2,5%)
Mitrale	6/477 (1,3%)	14/437 (3,2%)
Tricuspide	8/473 (1,7%)	10/430 (2,3%)

Les données procédurales rendent compte de la réalisation de procédures concomitantes pour 7,9% de la cohorte EDWARDS SAPIEN 3 *versus* 26,4% de la cohorte chirurgicale. Dans le groupe EDWARDS SAPIEN 3, la sédation consciente a été utilisée dans 65,1% des cas et une postdilatation a été réalisée dans 20,9% des cas. Une conversion chirurgicale en urgence a été rapportée. La durée de l'intervention était significativement inférieure dans le groupe EDWARDS SAPIEN 3 (58,6 minutes ± 36,5 *versus* 208,3 minutes ± 62,15).

Les résultats relatifs au critère de jugement principal sont repris en suivant (données disponibles pour 98,4% des patients) :

	SAPIEN 3	Chirurgie
Critère de jugement composite associant les décès toutes causes, tous les accidents vasculaires cérébraux et les réhospitalisations à 12 mois de suivi – POPULATION TRAITEE	42 (8,5%)	68 (15,1%)
	Différence : -6,6% IC _{95%} [-10,8% ; -2,5%], p de non infériorité < 0,001	
Décès toutes causes POPULATION TRAITEE	5 (1,0%)	11 (2,5%)
	Différence : -1,44% IC _{95%} [-3,13% ; 0,24%]	
Tous les accidents vasculaires cérébraux POPULATION TRAITEE	6 (1,2%)	14 (3,1%)
	Différence : -1,90% IC _{95%} [-3,77% ; -0,02%]	
Réhospitalisations POPULATION TRAITEE	36 (7,3%)	49 (11,0%)
	Différence : -3,74% [-7,45% ; -0,02%]	

Les analyses de sensibilité prévues au protocole réalisées sur la population en intention de traiter et sur une méthode d'imputation multiple ainsi qu'une analyse post hoc analysant les patients sans procédure concomitante mettent en évidence des résultats similaires.

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

	SAPIEN 3	Chirurgie	p
Fibrillation auriculaire*, J30	21/417 (5,0%)	145/369 (39,3%)	<0,0001
Durée hospitalisation	2,9 j ± 2,24 (n=496)	7,4 j ± 3,48 (n=454)	<0,0001
Décès, KCCQ < 45 au KCCQ diminué d'au moins 10 pts, J30	19/492 (3,9%)	133/435 (30,6%)	<0,0001
Décès, tous AVC et réhospitalisations, 1 an	42 (8,5%)	68 (15,1%)	0,0016
Décès et tous AVC, J30	5/496 (1,0%)	15/454 (3,3%)	0,0214
Tous AVC, J30	3/496 (0,6%)	11/454 (2,4%)	0,0284

* les patients avec FA à l'inclusion ont été exclus de l'analyse

En ce qui concerne les fuites valvulaires totales, les résultats mettent en évidence des taux similaires de fuites de grade 3+/4+ entre les deux groupes de traitement mais significativement plus de fuite de grade 2+ dans le groupe EDWARDS SAPIEN 3 (30.4% *vs* 5.7% à 1 an).

Par ailleurs, les résultats mettent en évidence une sortie et une récupération plus rapide des patients dans le groupe EDWARDS SAPIEN 3 avec un retour à domicile plus fréquent. De même, les trois questionnaires de qualité de vie mettent en évidence un statut de santé des patients amélioré à J30 dans le groupe EDWARDS SAPIEN 3 par rapport à la chirurgie. A 1 an, la qualité de vie des patients est similaire dans les deux groupes de traitement.

Commentaires :

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. Cependant, le critère de jugement principal composite associe des critères de gravité variable. Ce critère principal ne correspond pas au critère préconisé par le consensus d'expert VARC-2¹⁶ (recommandant le critère composite associant les décès toutes causes et les accidents vasculaires cérébraux invalidants). Par ailleurs, il est noté que plus de patients dans le groupe chirurgical ont retiré leur consentement et bénéficié de procédures concomitantes. Par ailleurs, il s'agit d'une étude possédant :

- ▶ un biais de suivi puisque les événements indésirables n'ont pas été adjudiqués par un comité indépendant,
- ▶ un biais d'attrition puisque les analyses en supériorité sur les critères de jugement secondaires testés selon la méthode séquentielle hiérarchique n'ont pas été réalisées sur la population en intention de traiter.

Enfin, les résultats de cette étude sont à prendre avec prudence dans la mesure où elle a été réalisée dans une population de patients très sélectionnée (critères d'inclusion stricts, 30% des patients sélectionnés n'ont pas été randomisés).

04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.4.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

En sus des données rapportées dans le paragraphe 04.1.1.3. *Données spécifiques*, les données de sécurité spécifiques au dispositif EDWARDS SAPIEN 3 suivantes sont décrites dans l'étude PARTNER 3 :

- ▶ Événements indésirables durant la procédure :

Complications procédurales	SAPIEN 3 (n=496)
Décès	2
Au moins deux valves transcathéter implantées	1
Embolisation de la valve	0
Rupture de l'anneau	1
Dissection aortique	0
Obstruction coronaire	1
Perforation du ventricule	1
Infection au site d'accès	2

- ▶ Événements indésirables durant le suivi (n=496) :

	J30	1 an
Décès	2 (0,4%)	5 (1,0%)
Décès cardiovasculaire	2 (0,4%)	4 (0,8%)
Accident vasculaire cérébral	3 (0,6%)	6 (1,2%)
Invalidant	0%	1 (0,2%)
Non invalidant	3 (0,6%)	5 (1,0%)
Décès / accident vasculaire cérébral invalidant	2 (0,4%)	5 (1,0%)
Complication vasculaire majeure	11 (2,2%)	14 (2,8%)
Saignement (engageant le pronostic vital, invalidant ou majeur)	18 (3,6%)	38 (7,7%)
Engageant le pronostic vital ou invalidant	6 (1,2%)	14 (2,8%)
Majeur	13 (2,6%)	26 (5,3%)
Infarctus du myocarde	5 (1,0%)	6 (1,2%)
Dialyse	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Stimulateur cardiaque	32 (6,5%)	36 (7,3%)
Obstruction coronaire nécessitant une intervention	5 (1,0%)	1 (0,2%)

¹⁶ Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). Eur J Cardiothorac Surg.2012;42(5):S45-60.

4.1.1.4.2. MATERIOVIGILANCE

Les données de matériovigilance rapportées pour la bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 (toutes références confondues) concernent la période s'étalant de janvier 2014 à septembre 2019 à la fois au niveau français, européen et mondial :

- ▶ France : 5 événements (incidence 0,01% 1 emplacement anatomique d'implantation de la valve incorrect, 1 arrêt cardiaque, 1 difficulté de crimping, 1 sténose et 1 embolisation de la valve) ;
- ▶ Europe : 70 événements (incidence de 0,04% dont les principaux cas sont : 11 cas de mobilités restreinte de la valve, 9 régurgitations centrales, 6 sténoses, 5 embolisations de la valve dans le ventricule, 4 ruptures d'anneau et 4 positionnements « trop » ventriculaires) ;
- ▶ Monde : 2 899 événements (incidence 1,68% dont les principaux cas sont : 285 blocs cardiaques complets, 283 blocs auriculo-ventriculaires complets, 156 régurgitations paravalvulaires, 141 régurgitations centrales, 93 troubles de la conduction, 90 ruptures d'anneau, 88 accidents ischémiques cérébraux).

En ce qui concerne la base de données MAUDE (Manufacturer and User Facility Device Experience), les principales incidences suivantes ont été rapportées pour la période s'étalant de janvier 2014 à décembre 2019 :

	France (n ; %)	Europe (n ; %)	Monde (n ; %)
Événement indésirable pour le patient	187 ; 0,49%	848 ; 0,47%	2 828 ; 0,65%
Anomalie de conduction	88 ; 0,23%	298 ; 0,16%	1 177 ; 0,27%
Rupture de l'anneau et dissections	41 ; 0,11%	199 ; 0,11%	436 ; 0,10%
Accident cérébro-vasculaire, accident vasculaire cérébral	12 ; 0,03%	80 ; 0,04%	341 ; 0,08%
Occlusion coronaire et thrombose	11 ; 0,03%	70 ; 0,04%	236 ; 0,05%
Mauvais positionnement du dispositif	13 ; 0,03%	43 ; 0,02%	112 ; 0,03%
Thrombose de la bioprothèse	7 ; 0,02%	43 ; 0,02%	95 ; 0,02%
Tamponnade	3 ; 0,01%	28 ; 0,02%	68 ; 0,02%
Plainte relative au dispositif	85 ; 0,22%	564 ; 0,31%	2 017 ; 0,46%
Régurgitation	29 ; 0,08%	179 ; 0,10%	787 ; 0,18%
Mauvais positionnement	21 ; 0,06%	146 ; 0,08%	446 ; 0,10%
Embolisation	22 ; 0,06%	109 ; 0,06%	221 ; 0,05%
Restriction de la mobilité des feuillets de la bioprothèse	1 ; 0%	21 ; 0,01%	111 ; 0,03%
Migration	5 ; 0,01%	31 ; 0,02%	85 ; 0,02%
Sténose	2 ; 0,01%	11 ; 0,01%	83 ; 0,02%

04.1.1.5. DONNEES MANQUANTES

Les données sur la durabilité de la bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 restent manquantes.

Au total, une méta-analyse et une étude contrôlée randomisée ont été retenues. L'étude pivot met en évidence la supériorité de la valve EDWARDS SAPIEN 3 sur la chirurgie de remplacement valvulaire aortique conventionnel à 1 an de suivi sur un critère composite associant les décès toutes causes, tous les accidents vasculaires cérébraux et les réhospitalisations liées à la valve, à la procédure ou à l'insuffisance cardiaque dans une population à bas risque ultra-sélectionnée excluant notamment les patients avec un accès transfémorale difficile, une valve bicuspidée, des calcifications importantes de la chambre de chasse sous aortique, une insuffisance mitrale ≥ 3 ou des coronaropathies complexes. Ce critère de jugement principal non conventionnel n'est pas celui recommandé par le consensus d'experts international VARC-2 (critère composite associant les décès toutes causes et les accidents vasculaires cérébraux invalidants). Néanmoins, la durée de la procédure est significativement diminuée dans le groupe interventionnel par rapport au groupe chirurgical et l'intervention est réalisée sous sédation consciente pour 65% de la population dans le groupe SAPIEN 3. Cette étude met également en évidence une diminution significative de la durée de séjour lorsque le patient est implanté avec une valve EDWARDS SAPIEN 3 avec un retour à

domicile dans plus de 95% des cas. Enfin, l'implantation d'une valve EDWARDS SAPIEN 3 s'accompagne d'une diminution significative de la fibrillation auriculaire à J30 par rapport à la chirurgie ainsi que d'une amélioration significativement plus rapide de la qualité de vie et du statut fonctionnel des patients avec des résultats maintenus dans le temps. Cependant, ces résultats doivent être contrebalancés au regard :

- ▶ *du manque de données sur la durabilité des valves transcathéter,*
- ▶ *du nombre de fuites paravalvulaires ou totales de grade 2+ qui est significativement plus élevé dans le groupe EDWARDS SAPIEN 3 avec une incertitude sur les conséquences de cet événement sur le long terme,*
- ▶ *de l'impact clinique à long terme des anomalies détectées à l'imagerie qui reste inconnu (épaississement des feuillets, restriction de la mobilité des feuillets) dont leur observation est plus fréquente dans le groupe EDWARDS SAPIEN 3.*

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^{17,18,19}. Les bioprothèses valvulaires sont bien tolérées et ne favorisent pas la formation de thrombus mais leur longévité est inférieure à celle des prothèses mécaniques¹⁹.

Les bioprothèses sont implantées préférentiellement chez les sujets de plus de 65 ans et ceux chez qui un traitement anticoagulant est contre-indiqué^{17,18,19}.

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.

Les recommandations américaines les plus récentes envisagent le remplacement valvulaire aortique par voie transcathéter comme étant une alternative raisonnable au remplacement valvulaire aortique chirurgical pour ces patients notamment au regard des risques procéduraux spécifiques, des valeurs et des préférences (IIa-B)⁴. Les dernières recommandations européennes mettent en évidence l'utilisation préférentielle de l'implantation d'une bioprothèse valvulaire aortique par voie transfémorale chez les patients âgés d'au moins 75 ans avec un score STS $\geq 4\%$ ou un Euroscore logistique I $\geq 10\%$ (avec prise en compte des comorbidités associées) après une évaluation individuelle des patients par une équipe multidisciplinaire³.

¹⁷ 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.

¹⁸ 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.

¹⁹ 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.

Pour les patients à bas risque, les recommandations internationales sont en cours de révision pour prendre en compte les dernières études disponibles chez les patients à bas risque.

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

Au vu des données, la Commission estime que l'implantation transfémorale d'une bioprothèse, pour permettre le remplacement valvulaire aortique chez certains patients à faible risque chirurgical répond à un besoin déjà couvert.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

La Commission estime que l'implantation de la bioprothèse valvulaire EDWARDS SAPIEN 3 par voie transfémorale (système d'insertion COMMANDER) a un intérêt dans la stratégie thérapeutique de la prise en charge de patients ayant une sténose aortique sévère symptomatique à bas risque chirurgical avec des critères de sélection précis (valve tricuspide, patient sans calcifications importantes de la chambre de chasse sous aortique, une insuffisance mitrale ≥ 3 ou lésion coronarienne complexe).

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

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

L'insuffisance aortique se manifeste par une régurgitation du sang dans le cœur gauche. La surcharge hémodynamique qui en résulte se traduit par une insuffisance cardiaque et un angor. En l'absence d'un traitement chirurgical adapté, une insuffisance aortique symptomatique se traduit par une mortalité de 10 à 20 % par an²⁰.

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 ans²¹.

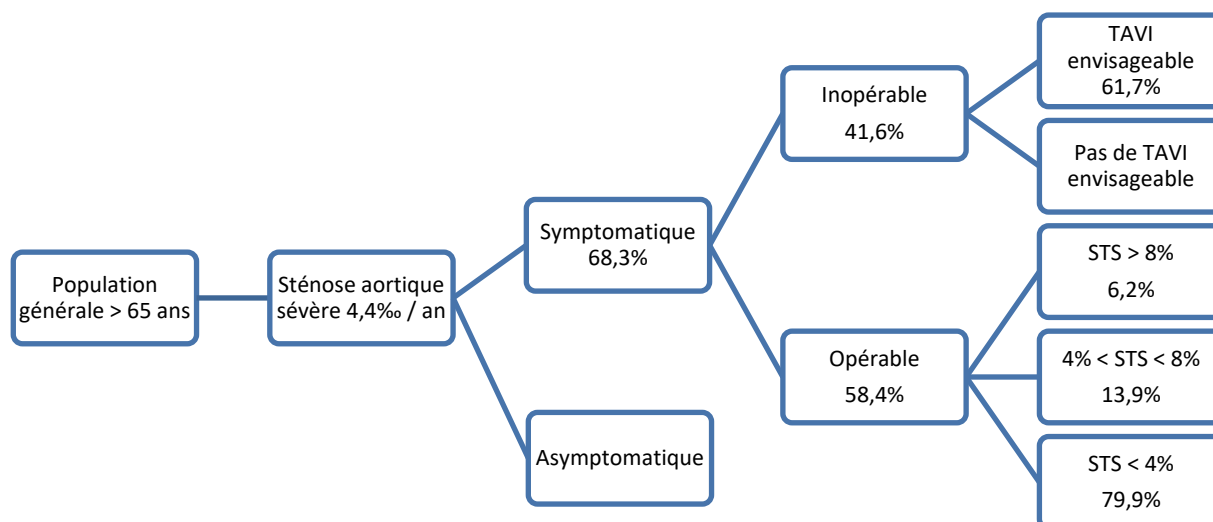
La dernière étude disponible sur la prévalence de la sténose aortique a permis l'élaboration d'un modèle permettant d'évaluer le nombre de patients potentiellement éligibles au remplacement valvulaire aortique par voie transcutanée²². Cette étude s'est basée sur une

²⁰ Bonow RO, Lakatos E, Maron BJ, Epstein SE. Serial long-term assessment of the natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function. *Circulation* 1991;84:1625–1635.

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.

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

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

La prise en charge des patients contre-indiqués à la chirurgie est améliorée avec l'implantation d'une valve aortique par voie transartérielle par rapport au traitement médical standard avec un net gain de survie à 1 an²³.

En ce qui concerne les patients à haut risque chirurgical, deux études contrôlées randomisées sont disponibles. La première montre la non-infériorité de l'implantation de valve aortique par voie rétrograde transfémorale ou transapicale par rapport à la chirurgie conventionnelle en termes de taux de décès à 1 an de suivi²⁴. La seconde met en évidence la supériorité de la technique transcutanée par rapport à la chirurgie conventionnelle sur le même critère²⁵. En outre, chaque alternative présente ses risques et ses complications.

Deux études contrôlées randomisées de bonne qualité méthodologique portant sur les patients à risque intermédiaire sont disponibles^{26,27}. Il est montré une non-infériorité et l'absence de supériorité de l'implantation de bioprothèses par voie transcathéter par rapport à la chirurgie conventionnelle sur un critère composite associant les décès toutes causes et les accidents vasculaires cérébraux à 2 ans de suivi. En outre, une des deux études met en évidence la supériorité de l'implantation d'une bioprothèse valvulaire aortique par voie transfémorale par rapport à la chirurgie conventionnelle en termes de réduction de la durée de séjour et d'amélioration de la qualité de vie des patients à court terme²⁷.

²³ Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, *et al.* Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363(17):1597-607.

²⁴ Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, *et al.* Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364(23):2187-98.

²⁵ Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, *et al.* Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014;370(19):1790-8.

²⁶ Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, *et al.* Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1609-20.

²⁷ Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Sondergaard L, Mumtaz M, *et al.* Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*. 2017;376(14):1321-31.

Plusieurs études contrôlées randomisées spécifiques à cette indication sont disponibles et mettent en évidence, à moyen terme, la non infériorité ou la supériorité de l'implantation des bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie transfémorale par rapport à la chirurgie conventionnelle sur des critères cliniques associant *a minima* la mortalité toutes causes et les accidents vasculaires cérébraux^{15, 28, 29}. Ces résultats cliniques s'accompagnent d'une amélioration plus rapide de la qualité de vie des patients et de leur statut fonctionnel tout en ayant une durée de séjour réduite et un retour à domicile quasi systématique¹⁵.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

Du fait de son mode d'action, la bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 implantée par voie transfémorale (système d'insertion COMMANDER) a un intérêt de santé publique compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie concernée.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu est suffisant pour la 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.

Au vu des critères de sélection très restrictifs de l'étude pivot PARTNER 3, La Commission retient les indications suivantes : Patients âgés de plus de 65 ans à bas risque (STS < 4%) ayant une sténose aortique native sévère symptomatique (SVAoi < 0,6 cm²/m²) sur orifice tricuspide, sans indication chirurgicale valvulaire mitrale ou coronaire (tronc commun et/ou SYNTAX > 32) associée et avec une anatomie favorable à la voie transfémorale. L'indication doit être posée lors d'une réunion multidisciplinaire en prenant en compte les scores de risque et les comorbidités associées.

Les patients ayant une espérance de vie inférieure à 1 an compte tenu de facteurs extracardiaques (comorbidités) ou ayant des calcifications importantes dans la chambre de chasse sous aortique ne sont pas éligibles à la technique (non-indication). Il est rappelé la nécessité du respect des contre-indications figurant au marquage CE du dispositif EDWARDS SAPIEN 3.

05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

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

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

Environnement technique :

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

La salle hybride doit avoir les caractéristiques techniques qui permettraient de réaliser indifféremment des actes de chirurgie cardiaque ou de cardiologie interventionnelle (ECMO

²⁸ Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, *et al.* Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. N Engl J Med.2019;380(18):1706-1715.

²⁹ Thyregod HGH, Ihlemann N, Jorgensen TH, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, *et al.* Five-year clinical and echocardiographic outcomes from the Nordic aortic valve intervention (NOTION) randomized clinical trial in lower surgical risk patients. Circulation.

en salle, qualité d'imagerie optimale, caractéristiques d'un site d'anesthésie, traitement de l'air conforme à celui d'un bloc opératoire, condition de température).

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

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

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

Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)

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

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

Composition des équipes :

La composition de l'équipe durant l'intervention pour la voie transfémorale est la suivante. Doivent être présents en salle d'intervention un anesthésiste-réanimateur formé à la chirurgie cardiaque, un infirmier anesthésiste et deux opérateurs qualifiés dont au moins un cardiologue interventionnel et en plus doivent être disponibles un cardiologue échographiste et un chirurgien cardio-vasculaire et thoracique ou un chirurgien vasculaire.

Bilan préopératoire :

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

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

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

bilan pré-opératoire d'un remplacement valvulaire aortique chirurgical avec un bilan biologique et bactériologique.

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

Formation requise :

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

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

Volume d'activité :

Au minimum, réalisation de 100 actes d'implantation de bioprothèses valvulaires aortiques par voie artérielle transcutanée ou par voie transapicale par an (pour un centre ayant plus de 2 ans d'expérience dans cette activité).

Modalités de suivi du patient :

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

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU

06.1. COMPAREUR RETENU

Au regard de la stratégie thérapeutique actuelle et du comparateur de l'étude pivot PARTNER 3 spécifique à la demande, le comparateur retenu est la **chirurgie de remplacement valvulaire aortique**.

06.2. NIVEAU D'ASA

Par rapport à la chirurgie de remplacement valvulaire, la bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 implantée par voie transfémorale réduit significativement le taux d'un critère composite associant les décès toutes causes, tous les accidents vasculaires cérébraux et les réhospitalisations à 1 an. Néanmoins ce critère n'est pas celui recommandé par le VARC 2 qui préconise un taux composite de décès toutes causes et d'accidents vasculaires cérébraux invalidants.

L'étude PARTNER 3 met en évidence l'amélioration rapide de la qualité de vie des patients, la réduction du séjour hospitalier (dont celui en USIC) ainsi que la réduction de la fibrillation auriculaire à 30 jours. Néanmoins, ces résultats se font au détriment de fuites centrales ou paravalvulaires de grade 2+ ainsi que d'anomalies de la bioprothèse à l'imagerie plus fréquentes avec une incertitude de l'impact de ces facteurs à long terme. Par ailleurs, les données sur la durabilité de cette prothèse restent manquantes.

Considérant tous ces éléments :

La Commission s'est prononcée pour une l'amélioration modérée du service attendu (ASA III) par rapport à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique.

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

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

- ▶ des données observationnelles en pratique courante. Ces données de suivi devront porter sur un nombre significatif de patients et représentatif de la population cible concernée. Elles devront décrire la symptomatologie et la qualité de vie des patients (selon des échelles validées), la durabilité (thrombose de la valve, endocardite, dysfonction non structurale de la valve, dysfonction structurale de la valve modérée à sévère, échec de la valve prothétique selon les définitions standardisées du consensus EAPCI-ESC-EACTS en vigueur) à long terme (5 ans puis 10 et 15 ans), l'évaluation tardive de la surface valvulaire et l'accessibilité à une revascularisation coronaire percutanée après implantation par voie transcathéter d'une bioprothèse valvulaire aortique.
- ▶ Les résultats à long terme de l'étude contrôlée randomisée PARTNER 3 et des différentes cohortes PARTNER II.
- ▶ La transmission des données à long terme du registre FRANCE 2.

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

08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSÉE

Jusqu'à la date de fin de prise en charge de la bioprothèse valvulaire aortique EDWARDS SAPIEN 3 implantée par voie transfémorale avec le système d'insertion COMMANDER (15/08/2020).

09 POPULATION CIBLE

La méta-analyse de Durko *et al.*²² 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 transcathéter. Le modèle met en évidence que parmi les patients de plus de 65 ans :

- ▶ par an, 4,4 ‰ nouveaux patients ont une sténose aortique sévère parmi lesquels 68,3% sont symptomatiques,
- ▶ parmi ces patients
 - 41,6% sont inopérables mais le TAVI est envisageable pour 61,7% d'entre eux, soit rapporté à la population française : **9780 patients inopérables éligibles au TAVI**,
 - 58,4% sont opérables avec :
 - 6,2% des patients ayant un score de risque STS > 8%, soit rapporté à la population française : **1380 patients opérables à haut risque éligibles au TAVI**,
 - 13,9% des patients ayant un score de risque STS compris entre 4 et 8%, soit rapporté à la population française : **3093 patients opérables à risque intermédiaires éligibles au TAVI**,

- 79,9% des patients ayant un score STS < 4%, soit rapporté à la population française : **17 781 patients opérables à bas risque éligibles au TAVI.**

A titre informatif, les données du PMSI³⁰ permettent d'apprécier la population rejointe ayant bénéficié de la pose d'une bioprothèse valvulaire aortique par voie transcathéter quel que soit le risque opératoire du patient (indications admises au remboursement ou non) sur les 5 dernières années :

Code	Libellé	2015	2016	2017	2018	2019
DBLF001	Pose d'une bioprothèse de la valve aortique par voie artérielle transcutanée	6 619	8 578	10 331	12 245	13 376
DBLA004	Pose d'une bioprothèse de la valve aortique par abord de l'apex du cœur par thoracotomie sans CEC	478	488	411	313	252
TOTAL		7 097	9 066	10 742	12 558	13 628

Chaque année, près de 17 800 nouveaux patients âgés de plus de 65 ans à bas risque ont un rétrécissement aortique calcifié sévère symptomatique opérable et éligibles à une implantation de bioprothèse valvulaire aortique par voie transcathéter. Cette estimation est une estimation haute de la population cible de l'indication retenue car parmi ces patients certains ont une bicuspidie, des lésions coronaires complexes ou ont des conditions anatomiques ne permettant pas d'envisager un abord transfémoral.

³⁰ Programme de médicalisation des systèmes d'information

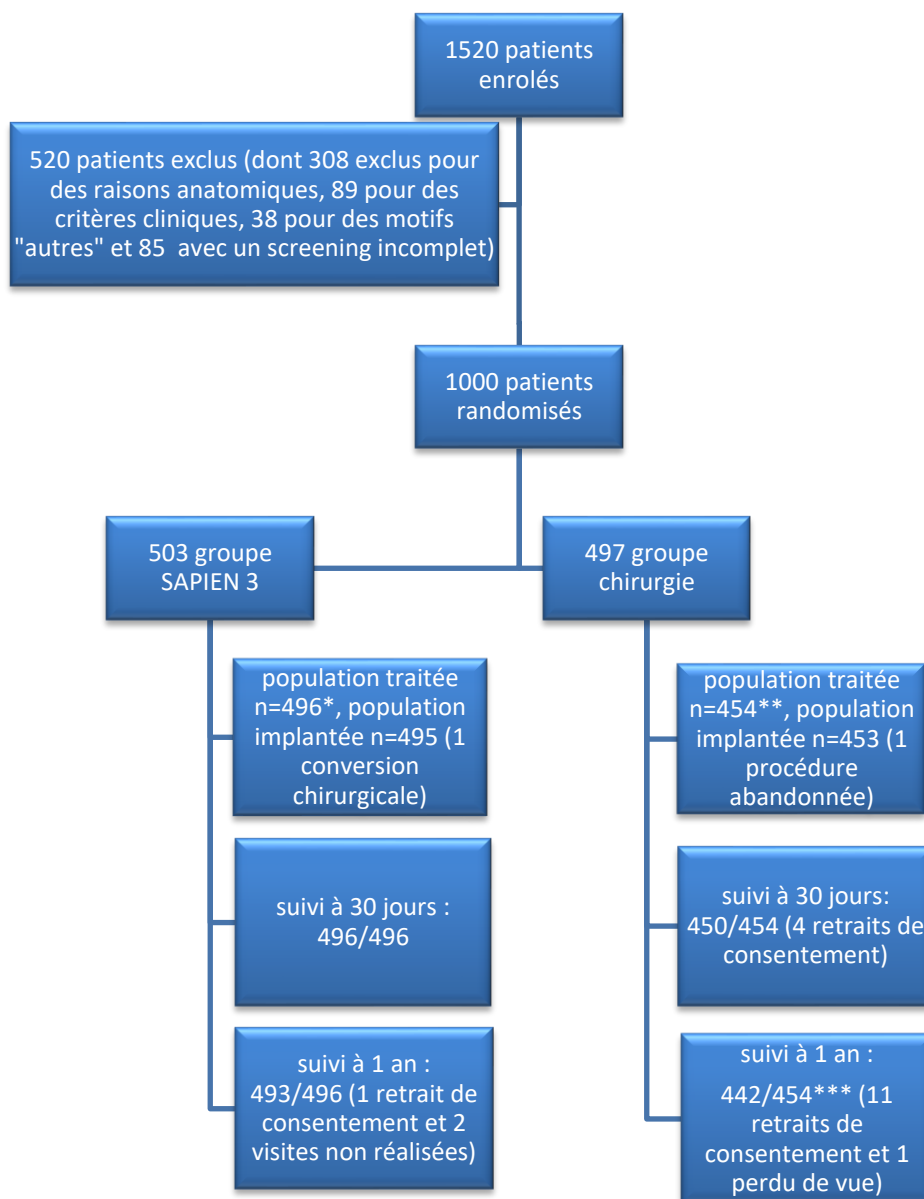
Référence	Etude PARTNER 3 Mack MJ, Leon MB, Tourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, <i>et al.</i> Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. N Engl J Med.2019;380(18):1695-1705. Sont également fournis : le protocole, le plan d'analyse statistique et le rapport d'étude. Identifiant ClinicalTrials.gov : NCT02675114
Type de l'étude	Étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert.
Date et durée de l'étude	Recrutement des patients : de mars 2016 à octobre 2017. Suivi prévisionnel jusqu'à 10 ans.
Objectif de l'étude	Évaluer la sécurité et l'efficacité de l'implantation par voie transcathéter de la bioprothèse valvulaire aortique EDWARDS SAPIEN 3 chez des patients avec sténose aortique sévère, symptomatique, à faible risque opératoire pour le remplacement valvulaire aortique chirurgical.
METHODE	
Critères de sélection	<u>Principaux critères d'inclusion :</u> ▶ Patients âgés d'au moins 65 ans ; ▶ Sténose aortique sévère, symptomatique avec : • Une surface valvulaire aortique $\leq 1,0 \text{ cm}^2$ ou lorsque qu'elle est indexée $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$; - ET • Une vitesse du jet $\geq 4,0 \text{ m/s}$ ou un gradient moyen $\geq 40 \text{ mmHg}$; ▶ Classe fonctionnelle NYHA $\geq \text{II}$; ▶ Accès iliofémorale adéquat en termes de diamètre minimum du vaisseau, de calcifications et de tortuosité ; ▶ Une réunion de concertation pluridisciplinaire avec un risque de mortalité opératoire $< 2\%$ (soir un score STS $< 4\%$) et l'évaluation des comorbidités associées non captées dans le score de risque. <u>Principaux critères de non inclusion :</u> ▶ Patient avec une classe de fragilité $\geq 1/4$ (seuls les patients avec une classe 0/4 pouvaient être inclus dans l'étude) ; ▶ Preuve d'infarctus du myocarde dans les 30 jours précédant la randomisation ; ▶ Valve aortique unicuspidé, bicuspidé ou non calcifiée ; ▶ Régurgitation aortique de grade $\geq 3+$; ▶ Régurgitation mitrale de grade $\geq 3+$; ▶ Valve biologique ou mécanique préexistante au niveau aortique ou mitral (un anneau d'annuloplastie en position mitrale ne constituait pas un critère de non inclusion) ; ▶ Dysfonction ventriculaire gauche avec une FEVG $< 45\%$; ▶ Cardiomyopathie hypertrophique avec ou sans obstruction ; ▶ Coronaropathie complexe : • Tronc commun gauche non protégé ; • Score SYNTAX > 32 (en l'absence d'un antécédent de revascularisation) ; ▶ Thrombus coronaire ; ▶ Présence d'une masse, d'un thrombus ou de végétations intracardiaques ;
Cadre et lieu de l'étude	71 centres aux Etats-Unis (979 patients inclus), Canada (8 patients inclus), Australis/Nouvelle-Zélande (7 patients inclus) et Japon (6 patients inclus).

Produits étudiés	Groupe interventionnel : EDWARDS SAPIEN 3 avec le système d'insertion par voie transfémorale COMMANDER. Groupe chirurgical : bioprothèse valvulaire aortique. Bithérapie antiagrégante (aspirine et clopidogrel), pendant au moins 1 mois après l'intervention percutanée ou chirurgicale.
Critère de jugement principal	Critère composite associant la mortalité toutes causes, tous les accidents vasculaires cérébraux et les réhospitalisations liées à la valve, à la procédure et à l'insuffisance cardiaque. à 1 an de suivi. Analyse en non infériorité. Analyses en sous-groupes prévues au protocole : ▶ Age médian ; ▶ Genre ; ▶ Score STS médian ; ▶ FEVG (valeur seuil à 55%) ; ▶ Fibrillation auriculaire.
Critères de jugement secondaires	<u>Méthode séquentielle hiérarchique avec les critères testés dans l'ordre suivant :</u> ▶ Fibrillation auriculaire à J30, en supériorité ; ▶ Durée d'hospitalisation, en supériorité ; ▶ Décès, Questionnaire de qualité de vie (KCCQ) < 45 ou diminution d'au moins 10 points à J30, en supériorité ; ▶ Critère de jugement principal en supériorité ; ▶ Critère composite associant la mortalité toutes causes et tous les accidents vasculaires cérébraux à J30, en supériorité ; ▶ Tous les accidents vasculaires cérébraux à J30 en supériorité. <u>Autres critères de jugement suivis :</u> ▶ Mortalité toutes causes et cardiovasculaire à J30 et 1 an ; ▶ Accidents vasculaires cérébraux invalidants et non invalidants à J30 et 1 an ; ▶ Décès ou accident vasculaire cérébral invalidants à J30 et 1 an ; ▶ Complications vasculaires majeures à J30 et 1 an ; ▶ Saignements (engageant le pronostic vital, invalidant ou majeur) à J30 et 1 an ; ▶ Infarctus du myocarde à J30 et 1 an ; ▶ Insuffisance rénale aiguë à J30 ; ▶ Dialyse à 1 an ; ▶ Implantation d'un nouveau stimulateur cardiaque ; ▶ Obstruction coronarienne nécessitant une intervention à J30 et 1 an ; ▶ Classification NYHA à J30 et 1 an ; ▶ Performances hémodynamiques de la valve à J30, à 1 an et 1 fois par an pendant 10 ans ; ▶ Réhospitalisations liées à la valve, à la procédure ou à l'insuffisance cardiaque à J30, à 1 an et 1 fois par an pendant 10 ans. ▶ Nombre de jours en vie en dehors de l'hôpital à 1 an ; ▶ Test de marche de 6 minutes à J30 et 1 an ; ▶ Statut de santé évalué par des questionnaires de qualité de vie (KCCQ, SF-36 ; EQ-5D-5L) à J30 et 1 an ; ▶ Nouvelle fibrillation auriculaire à 1 an ▶ Nombre de jours en USIC et lieu de sortie de l'hôpital ; ▶ Détérioration structurelle de la valve de 1 an à 5 ans, puis à 7 ans et à 10 ans. Réalisation de diverses sous-études dont l'étude CT incluant jusqu'à 400 patients bénéficiant d'une tomodensitométrie 4D.

Taille de l'échantillon	Echantillon de 864 patients : ▶ Puissance de 90% pour montrer la non infériorité ▶ A 1 an : estimation de Kaplan-Meier d'un taux composite de décès toutes causes, tous les accidents vasculaires cérébraux et les réhospitalisations de 14,4% dans le groupe EDWARDS SAPIEN 3 et 16,6% dans le groupe chirurgie. ▶ Borne de non infériorité (perte d'efficacité consentie) : 6%. ▶ Echantillon porté à 1 000 patients pour tenir compte des perdus de vue, des retraits de consentement et des crossovers. ▶ Test en supériorité si la non infériorité est montrée avec $\alpha=5\%$.
Méthode de randomisation	Randomisation centralisée. Randomisation 1:1 par bloc de 4, stratification par site.
Méthode d'analyse des résultats	Analyse de la non infériorité du critère de jugement principal sur la population traitée avec deux analyse de sensibilité : population en intention de traiter et imputations multiples. Deux catégories de critères de jugement secondaires. Certains ont été testés selon une méthode séquentielle hiérarchique avec un ordre prédéfini des critères à tester. Prise en compte de l'inflation du risque α par la méthode du gatekeeping. Variables continues : test T de Student ou test des rangs signés de Wilcoxon. Variables catégorielles : test exact de Fisher ou test des rangs signés de Wilcoxon. Utilisation de la méthode de Kaplan-Meier avec utilisation du test du log rank. Pour les comparaisons par rapport à l'état basal : analyse de la covariance avec ajustement par rapport aux mesures de l'état basal.

RESULTATS

Nombre de sujets analysés et durée du suivi



* 7 patients n'ayant pas reçu le traitement alloué : 1 patient ayant un critère de non inclusion mis en évidence après la randomisation et 6 retraits de consentement.

** 43 patients n'ayant pas reçu le traitement alloué : 8 patients ayant un critère de non inclusion mis en évidence après la randomisation et 35 retraits de consentement.

*** parmi les 16 patients ayant retiré leur consentement ou ayant été perdus de vue, 4 sont considérés comme ayant atteint le suivi à 1 an car ils ont eu un événement entrant dans le cadre de l'évaluation du critère de jugement principal avant leur sortie d'étude.

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Caractéristiques	SAPIEN 3 (n=496)	Chirurgie (n=454)
	Age (ans)	73,3 ans ± 5,8	73,6 ans ± 6,1%
	Genre masculin	335 (67,5%)	323 (71,1%)
	Indice de masse corporelle	30,7 ± 5,5	30,3 ± 5,1
	Score STS	1,9 ± 0,7	1,9 ± 0,6
	Score Euroscore II	1,5 ± 1,2	1,5 ± 0,9
	Classe NYHA III ou IV	155 (31,2%)	108 (23,8%)
	Coronaropathie	137/494 (27,7%)	127/454 (28,0%)
	Antécédent d'infarctus du myocarde	28/495 (5,7%)	26/452 (5,8%)
	Antécédant d'accident vasculaire cérébral	17/496 (3,4%)	23/453 (5,1%)
	Pathologie carotidienne	61/481 (12,7%)	50/442 (11,3%)
	Pathologie vasculaire périphérique	34/494 (6,9%)	33/453 (7,3%)
	BPCO	25/495 (5,1%)	28/454 (6,2%)
	Créatinine > 2 mg/dL	1 (0,2%)	1 (0,2%)
	Diabète	155/496 (31,2%)	137/453 (30,2%)
	Fibrillation auriculaire	78/496 (15,7%)	85/453 (18,8%)
	Stimulateur cardiaque	12 (2,4%)	13 (2,9%)
	Bloc de branche gauche	15/495 (3,0%)	15/453 (3,3%)
	Bloc de branche droite	51/495 (10,3%)	62/453 (13,7%)
	Fragilité	0/495	0/453
	Hypertension pulmonaire	23/495 (4,6%)	24/454 (5,3%)
	Surface valvulaire aortique	0,8 cm ² ± 0,2	0,8 cm ² ± 0,2
	Gradient valvulaire aortique	49,4 mmHg ± 12,8	48,3 mmHg ± 11,8
	FEVG	65,7% ± 9,0	66,2% ± 8,6
	Régurgitation importante à sévère		
	Aortique	19/484 (3,9%)	11/446 (2,5%)
	Mitrale	6/477 (1,3%)	14/437 (3,2%)
	Tricuspide	8/473 (1,7%)	10/430 (2,3%)
Données procédurales	Procédures concomitantes réalisées dans 7,9% des cas dans le groupe EDWARDS SAPIEN 3 (6,5% de revascularisations coronariennes, 1,0% d'implantations de stimulateurs cardiaques et 0,4% de procédures autres) et dans 26,4% dans le groupe chirurgie (dont 12,8% de pontages aorto-coronariens, 9,5% de chirurgie sur l'appendice auriculaire gauche, 4,8% de procédures MAZE et 4,6% d'élargissement de la racine).		
	Dans le groupe EDWARDS SAPIEN 3 : utilisation de la sédation consciente pour 65,1% des patients. 1 conversion chirurgicale (occlusion coronaire). Prédilatation dans 57,8% des cas, postdilatation réalisée dans 20,9% des cas.		
	Dans le groupe chirurgie : utilisation d'une chirurgie mini-invasive dans 24,3% des cas.		
	Complications procédurales	SAPIEN 3 (n=496)	Chirurgie (n=454)
	Décès	2	4
	Au moins deux valves transcathéter implantées	1	NA
	Embolisation de la valve	0	NA
	Rupture de l'anneau	1	NA
	Dissection aortique	0	0
	Obstruction coronaire	1	2
	Perforation du ventricule	1	2
	Infection au site d'accès	2	6
	Durée de la procédure : 58,6 minutes ± 36,5 dans le groupe EDWARDS SAPIEN 3 vs 208,3 minutes ± 62,15 dans le groupe chirurgie		

Résultats inhérents au critère de jugement principal

Données disponibles pour 98,4% des patients

	SAPIEN 3	Chirurgie
Critère de jugement composite associant les décès toutes causes, tous les accidents vasculaires cérébraux et les réhospitalisations à 12 mois de suivi – POPULATION TRAITEE	42 (8,5%)	68 (15,1%)
	Différence : -6,6% IC _{95%} [-10,8% ; -2,5%], p de non infériorité < 0,001	
Décès toutes causes POPULATION TRAITEE	5 (1,0%)	11 (2,5%)
	Différence : -1,44% IC _{95%} [-3,13% ; 0,24%]	
Tous les accidents vasculaires cérébraux POPULATION TRAITEE	6 (1,2%)	14 (3,1%)
	Différence : -1,90% IC _{95%} [-3,77% ; -0,02%]	
Réhospitalisations POPULATION TRAITEE	36 (7,3%)	49 (11,0%)
	Différence : -3,74% [-7,45% ; -0,02%]	
Critère de jugement composite associant les décès toutes causes, tous les accidents vasculaires cérébraux et les réhospitalisations à 12 mois de suivi – IMPUTATIONS MULTIPLES (gestion des données manquantes aléatoire)	8,5%*	15,2%*
	Différence : -6,7% IC _{95%} [-10,7% ; -2,7%], p de non infériorité = passe**	
Critère de jugement composite associant les décès toutes causes, tous les accidents vasculaires cérébraux et les réhospitalisations à 12 mois de suivi – IMPUTATIONS MULTIPLES (gestion des données manquantes informatives)	8,6%*	15,2%*
	Différence : -6,6% IC _{95%} [-10,6% ; -2,6%], p de non infériorité = passe**	

* Effectifs non renseignés

** Valeurs non renseignées

En ce qui concerne les réhospitalisations à 1an :

- ▶ EDWARDS SAPIEN 3 (population traitée : 36 patients et 39 événements) :
 - Liées à la valve : 2 fuites aortiques, 7 troubles de la conduction dont 6 implantations de stimulateur cardiaque, 4 bactériémies, 1 saignement, 1 coronaropathie, 1 endocardite, 1 septicémie, 1 thrombose de valve.
 - Liées à la procédure : 15 troubles de la conduction dont 10 implantations de stimulateur cardiaque, 2 saignements, 1 accident vasculaire cérébral / accident ischémique transitoire, 3 complications vasculaires.
- ▶ Chirurgie (population traitée : 49 patients et 59 événements) :
 - Liées à la valve : 1 fuite aortique, 1 trouble de la conduction ayant mené à l'implantation d'un stimulateur cardiaque, 2 endocardites.
 - Liées à la procédure : 5 complications au site d'accès, 11 troubles de la conduction dont 2 implantations de stimulateur cardiaque, 1 problème gastrointestinal, 1 infection, 5 effusions péricardiques, 4 effusions pleurales, 3 complications pulmonaires, 1 embolie pulmonaire, 2 accidents vasculaires cérébraux / accidents ischémiques transitoires, 2 complications vasculaires.

Une analyse complémentaire a donc été réalisée en excluant les patients ayant bénéficié d'une procédure concomitante :

	SAPIEN 3 n=462	Chirurgie n=334
Critère de jugement composite associant les décès toutes causes, tous les accidents vasculaires cérébraux et les réhospitalisations à 12 mois de suivi	39 (8,5%)	51 (15,4%)
	Différence : -6,6% IC _{95%} [-11,61% ; -2,31%]	
Décès toutes causes	5 (1,1%)	8 (2,4%)
	Différence : -1,34% IC _{95%} [-3,26% ; 0,58%]	
Tous les accidents vasculaires cérébraux	6 (1,3%)	9 (2,7%)
	Différence : -1,41% IC _{95%} [-3,45% ; 0,63%]	
Réhospitalisations	33 (7,2%)	38 (11,6%)
	Différence : -4,44% [-8,64% ; -0,23%]	

Analyses en sous-groupes prévues au protocole : p d'interaction non significatif pour chacun des sous-groupes prévus au protocole.

Méthode séquentielle hiérarchique avec les critères testés dans l'ordre suivant :

	SAPIEN 3	Chirurgie	p
Fibrillation auriculaire*, J30	21/417 (5,0%)	145/369 (39,3%)	<0,0001
Durée hospitalisation	2,9 j ± 2,24 (n=496)	7,4 j ± 3,48 (n=454)	<0,0001
Décès, KCCQ < 45 au KCCQ diminué d'au moins 10 pts, J30	19/492 (3,9%)	133/435 (30,6%)	<0,0001
Décès, tous AVC et réhospitalisations, 1 an	42 (8,5%)	68 (15,1%)	0,0016
Décès et tous AVC, J30	5/496 (1,0%)	15/454 (3,3%)	0,0214
Tous AVC, J30	3/496 (0,6%)	11/454 (2,4%)	0,0284

* les patients avec FA à l'inclusion ont été exclus de l'analyse

Autres critères de jugement secondaires :

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires		J30			1 an		
		SAPIEN 3 n=496	Chirurgie n=454	HR IC _{95%}	SAPIEN 3 n=496	Chirurgie n=454	HR IC _{95%}
	Décès	2 (0,4%)	5 (1,1%)	0,37 [0,07-1,88]	5 (1,0%)	11 (2,5%)	0,41 [0,14-1,17]
	Décès cardiovasc.	2 (0,4%)	4 (0,9%)	0,46 [0,08-2,49]	4 (0,8%)	9 (2,0%)	0,40 [0,12-1,30]
	AVC	3 (0,6%)	11 (2,4%)	0,25 [0,07-0,88]	6 (1,2%)	14 (3,1%)	0,38 [0,15-1,00]
	Invalidant	0%	2 (0,4%)	-	1 (0,2%)	4 (0,9%)	0,22 [0,03-2,00]
	Non inv.	3 (0,6%)	9 (2,0%)	0,30 [0,08-1,12]	5 (1,0%)	10 (2,2%)	0,45 [0,15-1,31]
	Décès / AVC inv.	2 (0,4%)	6 (1,3%)	0,30 [0,06-1,51]	5 (1,0%)	13 (2,9%)	0,34 [0,12-0,96]
	Compl. vasc. maj	11 (2,2%)	7 (1,5%)	1,44 [0,56-3,73]	14 (2,8%)	7 (1,5%)	1,83 [0,74-4,55]
	Saignement*	18 (3,6%)	111 (24,5%)	0,12 [0,07-0,21]	38 (7,7%)	117 (25,9%)	0,25 [0,17-0,37]
	Eng. pron. vit. ou inv.	6 (1,2%)	54 (11,9%)	0,09 [0,04-0,22]	14 (2,8%)	58 (12,8%)	0,20 [0,11-0,36]
	Majeur	13 (2,6%)	61 (13,5%)	0,18 [0,10-0,33]	26 (5,3%)	64 (14,2%)	0,34 [0,22-0,54]
	IDM	5 (1,0%)	6 (1,3%)	0,76 [0,23-2,50]	6 (1,2%)	10 (2,2%)	0,54 [0,20-1,49]
	Dialyse	1 (0,2%)	3 (0,7%)	0,30 [0,03-2,93]	1 (0,2%)	3 (0,7%)	0,30 [0,03-2,93]
Stim. card.	32 (6,5%)	18 (4,0%)	1,66 [0,93-2,96]	36 (7,3%)	24 (5,4%)	1,39 [0,83-2,33]	
Obstruct. coronaire**	5 (1,0%)	3 (0,7%)	0,30 [0,03-2,93]	1 (0,2%)	3 (0,7%)	0,30 [0,03-2,93]	

* Engageant le pronostic vital, invalidants ou majeurs

** Nécessitant une intervention

	Classification NYHA	J30		1 an	
		SAPIEN 3	Chirurgie	SAPIEN 3	Chirurgie
I		395/492 (80,3%)	289/433 (66,7%)	394/479 (82,3%)	339/407 (83,3%)
II		91/492 (18,5%)	125/433 (28,9%)	80/479 (16,7%)	62/407 (15,2%)
III		6/492 (1,2%)	19/433 (4,4%)	5/479 (1,0%)	6/407 (1,5%)
IV		0/492 (0%)	0/433 (0%)	0/479 (0%)	0/407 (0%)

	Performances hémodyn.	J30		1 an	
		SAPIEN 3	Chirurgie	SAPIEN 3	Chirurgie
	Gradient moyen (mmHg)	12,8 ± 0,20 (n=490)	11,2 ± 0,21 (n=426)	13,7 ± 0,26 (n=469)	11,6 ± 0,25 (n=390)
	Pic du gradient (mmHg)	23,8 ± 0,36 (n=490)	21,0 ± 0,39 (n=426)	25,0 ± 0,46 (n=470)	21,3 ± 0,44 (n=390)
	SVAo Eff. (cm²)	1,7 ± 0,02 (n=470)	1,8 ± 0,02 (n=395)	1,7 ± 0,02 (n=446)	1,8 ± 0,02 (n=371)
	FEVG (%)	65,7 ± 0,37 (n=479)	65,5 ± 0,44 (n=408)	66,4 ± 0,37 (n=449)	66,5 ± 0,41 (n=365)
Régurgitation aortique totale					
	0+/1+	345/490 (70,4%)	409/428 (95,6%)	322/470 (68,5%)	365/389 (93,8%)
	2+	141/490 (28,8%)	18/428 (4,2%)	143/470 (30,4%)	22/389 (5,7%)
	≥ 3+	4/490 (0,8%)	1/428 (0,2%)	5/470 (1,1%)	2/389 (0,5%)

	SAPIEN 3 (n=495)	Chirurgie (n=453)
Nombre de jours en USIC (jour)	1,3 ± 0,08	3,6 ± 0,13
Nombre de jours en vie en dehors de l'hôpital (jour)	360,0 ± 1,07	348,3 ± 2,32
Test de marche de 6 minutes (m)		
Différence entre J30 et l'état basal	17,2 ± 4,64	-15,2 ± 6,27
Différence entre 1 an et l'état basal	15,3 ± 5,31	15,1 ± 5,85

Statut de santé	J30		1 an	
	SAPIEN 3	Chirurgie	SAPIEN 3	Chirurgie
KCCQ Différence vs état basal	18,6 ± 0,83 (n=491)	2,5 ± 1,05 (n=429)	19,4 ± 0,87 (n=478)	17,4 ± 0,99 (n=400)
EQ-5D-5L Différence vs état basal	11,0 ± 0,77 (n=485)	1,1 ± 0,90 (n=419)	10,1 ± 0,80 (n=473)	9,0 ± 0,86 (n=394)
SF-36 (comp. physique) différence vs état basal	5,0 ± 0,38 (n=478)	-2,7 ± 0,44 (n=416)	5,2 ± 0,39 (n=468)	5,0 ± 0,44 (n=389)
SF-36 (comp. mentale) différence vs état basal	3,4 ± 0,41 (n=482)	0,1 ± 0,53 (n=417)	3,5 ± 0,41 (n=472)	4,0 ± 0,46 (n=391)

Lieu de sortie	SAPIEN 3 (n=495)	Chirurgie (n=453)
Domicile	474/495 (95,8%)	331/453 (73,1%)
Soins à domicile	14/495 (2,8%)	51/453 (11,3%)
Etablissement de soins infirmiers	1/495 (0,2%)	30/453 (6,6%)
Centre de réadaptation	3/495 (0,6%)	34/453 (7,5%)
Autre hôpital	0/495 (0%)	3/453 (0,7%)
Décédé	3/495 (0,6%)	4/453 (0,9%)

Dysfonction de la valve à 1 an	SAPIEN 3	Chirurgie
Dysfonction non structurelle*	324/452 (71,7%)	212/372 (57%)
Dysfonction structurelle	82/473 (17,3%)	61/391 (15,6%)
Dysfonction hémodynamique primaire	70/473 (14,8%)	49/391 (12,5%)
Détérioration structurelle	12/473 (2,5%)	12/392 (3,1%)
Echec de la valve	0/473 (0%)	1/392 (0,3%)

* Dysfonction non structurelle : fuite paravalvulaire, endocardite ou mismatch patient/prothèse, à la sortie de l'hôpital

Sous-étude CT :

Mise en évidence de 15,3% et 29,9% de patients avec divers degrés d'épaississement des feuillets à J30 et 1 an, respectivement, dans le groupe EDWARDS SAPIEN 3 par rapport à 4,3% et 19,5% des patients dans le groupe chirurgie. Divers degrés de restriction de la mobilité des feuillets chez 14,8% et 26,5% des patients EDWARDS SAPIEN 3 à J30 et 1 an, respectivement par rapport à 3,2% et 16,9% dans le groupe chirurgie.

Commentaires

- ▶ Étude financée par EDWARDS LIFESCIENCES.
- ▶ Patients ultra-sélectionnés (un tiers des patients sélectionnés ont été exclus). Pas de patients coronariens avec lésions complexes, pas de bicuspidie.
- ▶ Le critère de jugement principal est composite. Il associe tous les décès, tous les AVC (invalidants ou non) et les réhospitalisations. Ce critère associe donc des événements de gravité diverse. Il ne répond pas aux recommandations du groupe VARC-2 qui préconisait pour la réalisation des études cliniques sur les TAVI d'analyser le critère composite associant les décès toutes causes et les accidents vasculaires cérébraux invalidants.
- ▶ Adjudication des événements non réalisée en aveugle engendrant un biais de suivi.
- ▶ Déséquilibre dans les sorties d'essai (7 dans le groupe EDWARDS SAPIEN 3 vs 53 dans le groupe chirurgie).
- ▶ Plus de 26,4% des patients du groupe chirurgie ont bénéficié d'une procédure chirurgicale concomitante vs 7,9% dans le groupe SAPIEN 3.

	▶ Analyse des critères de jugement secondaires (selon la méthode séquentielle hiérarchique) en supériorité non réalisée sur la population en intention de traiter (biais d'attrition). ▶ En ce qui concerne les résultats de la sous-étude CT : l'impact clinique à long terme des anomalies (épaississement des feuillets, restriction de la mobilité des feuillets) détectées à l'imagerie est inconnu.
--	--